

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 62

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Ulrich's Periodicals Directory и Google Scholar

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Антонов А.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
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
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, 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
Малаянская 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, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
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
Шербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шербакова 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
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гусев 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
Узунья 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: redaksiya@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)

3.2017

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
Voinova V.Yu. MD, PhD, Moscow, 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

Kobrinisky B.A. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kuchеров Y.I. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Malyavskaya S.I. MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Mizernitsky Y.L. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Osmanov I.M. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Pampura A.N. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Paunova S.S. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Savenkova N.D. MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Skripchenko N.V. PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Uvarova E.V. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kharitonova L.A. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shkolnikova M.A. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shumilov P.V. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakov P.L. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakova M.Y. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
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

Людмила Павловна Назаренко (К 70-летию со дня рождения)

Обращение главного редактора

ПЕРЕДОВАЯ

Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барах П., Величковский Б.Т., Галагудза М.М., Дворжжик Д.А., Диммок Д., Земсков В.М., Колтунов И.Е., Люстиг Р., Малавская С.И., Медведев О.С., Петрайкина Е.Е., Ревшвили А.Ш., Свистунов А.А., Смит Д., Сухоруков В.С., Тюкавин А.И., Царегородцев А.Д., Шапира Н.

Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть I

Леонтьева И.В.

Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек

Кельмансон И.А.

Сон ребенка в онтогенезе и использование стандартизованного опросника для оценки поведения детей во время сна

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Кушнарева М.В., Мархулия Х.М., Дементьева Г.М., Чурсина Е.С., Кешишян Е.С., Семенов А.В. Госпитальная пневмония, ассоциированная с возбудителем *Stenotrophomonas maltophilia*, у новорожденных детей

Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы

Матвеева Е.А., Филькина О.М., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Долотова Н.В., Упвалов С.А. Инвалидность детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.М., Николаева Е.А., Данцев И.С., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей

ANNIVERSARY

5 Lyudmila Pavlovna Nazarenko (to the seventieth anniversary)

6 Message from the editor-in-chief

EDITORIAL

7 Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T., Galagudza M.M., Dworaczuk D.A., Dimmock D., Zemskov V.M., Koltunov I.E., Lustig R., Malyavskaya S.I., Medvedev O.S., Petryaykina E.E., Revishvili A.Sh., Svistunov A.A., Smith D., Sukhorukov V.S., Tyukavin A.I., Tsaregorodtsev A.D., Shapira N.

Personalized medicine as an updated model of the national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure

LITERATURE REVIEWS

15 Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Prematurity as a medical and social healthcare problem. Part I

20 Leontyeva I.V.

Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

PERSONALIZED PEDIATRICS

32 Morozov S.L., Dlin V.V., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S. Molecular nephropathology: new opportunities for kidney diseases diagnostics

37 Kelmanson I.A.

Child sleep ontogeny and application of the standardized questionnaire for the evaluation of child behaviour during sleep.

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

53 Kushnareva M.V., Markhulia H.M., Dementyeva G.M., Chursina E.S., Keshishyan E.S., Semenov A.V. Hospital-acquired pneumonia, associated with the causative agent *Stenotrophomonas maltophilia* in newborn infants

59 Ust'janceva L.S., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Zakharova S.Yu., Shamova K.P., Bychkova S.V. Features of innate and adaptive immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system

66 Matveeva E.A., Fil'kina O.M., Malyshkina A.I., Nazarov S.B., Dolotova N.V., Upovalov S.A. Disability of infants born with a body weight of less than 1500 grams

HEREDITARY DISEASES

71 Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu., Bukina T.M., Bukina A.M., Nikolaeva E.A., Danitsev I.S., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I. Clinical and genetic characteristics of mucopolipidosis II and IIIA types in children

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Мясников А.А.,
Суспицын Е.Н., Харисова Э.Р.
Протеинурия и В₁₂-дефицитная анемия в структуре син-
дрома Иммерслунд—Гресбека: клиническое наблюдение

79 Andreeva E.F., Savenkova N.D., Myasnikov A.A.,
Suspitsyn E.N., Harisova E.R.
Proteinuria and B₁₂-deficiency anemia in the structure
of Imerslund—Gräsbeck syndrome: case report

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

DIAGNOSTIC PROBLEMS

Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Остроушко Д.В.,
Шалькевич О.В.
Математическая модель диагностики перинатального
поражения центральной нервной системы у детей в нео-
натальном периоде

85 Shalkevich L.V., Tyrsin A.N., Ostroushko D.V.,
Shalkevich O.V.
Mathematical model of diagnostics of perinatal damage of the
central nervous system in infants in the neonatal period

Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю.,
Иванова Г.П., Команцев В.Н., Клишкин А.В.
Нейрофизиологические показатели в диагностике рас-
сеянного склероза и острого диссеминированного эн-
цефаломиелита у детей

92 Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu.,
Ivanova G.P., Komantsev V.N., Klimkin A.V.
Neurophysiology parameters in diagnostic of multiple scler-
osis and acute disseminated encephalomyelitis in children

Федорцов О.Е., Мочульская О.Н.
Новые подходы к диагностике атопического дерматита
у детей

99 Fedortsiv O.E., Mochul'skaya O.N.
New approaches to the diagnosis of atopic dermatitis
in children

ОБМЕН ОПЫТОМ

EXPERIENCE EXCHANGE

Островский И.М., Прохоров Е.В., Наризный М.Ю.
Здоровье детей по результатам анкетирования родителей

105 Ostrovskiy I.M., Prokhorov E.V., Narizhnyi M.Yu.
Health of children from the results of the parents questionnaire

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Ключников С.О., Кравчук Д.А., Оганнисян М.Г.
Остеопороз у детей и его актуальность для детской
спортивной медицины

112 Klyuchnikov S.O., Kravchuk D.A., Ogannisyan M.G.
Osteoporosis in children and its relevance for pediatric
sports medicine

Черникова А.А., Гордеев А.В., Бениова С.Н.
Иммунотерапия иксодового клещевого боррелиоза
у детей

121 Chernikova A.A., Gordeets A.V., Beniova S.N.
Immunotherapy ixodes tick borreliosis in children

Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Шилина Н.М.,
Гурченкова М.А.
Ранние этапы формирования пищевого поведения

125 Pyrieva E.A., Gmshinskaya M.V., Shilina N.M.,
Gurchenkova M.A.
Early stages in the formation of eating behavior

Путинцев А.Н., Алексеев Т.В., Акименков А.М.,
Демикова Н.С., Лапина А.С.
Интернет-приложение «Врожденные пороки разви-
тия» для повышения уровня знаний врачей и обучения
студентов

130 Putintsev A.N., Alekseev T.V., Akimenkov A.M.,
Demikova N.S., Lapina A.S.
Web application «Congenital malformations» to improve the
level of doctors' knowledge and training of students

НЕКРОЛОГ

OBITUARY

Памяти профессора П.В. Новикова

137 In memoriam professor P.V. Novikova

Людмила Павловна Назаренко (К 70-летию со дня рождения)

1 июня 2017 г. исполнилось 70 лет известному ученому в области медицинской генетики и клиницисту, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ, заместителю директора НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук и руководителю лаборатории наследственной патологии Людмиле Павловне Назаренко.

Людмила Павловна окончила педиатрический факультет Кыргызского государственного медицинского института в 1971 г., два года работала врачом-педиатром, а затем младшим научным сотрудником отделения патологии сердечно-сосудистой системы Кыргызского НИИ охраны материнства и детства АМН СССР. С 1974 по 1977 г. обучалась в аспирантуре Института медицинской генетики АМН СССР (г. Москва). Защитила кандидатскую диссертацию «О проявлении гена муковисцидоза в гомо- и гетерозиготном состоянии» (1977 г.). Возвратившись в Киргизию, работала старшим научным сотрудником отдела акушерства Кыргызского НИИ педиатрии и акушерства АМН СССР. При ее непосредственном участии была организована республиканская медико-генетическая консультация в г. Фрунзе.

В 1982 г. Л.П. Назаренко была приглашена в томский отдел Института медицинской генетики АМН СССР старшим научным сотрудником лаборатории популяционной генетики. С 1989 г. она — руководитель лаборатории наследственной патологии и главный врач генетической клиники института. С 2007 г. — заместитель директора по научной и лечебной работе.

Л.П. Назаренко выполнен важный, имеющий фундаментальное значение цикл работ, касающихся изучения груза наследственной патологии народонаселения Сибири и Дальнего Востока, закономерностей его формирования. Результаты исследования в отношении населения Томской области были детально проанализированы в докторской диссертации «Отягощенность наследственными болезнями и врожденными пороками развития детей и организация медико-генетической помощи в Томской области» (1998 г.) и монографии (совместно с В.П. Пузыревым) «Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири» (2000 г.).

Л.П. Назаренко — научный руководитель и участник многочисленных экспедиций в регионы Сибири (Якутия, Бурятия, Алтай, Тува, Хакасия). Результаты этих исследований обобщены в коллективных монографиях: «Комплексное клинико-генетическое исследование коренных народностей Западной Сибири» (1987 г.), «Генетико-экологическая оценка состояния здоровья жителей Якутии» (2001 г.), «Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы» (1990 г.) и «Тувинцы: гены, демография, здоровье» (2003 г.). Последние две были удостоены премии и диплома Правительства Республики Тыва.

Другое направление научной деятельности Людмилы Павловны касается проблем экогенетики — исследование влияния комплекса факторов на основные параметры здоровья работников промышленных предприятий и населения сопредельных территорий; она соавтор монографии «Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье» (2004 г.). При ее участии в г. Северске Томской области



открыта медико-генетическая консультация как подразделение Северского биофизического центра.

Талантливый и опытный клиницист, врач-генетик Л.П. Назаренко — организатор и многие годы руководитель генетической клиники института, являющейся Федеральным центром по медицинской генетике Минздрава РФ. Благодаря ее инициативе в клинике проводятся высокотехнологические методы лечения, осуществляется диагностика наследственной патологии, в том числе дородовая, с использованием современных молекулярно-генетических, цитологических и биохимических методов.

Л.П. Назаренко — автор более 350 научных публикаций, в том числе 6 монографий, 3 учебных и методических пособий для врачей. Под ее руководством защищена одна докторская и 10 кандидатских диссертаций, ее ученики работают во многих медико-генетических консультациях России.

Л.П. Назаренко ведет большую педагогическую и общественную работу. Она — профессор кафедры медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета, главный специалист-генетик Департамента здравоохранения Томской области, член диссертационного совета по специальности «Генетика», член Российского общества медицинских генетиков и Европейского общества генетики человека, член редакционного Совета научно-практического журнала «Медицинская генетика».

Коллектив ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН

Коллектив ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» желают Людмиле Павловне новых творческих успехов, здоровья и благополучия

Дорогие читатели журнала!

Современная медицина стоит на пороге революционных преобразований, связанных в первую очередь с появлением ряда принципиально новых понятий, например, *трансляционная медицина*, *прецизионная медицина*, *превентивная медицина* и др. Особую актуальность приобрело понятие *персонализированная медицина*.

Будучи следствием многовековых попыток «лечить не болезнь, а больного», в условиях появления новых технологических возможностей это понятие становится в настоящий момент краеугольным камнем новой генерации практического здравоохранения, способного стабилизировать показатели заболеваемости, существенно снижая инвалидность трудоспособного населения и сокращая традиционно высокие расходы на лечение. Совершенно ясно, что одним из ключевых инструментов в создании такой парадигмы должно стать развитие соответствующих подходов в нашей специальности — педиатрии. По сути дела, профилактическое направление в педиатрии всегда занималось не только формированием здоровья ребенка, но и обеспечением последующего индивидуального здоровья взрослого человека. Соответственно подключение педиатров к ресурсной базе персонализированной медицины с формированием сегмента *персонализированной педиатрии* чрезвычайно актуально.

Следует отметить, что активно внедряемые в развитых странах, в первую очередь в США, подходы персонализированной медицины, несмотря на перспективы огромного скачка в повышении качества жизни и экономии бюджета здравоохранения, сталкиваются с большими трудностями, во многом связанными с психологическим неприятием врачей и отсутствием у них достаточных знаний в необходимых областях. Поэтому Коалиция персонализированной медицины США в своем «Руководстве для облегчения клинического внедрения персонализированной медицины» в качестве первой среди многих целей формулирует необходимость привлечения внимания максимально возможного круга врачей к соответствующим информационным источникам. Протицирую некоторые первоочередные задачи, сформулированные этой Коалицией:

- разрабатывать и публиковать в свободном доступе достоверную информацию о персонализированной медицине на сайтах и социальных медиа-платформах;

- организовывать совместные форумы, чтобы договориться о единой терминологии для описания персонализированной медицины;
- обновлять текущие медицинские и фармацевтические учебные программы для включения в них положений персонализированной медицины;
- внедрять положения персонализированной медицины в новые и существующие программы непрерывного медицинского образования;
- организовывать региональные мероприятия для повышения осведомленности в области персонализированной медицины врачей, фармацевтов и общественных деятелей.

Для претворения на практике ресурсной базы персонализированной педиатрии должна быть создана принципиально новая стратегия, основанная на доклиническом выявлении биоиндикаторов скрытой патологии задолго до проявления клинических признаков болезни. При этом в педиатрической практике нанобиотехнологии помогают преодолевать ограничения методов современной диагностики и таргетной терапии, содействуя установлению быстрого, точного и наиболее полного диагноза, а также интеграции всех диагностических программ с превентивно-профилактическими и лечебно-реабилитационными мероприятиями в рамках персонализированных подходов к больному ребенку или ребенку из группы риска. Реализация целей и задач персонализированной педиатрии обеспечит со временем переход от системы, ориентированной на лечение заболевания, к системе охраны индивидуального здоровья и программам по управлению здоровьем собственным, которые отличаются яркой профилактической направленностью.

Учитывая вышесказанное и начиная с этого номера, мы считаем целесообразным и необходимым открыть в нашем журнале новую рубрику «Персонализированная педиатрия». И, соответственно, приглашаем всех заинтересованных авторов активно участвовать в создании такой рубрики. При этом полагаем необходимым статьи из этой рубрики публиковать в открытом доступе на сайте нашего журнала на русском и английском языках.

Главный редактор журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»

проф. А.Д. Царегородцев

Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения.

Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры

С.В. Сучков¹, Х. Абэ², Е.Н. Антонова¹, П. Барач³, Б.Т. Величковский⁴, М.М. Галагудза⁵, Д.А. Дворжик⁶, Д. Диммок⁷, В.М. Земсков⁸, И.Е. Колтунов⁹, Р. Люстиг¹⁰, С.И. Малявская¹¹, О.С. Медведев¹², Е.Е. Петряйкина⁹, А.Ш. Ревивили⁸, А.А. Свистунов¹, Д. Смит¹³, В.С. Сухоруков^{1,4}, А.И. Тюкавин^{5,14}, А.Д. Царегородцев⁴, Н. Шапира¹⁵

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия;

²Международное общество персонализированной медицины, Токио, Япония;

³Университет Уэйн, Чикаго, США;

⁴ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Северно-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

⁶Корпорация Оракл, Сан-Франциско, США;

⁷Калифорнийский университет, Сан-Диего, США;

⁸ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва, Россия;

⁹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия;

¹⁰Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США;

¹¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Россия;

¹²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

¹³Клиника Майо, Рочестер, США;

¹⁴ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия», Россия;

¹⁵Колледж Ашкелон, Израиль

Personalized medicine as an updated model of national health-care system.

Part 1. Strategic aspects of infrastructure

S.V. Suchkov¹, H. Abe², E.N. Antonova¹, P. Barach³, B.T. Velichkovskiy⁴, M.M. Galagudza⁵, D.A. Dworaczek⁶, D. Dimmock⁷, V.M. Zemskov⁸, I.E. Koltunov⁹, R. Lustig¹⁰, S.I. Malyavskaya¹¹, O.S. Medvedev¹², E.E. Petryaykina⁹, A.Sh. Revishvili⁸, A.A. Svistunov¹, D. Smith¹³, V.S. Sukhorukov^{1,4}, A.I. Tyukavin^{5,14}, A.D. Tsaregorodtsev⁴, N. Shapira¹⁵

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²International Society for Personalized Medicine, Japan;

³University of Wayne, Chicago, USA;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁵North-West Federal Medical Research Center V.A. Almazov, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

⁶Oracle Corporation, San Francisco, USA;

⁷California University, San Diego, USA;

⁸A.V. Vishnevskiy Surgery Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁹Morozovskaya Pediatric City Clinical Hospital, Moscow Health Department, Russia;

¹⁰California University, San Francisco, USA;

¹¹North State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia;

¹²Moscow M.V. Lomonosov State University, Moscow, Russia;

¹³Mayo Clinic, Rochester, USA;

¹⁴St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy, Russia;

¹⁵Ashkelon College, Israel

В статье рассмотрены ключевые проблемы перехода национальной системы здравоохранения на новую платформу персонализированной медицины и, в частности, педиатрии. В первой части, публикуемой в настоящем номере, анализируются наиболее важные из необходимых аспекты инфраструктуры новой модели. Приведены доказательства чрезвычайной актуальности внедрения новой модели предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (ПППМ). Результатом внедрения должны стать прорывные успехи в решении многих эпидемиологических, диагностических, лечебных, профилактических, социальных и экономических проблем. Подчеркнуто, что неонатология и педиатрия представляют собой важнейшее звено в этой парадигме. При рассмотрении потенциальной архитектуры указанной модели выявлены важные характеристики основных ее сегментов. Представлены диагностические принципы (генотипирование, таргетирование, динамический скрининг биомаркеров) и арсенал (геномика, протеомика, метаболомика, инструменты математического моделирования и др.) персонализированной медицины. Акцентируется внимание на необходимости создания информационных (глобальных, региональных и целевых) банков, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья. Обсуждается необходимость создания нового социального механизма принятия решений о выборе превентивного протокола, минимизирующего риски заболевания или предупреждающего его развитие. Рассмотрены четыре категории базовых программ медико-социального сопровождения лиц из категории риска. Приведены необходимые условия претворения в сферу практики этих программ. Обсуждены основные задачи и проблемы разработки принципов составления превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных протоколов персонализированной медицины.

Ключевые слова: дети, здравоохранение, педиатрия, предиктивная, превентивная и персонализированная медицина (ПППМ).

Для цитирования: Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барах П., Величковский Б.Т., Галагудза М.М., Дворчик Д.А., Диммок Д., Земсков В.М., Колтунов И.Е., Люстиг Р., Малявская С.И., Медведев О.С., Петрайкина Е.Е., Ревизишвили А.Ш., Свистунов А.А., Смит Д., Сухоруков В.С., Тюкавин А.И., Царегородцев А.Д., Шапира Н. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 7–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14

The article considers the key problems of the transition of the national health-care system to a new platform of personalized medicine and, in particular, pediatrics. The first part, published in this issue, analyzes the most important of the necessary aspects of the infrastructure of the new model. Evidence is given of the extreme urgency of introducing a new model of predictive, preventive and personalized medicine (PPPM). The result of implementation should be breakthrough success in solving many epidemiological, diagnostic, curative, preventive, social and economic problems. It is emphasized that neonatology and pediatrics are the most important link in this paradigm. When considering the potential architectonics of the model, important characteristics of its main segments are revealed. Diagnostic principles (genotyping, targeting, and dynamic screening of biomarkers) and arsenal (genomics, proteomics, metabolomics, mathematical modeling tools, etc.) of personalized medicine are presented. Attention is focused on the need to create information (global, regional and target-specific) banks that are necessary for monitoring individual health. The need to create a new social decision-making mechanism for selecting a preventive protocol that minimizes the risks of the disease or prevents its development is discussed. Four categories of basic programs of medical and social support of persons from the risk category are considered. The necessary conditions for translating these programs into practice are presented. The main tasks and problems of developing the principles for the preparation of preventive-prophylactic and protocols of medical rehabilitation for personalized medicine were discussed.

Key words: children, health care, pediatrics, predictive, preventive and personalized medicine (PPPM)

For citation: Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T., Galagudza M.M., Dworaczek D.A., Dimmock D., Zemskov V.M., Koltunov I.E., Lustig R., Malyavskaya S.I., Medvedev O.S., Petraykina E.E., Revishvili A.Sh., Svistunov A.A., Smith D., Sukhorukov V.S., Tyukavin A.I., Tsaregorodtsev A.D., Shapira N. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(3): 7–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14

1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА И АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Охрана здоровья является одной из важнейших функций современного цивилизованного государства, а обеспечение национальной безопасности в сфере здравоохранения признается одним из приоритетных направлений деятельности такого государства и общества в целом. Соответственно вопросы обеспечения национальной безопасности в сфере

здравоохранения приобретают все более актуальное значение в цивилизованном сегменте экономики и политики.

Демографические показатели в РФ сохраняются на неудовлетворительно низком уровне по сравнению с аналогичными показателями экономически развитых стран, иллюстрируя тем самым неблагоприятную для России демографическую ситуацию. А доминирующая по сей день «ремонтная» медицина, будучи консервативной и необоснованно

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Сучков Сергей Викторович — д.м.н., проф., директор Центра персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Антонова Елена Николаевна — ассистент кафедры экономики сестринского дела Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Свистунов Андрей Алексеевич — член-корр. РАН, д.м.н., проф., первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

119048 Москва, М. Трубецкая ул., д. 8я

Величковский Борис Тихонович — академик РАН, д.м.н., проф., советник ректора РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф., советник ректора РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. НИЛ общей патологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

orcid.org/0000-0001-8927-3176

Галагудза Михаил Михайлович — член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор Института экспериментальной медицины Северо-Западного медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Земсков Владимир Михайлович — д.м.н., проф., рук. группы клинической иммунологии Института хирургии им. А.В. Вишневского

Ревизишвили Амиран Шотаевич — академик РАН, д.м.н., проф., директор Института хирургии им. А.В. Вишневского

115093 Москва, ул. Б.Серпуховская, д.27

Колтунов Игорь Ефимович — д.м.н., проф., гл. врач Морозовской ДГКБ

Петрайкина Елена Ефимовна — д.м.н., проф., первый заместитель гл. врача Морозовской ДГКБ

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

Малявская Светлана Ивановна — д.м.н., проф., проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой педиатрии Северного государственного медицинского университета

163000 Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51

Медведев Олег Стефанович — д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

119991 Москва, Ленинские горы, д. 1

Тюкавин Александр Иванович — д.м.н., проф., зав. кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

Abe Hiroyuki — MD, PhD, President of International Society of Personalized Medicine, Tokyo, Japan

Barach Paul — MD, PhD, Clinical Professor, Department of Pediatrics, Wayne State University School of Medicine, Chicago, IL, USA

Dworaczek David A. — PhD, Director, Life and Health Sciences Strategic Development Center, Oracle Corporation, Redwood City, California, USA

Dimmock David — MD, PhD, Medical Director, Rady Children's Hospital, UCSD, San Diego, CA, USA

Lustig Robert H. — M.D., PhD, Professor of Pediatrics in the Division of Endocrinology at University of California, San Francisco, and Director of the Weight Assessment for Teen and Child Health (WATCH) Program at UCSF, USA

Smith David — PhD, Professor, Department of Laboratory Medicine and Pathology and Chairman, Technology Assessment Group, Center for Individualized Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Shapira Niva — MD, PhD, Director of Institute for Nutrition Research, Rabin Medical Center, Beilinson Campus, Petah Tikva, Israel

дорогой, безжалостно поглощает государственные резервы, не давая возможности сохранять здоровье будущих поколений. На этом фоне, несмотря на колоссальные расходы, связанные с разработкой новейших технологий, показатели общей заболеваемости и особенно индексы хронизации заболеваний и инвалидизации населения продолжают неуклонно расти. Снижению продолжительности жизни способствует и увеличение смертности людей трудоспособного возраста, значительная часть которых находится в зонах потенциальных рисков инвалидизации. Все это является сдерживающим фактором для обеспечения экономики кадровыми ресурсами и соответственно угрозой для национальной безопасности в перспективе [1].

По сути, в существующей модели практического здравоохранения отсутствует ключевое звено — мониторинг *индивидуального здоровья*, в основе которого лежат активно разрабатываемые в развитых странах принципы *персонализированной медицины*. Именно это звено, основанное на раннем (*доклиническом*) выявлении заболевания и последующих *превентивно-профилактических*, а позднее — *лечебно-реабилитационных* мероприятиях, способно реально стабилизировать показатели заболеваемости и снизить инвалидность трудоспособного населения, существенно сократив традиционно высокие расходы на лечение уже заболевших людей.

Персонализированная медицина ставит основной задачей не совершенствование методов лечения уже существующих заболеваний, а предсказание вероятности их возникновения, что может позволить своевременно проводить *превентивно-профилактические* мероприятия для предупреждения их дальнейшего развития, улучшая состояние здоровья, повышая качество и увеличивая продолжительность активного (включая творческий) периода жизни. Само собой разумеется, что неонатология и педиатрия представляют собой важнейшее звено в этой парадигме. Такого рода стратегия дает врачу реальную возможность вовремя принимать *превентивные* меры, *персонализация* которых окажет существенное влияние на демографическую ситуацию и состояние национального генофонда [2].

2. ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТониКИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ КАК ОБНОВЛЯЕМОЙ МОДЕЛИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Персонализированная медицина оперирует достаточным арсеналом лечебно-диагностических, превентивно-профилактических и реабилитационных инструментов принципиально новых генераций, необходимых для итоговой оценки предрасположенности пациента (или лица из группы риска) к развитию той или иной формы заболевания и принятия соответствующего протокола превентивно-профилакти-

ческих и лечебно-реабилитационных мероприятий. В связи с этим в настоящее время принято рассматривать различные аспекты персонализированной медицины через призму такого понятия, как предиктивная, превентивная и персонализированная медицина (ПППМ).

2.1. Сегмент предиктивной медицины

Предикция как начальный инструмент персонализированной медицины предусматривает прогнозирование стадийности в развитии заболевания и, что еще важнее, направлена на выделение субпопуляций пациентов, чувствительных к тем или иным видам лечения. Тщательное исполнение предиктивных мер позволяет паре «врач—пациент» действовать совместно и активно. От пациента, в частности, такой подход потребует своевременной коррекции образа жизни с регулярным наблюдением у специалиста-превентолога [3–5].

2.2. Сегмент превентивной медицины

Основная цель превентивного сегмента — здоровый образ жизни, и именно поэтому превентивная медицина противостоит традиционной лечебно-паллиативной медицине, выходя далеко за границы общепринятой инфраструктуры здравоохранения [6, 7].

2.3. Сегмент персонализированной медицины

Персонализированная медицина — сравнительно новая отрасль здравоохранения, а ее технологическая составляющая — это комплекс превентивно-профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, основанных на результатах исследования индивидуальных геномов, протеомов и метаболомов и ориентируемых на конкретного пациента [8].

2.4. Диагностические принципы и арсенал персонализированной медицины

Что же должна сделать современная диагностика для решения задач персонализированной медицины?

Во-первых, уметь своевременно определять генетическую предрасположенность к возникновению типовой патологии (этап *генотипирования*), рассчитывая с высокой достоверностью количественный показатель риска, что позволяет проводить мероприятия, предупреждающие развитие заболеваний.

Во-вторых, путем тестирования на биомаркеры оценивать стадию развития и форму патологического процесса, прогнозируя его течение с возможным возникновением осложнений и подбирая по итогам *таргетирования* превентивно-профилактический или лечебно-реабилитационный протокол.

В-третьих, за счет динамического скрининга биомаркеров проводить и отслеживать реакции организма на терапию и хирургическое вмешательство.

Основой для решения вышеуказанных задач становятся базовые алгоритмы, позволяющие использовать для целевых мероприятий структуру клинко-диагностических центров и поликлиник, обходя серьезные затраты из категории «*койко-день*». Фундаментальную основу персонализированной медицины составляют

геномика, протеомика, метаболомика и инструменты математического моделирования, в том числе относящиеся к категории биоинформатики.

Так, используя адресный протокол геномного сканирования, а также информацию, полученную из трех основополагающих источников — генеалогического древа, анамнеза заболевания и анамнеза жизни — следует выявить лиц, предрасположенных к развитию данного заболевания, формируя для второго этапа (этапа **фенотипирования**) соответствующие группы.

Отобранные по итогам первого (геномного) этапа лица обследуются с использованием целевых панелей протеомных и метаболомных биомаркеров, с отслеживанием на **доклинической** стадии. Современные технологии фенотипирования (протеомный, иммунный и метаболомный скрининг) не только значительно повышают эффективность доклинической и предиктивной диагностики, но и за счет применения микробиочипов с различными типами детекции резко увеличивают пропускную способность учреждений здравоохранения при профилактических обследованиях и диспансерных наблюдениях.

Созданный недавно молекулярный **Атлас человеческого протеома** (Human Protein Atlas) [9], в котором успешно применен системный подход для поиска связей между экспрессией генов и межклеточной кооперацией, позволил точно оценить роль конкретных сигнальных путей на различных стадиях канцерогенеза. Именно эта энциклопедия и приоткрыла в практическом здравоохранении новую эру, обозначив переход от диагностики и лечения среднестатистических форм заболеваний к системной работе со здоровьем конкретного индивидуума. Это дало ощутимый толчок к развитию персонализированной медицины, где на смену методикам массовых манипуляций с пациентом приходят персонализированные «омикс»-протоколы диагностики и персонализированная таргетная терапия.

Аккумулируемые в ходе обследования результаты гено- и фенотипирования, подвергнутые компьютерной обработке, будут использоваться в создании информационных (глобальных, региональных и целевых) банков, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья. Недалек и тот день, когда для оценки мультифакторного заболевания мы сможем определять весь комплекс генов предрасположенности и продуктов их экспрессии, формируя «генетический паспорт» индивидуума. В итоге и врач, и сам индивидуум (в случае ребенка — его родители) становятся обладателями информации о рисках развития предполагаемого заболевания и участвуют в принятии решений о выборе **превентивного** протокола, минимизирующего риски заболевания или предупреждающего его развитие [10, 11].

Суть обновления медицинской парадигмы будет заключаться в первую очередь в том, что существующая модель взаимодействия лечащего врача, меди-

цинской сестры и пациента постепенно будет вытесняться моделью «медицинский советник — здоровый человек (родители здорового ребенка)». При этом в подготовку врача и медицинской сестры как партнеров нового поколения должны быть внесены радикальные реформы, объединяющие аспекты процедурного плана и арсенал медицинской информатики, объясняющий процедуру **биомаркирования** и **таргетирования**. Ведь именно **биомаркеры** дали толчок мультитаргетной терапии и обосновали принципы селекции лекарственных препаратов, способных оказывать превентивно-профилактические и лечебно-реабилитационные эффекты индивидуального характера, препятствующие прогрессированию заболевания [12, 13].

Предлагаемые пациенту (родителям больного ребенка) или лицам из групп риска программы будут принадлежать к четырем базовым категориям, а именно:

1. программы **доклинической** и/или **предиктивной** диагностики заболевания или синдрома с оценкой рисков трансформации стадии **доклинической** патологии в стадию **клинической** манифестации и **предикцией** клинической формы заболевания с полным спектром возможных осложнений;
2. программы **предиктивной** диагностики синдрома генорезистентности к лекарственным препаратам с разработкой персонифицированных протоколов терапии на основе фармакогеномики и фармакопротеомики [14];
3. программы лечения и профилактики с использованием **персонифицированных** протоколов с адресной доставкой лекарственного препарата к соответствующим мишеням, составляющим основу патогенеза данной формы заболевания у конкретного пациента на этом отрезке времени;
4. программы по управлению собственным здоровьем с использованием ресурсов, инструментов и средств фармакокоррекции, фармакопрофилактики и фармакотерапии с целью превенции патологических состояний и реабилитации [15, 16].

Для претворения в сферу практики каждой из вышеуказанных программ потребуются:

- современные технологии генодиагностики, позволяющие в рамках принципиально новых алгоритмов эффективно работать с индивидуальными генофондами и соответствующими геномными банками;
- современные технологии протеомики, иммуномики и метаболомики, открывающие прямой доступ к информации о биомаркерах и биопредикторах в соответствии с задачами предложенной пациенту программы и при его предварительном согласии как заранее «просвещенного» пациента или лица из группы риска;
- целевое использование врачом по согласованию с пациентом, его родителями или лицом из груп-

пы риска информации, получаемой из банков данных, включая банки генетических паспортов;

- разработка индивидуальных поправок к серийным алгоритмам персонифицированной диагностики, лечения и реабилитации, отражающим генетические особенности индивидуума с учетом состояния эндомикробиома и влияния факторов внешней среды [16];
- результаты оценки тестирования формируемых у обследуемого лица ответных реакций со стороны потенциальных фармако-терапевтических мишеней на применяемые в целях превенции или лечения таргетные лекарственные препараты;
- разработка при необходимости для каждого конкретного обследуемого лица, планируемого к восстановительной терапии, индивидуальных протоколов получения плюрипотентных стволовых клеток с набором адресных функций, соответствующих задачам предложенного пациенту или родителям больного ребенка персонифицированного протокола;
- разработка персонифицированных протоколов молекулярной визуализации за основными функциями органов и тканей пациента в ходе мониторинга;
- презентация пилотных дидактических курсов для медицинских аудиторий и пациентов в сферах, имеющих отношение к персонализированной медицине [17].

Вместе с тем подавляющее большинство хронических заболеваний развивается при сочетании генетических дефектов и внешних факторов, в связи с чем многие геномные риски так и не реализуются на протяжении всей жизни лиц из группы риска. В какой же момент врачу-превентологу нужно начинать бить тревогу?

Типовой пример — неблагоприятные реакции на лекарственные препараты. Они стоят на пятом месте среди причин смертности в США, а стоимость обслуживания неблагоприятных реакций составляет 78–117 млрд долл. в год, что превышает ежегодную стоимость всех затрат на лечение. Поэтому определение генетических вариаций, ответственных за побочное действие медикаментов, позволит значительно повысить эффективность персонифицированной терапии, предотвратить назначение потенциально опасных препаратов и определять индивидуально допустимые дозы.

Выходом из ситуации является идентификация у обследуемого лица стандартизированного пакета **диагностических биомаркеров** — именно их наличие указывает не на прогнозируемые риски, а на реально начавшийся патологический процесс, с одной стороны, и на оптимальный пакет таргетных лекарственных препаратов, с другой. Следовательно, определение генетической предрасположенности к появлению побочных реакций на установленные лекарства жизненно необходимо, а как можно более раннее генетическое тестирование, в основу которого

положены панели соответствующих геномных биомаркеров, медленно, но верно входит в ежедневную педиатрическую практику, формируя новое направление в деятельности врача и медицинской сестры — **клиническую фармакогеномику** [14, 18].

Высокую эффективность в работе современных врачей-превентологов, врачей-клиницистов и медицинских сестер новой генерации доказала и метабомика, проявив свой неограниченный потенциал:

- при обнаружении врожденных и наследственных нарушений метаболизма,
- вызванных эндогенными и экзогенными факторами,
- при трансплантациях органов (до и после),
- при изучении токсичности лекарственных препаратов,
- при анализе реакций организма на лекарства (фармакогеномика),
- при определении индивидуальных особенностей реакции организма на различные пищевые продукты (нутриномика).

Сегодня в персонализированной медицине уже разрабатываются протоколы сканирования, позволяющие оценивать итоговую функциональную активность тестируемых генов в совокупности — как на уровне транскрипции и посттранскрипционного процессинга, так и на последующих этапах трансляции и посттрансляционных модификаций с последующим формированием метаболомных сетей. Таким образом, конструируя виртуальный протокол **доклинической** и **предиктивной** диагностики с последующим этапом **превентивно-профилактических** и **лечебно-реабилитационных** мероприятий, необходимо включать в его структуру определенный набор селективируемых биомаркеров, необходимых для:

- создания геномной карты пациента или лица из группы риска;
- построения протеомных и метаболомных карт различных типовых патологических процессов с исчерпывающим анализом их динамики в ходе патогенеза;
- скрининга и идентификации путей передачи сигналов, приводящих к индукции патогенеза;
- идентификации биомаркеров и биопредикторов в целях диагностики и мониторинга ответа организма на **фармакопревентивные** мероприятия (как, например, оценка состояния противоопухолевого иммунитета).

2.4.1. Хранение и использование данных. Итоги диагностического типирования после компьютерной обработки используются в создании единых **информационных баз** (как банков электронных историй болезни и медицинской документации, так и биобанков), необходимых для мониторинга (с использованием мобильных телесистем и облачных технологий) индивидуального здоровья. По-

этому предмет **клинической информатики** — науки о накоплении, передаче, обработке информации об организме больного и медицинских системах, а также информационных процессах при патологических состояниях — требует особого (вероятностного) подхода для **догоспитального** периода оказания помощи, в рамках которого совершается большинство ошибок.

Задачи клинической информатики сфокусированы на компьютерных приложениях для обработки, анализа и представления медицинских данных. Разделы клинической информатики охватывают следующие виды деятельности:

- электронные истории болезни;
- медицинские информационные системы;
- системы поддержки принятия решений и экспертные системы;
- технологии **Medical Data Mining (MDM)**.

При создании единых информационных систем разных уровней глобализации и клинического масштабирования сегодня используются не только базовые станции, но и система мобильных телекоммуникационных платформ, а также новейшие сетевые облака (**network cloudy technologies**). Особое внимание уделяется в последнее время **приватным облакам** (с соответствующей защитой — **private cloudy security**), которые широко применяются как в ежедневной клинической практике, так и в потоке научных исследований с последующим таргетированием лекарственных препаратов [19, 20].

Важной вехой в становлении информационных сетей стал проект по секвенированию генома, с началом реализации которого **биоинформатика** перестала быть только вспомогательным инструментом, оказывая серьезное влияние на медицину, использующую инструменты **моделирования** для прогнозирования поведения сложных биологических систем (имитации роста опухолей, 3D-принтинга и т.п.). К числу наиболее актуальных задач биоинформатики относятся:

- создание компьютерных баз данных для хранения информации о структуре и функции биологических объектов на всех уровнях их иерархии;
- разработка компьютерных методов анализа геномов и изучение их информационного содержания;
- создание математических моделей функционирования здоровых и пораженных патологическим процессом клеток на основе информации, записанной в их геномах, протеомах и метаболомах;
- разработка основ клинической фармакологии.

Раздел же биоинформатики, посвященный разработке методов машинной интерпретации документов в свободной форме, получил название процессинг естественного языка (**Natural language processing**). Эти методы применяются в молекулярной патологии для извлечения новой информации о патологических дефектах генов, белков и их взаимосвязях, что необходимо для макетирования протоколов предиктив-

ной и доклинической диагностики с последующей разработкой персонализированных протоколов превентивно-профилактической и лечебно-реабилитационной терапии [21, 22].

2.5. Принципы превентивно-профилактических и лечебно-реабилитационных протоколов персонализированной медицины

Построение стратегии и тактики превенции, профилактики и реабилитации на основе **доклинической** и **предиктивной** диагностики (и мониторинга) должно учитывать два важных момента, а именно:

- приостановку/блокаду патологического процесса (например, хронического воспаления — для заболеваний аутоиммунной и инфекционной природы; малигнизации с профилактикой и превенцией метастазирования — для заболеваний опухолевой природы);
- восстановление морфофункционального ресурса органа или ткани, независимо от формы первичного патологического состояния.

К ключевым факторам **биопредикции** (раннего прогнозирования), которые определяют риски заболеваний, следует отнести факторы «настороженности» в их современной трактовке. Так, фактор «онкологической настороженности», используемый для выявления предраковых состояний, предусматривает обязательную идентификацию единичных (циркулирующих в организме) трансформированных клеток, включая стволовые клетки-предшественники канцерогенеза, что крайне продуктивно для:

- доклинической диагностики рака в стадии латенции (предрака) на этапе диспансеризации;
- своевременной оценки совокупных рисков метастазирования по итогам протоколов сканирования и молекулярной визуализации;
- мониторинга лечения и прогнозирования возможных рецидивов [11, 23–25].

Как следует из вышеизложенного, реализация целей и задач персонализированной медицины обеспечит со временем переход от системы, ориентированной на лечение заболевания, к системе охраны индивидуального здоровья и программам по управлению здоровьем собственным. Последние отличаются яркой превентивно-профилактической направленностью и ориентированы, в первую очередь, на оптимизацию репродуктивных и педиатрических технологий и стабилизацию национальных генофондов в целом [26–30].

Преодолевая по ходу работы с каждым конкретным пациентом или лицом из группы риска многочисленные барьеры, врачи-клиницисты применяют превентивно-профилактические меры с нарастающей интенсивностью, обозначая новые площадки для лекарств принципиально новых поколений и достигая эффектов, ранее не имевших аналогов в практической медицине. При этом и работы по созданию Центров превентивной и персонали-

зированной медицины ведутся в развитых странах с нарастающей скоростью. По сути, мы находимся на грани глобальных перемен, которые иллюстрируют переход от достаточно консервативной системы

здравоохранения, ориентированной на лечение заболеваний, к системе, сосредоточенной на защите индивидуального здоровья, в том числе путем управления собственным здоровьем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Oh S.M., Stefani K.M., Kim H.C. Development and Application of Chronic Disease Risk Prediction Models. *Yonsei Med J* 2014; 55(4): 853–860. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.4.853.
2. Kewal K. J. Textbook of Personalized Medicine. Springer, 2009; 365.
3. Сучков С.В., Rose N., Notkins A., Golubnichaiia O., von Herrath M., Legg M., Marshall T. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реальности дня завтрашнего. *Тер архив* 2012; 84(8), 81–85. [Suchkov S.V., Rose N., Notkins A., Golubnichaiia O., Herrath M., von Legg M., Marshall T. Introduction to preventive and predictive medicine: past experience and future reality. *Тер архив* 2012; 84(8), 81–85. (in Russ)]
4. Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Андреева А.В., Филатова Г.А., Notkins A., von Herrath M., Сучков С.В. Молекулярные и клеточные мишени как основа доклинической диагностики сахарного диабета типа 1: проблемы и перспективы. *Молекулярная медицина* 2012; 6: 22–31. [Gnatenko D.A., Kostushev D.S., Andreeva A.V., Filatova G.A., Notkins A., von Herrath M., Suchkov S.V. Molecular and cellular targets as the basis of preclinical diagnosis of type 1 diabetes: problems and prospects. *Molecular medicine* 2012; 6: 22–31. (in Russ)]
5. Галимзянов Х.М., Тризно Н.Н., Лопухин Ю.М., Бодрова Т.А., Ноткинс А.Л., Сучкова Е.Н. и др. Предиктивно-превентивная и персонализированная медицина как новая отрасль здравоохранения и ее перспективы. *Астраханский медицинский журнал* 2013; 8(1): 64–70. [Galimzjanov H.M., Trizno N.N., Lopuhin Yu.M., Bodrova T.A., Notkins A.L., Suchkova E.N. et al. The predictive-preventive and personalied medicine as a new branch of health protection and its perspectives. *Astrahanskij meditsinskij zhurnal* 2013; 8(1): 64–70. (in Russ)]
6. Сучков С.В., Мартынов Л.А., Винокуров И.А., Костюшев Д.С., Андреева А.А., Гаджиева С.И. и др. Перспективы развития доклинической диагностики в рамках задач превентивно-профилактической и предиктивной медицины. *Эфферентная и физико-химическая медицина* 2011; 3: 45–56. [Suchkov S.V., Martynov L.A., Vinokurov I.A., Kostushev D.S., Andreeva A.A., Gadzhieva S.I., et al. Prospects for the development of preclinical diagnostics in the framework of preventive-preventive and predictive medicine. *Efferentnaja i fiziko-himicheskaja meditsina* 2011; 3: 45–56. (in Russ)]
7. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Крынский С.А., Пальцев М.А. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии. *Вестник РАМН* 2013; 1: 65–71. [Suchkov S.V., Gnatenko D.A., Kostushev D.S., Krynskiy S.A., Paltsev M.A. Proteomics as a fundamental tool for subclinical screening, tests verification and assessment of applied therapy. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2013; 1: 65–71. (in Russ)]
8. Cornetta K., Brown C.G. Perspective: Balancing Personalized Medicine and Personalized Care. *Acad Med* 2013; 88(3): 309–313.
9. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M., Lindskog C., Oksvold P., Mardinoglu A., et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347(6220): 1260419.
10. Vegter S., Boersma C., Rozenbaum M., Wilffert B., Navis G., Postma M.J. Pharmacoeconomic evaluations of pharmacogenetic and genomic screening programmes: a systematic review on content and adherence to guidelines. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 569–587.
11. Van Bebber S.L., Trosman J.R., Liang S.Y., Wang G., Marshall D.A., Knight S., Phillips K.A. Capacity building for assessing new technologies: approaches to examining personalized medicine in practice. *Per Med* 2010; 7(4): 427–439. DOI:10.2217/pme.10.36
12. Kostushev D., Tsarev I., Gnatenko D., Paltsev M., Suchkov S. Myelin-associated serological targets as applicable to diagnostic tools to be used at the preclinical and transient stages of multiple sclerosis progression. *Open J Immunology* 2011; 1(3): 80–86.
13. Ивкин Д.Ю., Лисицкий Д.С., Чистякова Е.Ю., Галагудза М.М., Захаров Е. А., Карпов А.А. и др. МикроРНК как предиктивный диагностический инструмент и многообещающая мишень для лекарственных средств в лечении хронических сердечных расстройств для использования у пациентов и лиц из группы риска. *Российские биомедицинские исследования* 2016; 1(1): 4–17. [Ivkin D.Yu., Lisickij D.S., Chistjakova E.Yu., Galagudza M.M., Zaharov E.A., Karpov A.A. et al. MicroRNA as a predictive diagnostic tool and a promising target for drugs in the treatment of chronic cardiac disorders for use in patients and individuals at risk. *Russian biomedical research* 2016; 1(1): 4–17. (in Russ)]
14. Horgan D., Jansen M., Leyens L., Lal J.A., Sudbrak R., Hackenitz E. et al. An Index of Barriers for the Implementation of Personalised Medicine and Pharmacogenomics in Europe. *Public Health Genomics* 2014; 17: 287–298.
15. Berkenstadt M., Shiloh S., Barkai G., Katznelson M.B.-M., Goldman B. Perceived personal control (PPC): a new concept in measuring outcome of genetic counselling. *Am J Med Genet* 1999; 82: 53–59.
16. Табаксоева Ж.А., Агиров М.М., Черепяхина Н.Е., Шогенов З.С., Чемберлен В., Сучков С.В., Потешкина Н.Г. Микробный пейзаж и его место в развитии хронически рецидивирующих инфекционных заболеваний. *Рус мед журн* 2011; 6: 53–60. [Tabaksoeva Zh.A., Agirov M.M., Cherepahina N.E., Shogenov Z.S., Chamberlin W., Suchkov S.V., Poteschkina N.G. Microbial landscape and its place in the development of chronic relapsing infectious diseases. *Rus Med J* 2011; 6: 53–60. (in Russ)]
17. Каминский И.П., Огородова Л.М., Патрушев М.В., Чулок А.А. Медицина будущего: возможности для прорыва сквозь призму технологического прогноза. *Форсайт* 2013; 7(1): 14–27. [Kaminskiy I.P., Ogorodova L.M., Patrushev M.V., Chulok A.A. Medicine of the future: opportunities for breakthrough through the prism of technological prognosis. *Foresight-Russia* 2013; 7(1): 14–27 (in Russ)]
18. Scott S.A. Personalizing Medicine with Clinical Pharmacogenetics. *Genetics in Medicine* 2011; 13: 987–995.
19. Mowat C., Cole A., Windsor A., Ahmad T., Arnott I., Driscoll R. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607. DOI: 10.1136/gut.2010.224154.
20. Costigliola V. (ed.) Healthcare Overview: New perspectives, *Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine*, Springer Science+Business Media Dordrecht, 2012; 415–421.
21. Department of Health. 2010. Specialised Services National Definition Set: 20 Medical genetic services (all ages). 2010.

22. Rogowski W. Current impact of gene technology on health-care. A map of economic assessments. Health Policy 2007; 80(2): 340–357.
23. Gabibov A.G., Paltsev M.A., Suchkov S.V. Antibody-Associated Proteolysis in Surveillance of Autoimmune Demyelination: Clinical and Preclinical Issues. Future Neurology 2011; 6: 303–305.
24. Саутин М.Е., Черепашин Д.С., Земсков В.М., Олейников В.А., Старков Ю.Г., Сучков С.В. Современные технологии и протоколы молекулярной визуализации (molecular imaging) в практике эндохирургии (точка зрения). Рус мед журн Хирургия 2013; 15: 793–796. [Sautin M.E., Cherepahin D.S., Zemskov V.M., Olejnikov V.A., Starikov Yu.G., Suchkov S.V. Modern technologies and protocols molecular imaging in the practice of endosurgery (point of view). Rus Med J 2013; 15: 793–796. (in Russ)]
25. Букина Ю.Д., Швед П.Г., Мандрик М.А., Сучков С.В. Современная стратегия ПППМ при лечении хронических и хронически-рецидивирующих заболеваний. Международный научный институт «Educatio» IV (11), 2015; 18–20. [Bukina Yu.D., Shved P.G., Mandrik M.A., Suchkov S.V. Modern strategy PPPM in the treatment of chronic and chronic-relapsing diseases, International Research Institute «Educatio» IV (11), 2015; 18–20. (in Russ)]
26. Бодрова Т.А., Костюшев Д.С., Антонова Е.Н., Гнатенко Д.А., Бочарова М.О., Лопухин Ю.М., Пальцев М.А., Сучков С.В. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего. Вестник РАМН 2013; 1: 58–64. [Bodrova T.A., Kostyushev D.S., Antonova E.N., Gnatento D.A., Bocharova M.O., Lopukhin Yu.M., Paltsev M.A., Suchkov S.V. Introduction into PPPM: experience of the past and tomorrow's reality. Vestn Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences) 2013; 1: 58–64. (in Russ)]
27. Munshi M.N., Florez H., Huang E.S., Kalyani R.R., Muppanomunda M., Pandya N. et al. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 39(2): 308–318.
28. Milewicz D.M., Regalado E.S. Use of genetics for personalized management of heritable thoracic aortic disease: how do we get there? J Thorac Cardiovasc Surg 2015; 149(2 Suppl): S3–5.
29. Agboola S.O., Ball M., Kvedar J.C., Jethwani K. The future of Connected Health in preventive medicine. QJM 2013; 106(9): 791–794.
30. Bodrova T.A., Kostyushev D.S., Antonova E.N. Introduction into PPPM as a New Paradigm of Public Health Service: An Integrative View. EPMA J 2012; 3: 16.

Поступила 24.03.17

Received on 2017.03.24

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1

Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская

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

Premature birth problem in modern stage of medical science development. Part 1

E.S. Sakharova, E.S. Keshishian, G.A. Alyamovskaya

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

Улучшение состояния здоровья населения в настоящий момент является глобальной проблемой, широко обсуждаемой на высшем уровне во всех регионах земного шара. Основными задачами международных организаций здравоохранения является разработка стратегии, направленной на повышение уровня здоровья и продолжительности жизни, в частности за счет снижения младенческой заболеваемости и смертности, а также поиска оптимальной тактики выхаживания ребенка в случае преждевременных родов.

Представленные в статье данные демонстрируют многообразие факторов риска и механизмов досрочного рождения, освещены социально-экономические, медицинские, генетические факторы, влияющие на течение беременности и родов, приведены современные варианты классификации недоношенности, динамика данных российской и зарубежной статистики относительно тенденции показателей младенческой смертности, подробно обсуждается частота преждевременных родов и выживаемость недоношенных детей.

Главной целью исследования этих факторов является разработка превентивных (профилактических) мер в отношении недоношенности, внедрение современных технологий для прогнозирования, профилактики и адекватного ведения преждевременных родов для снижения младенческой заболеваемости, а также поиска оптимальной тактики выхаживания ребенка в случае преждевременных родов.

Ключевые слова: недоношенные дети, младенческая смертность, преждевременные роды, генетические факторы, социально-экономические факторы.

Для цитирования: Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 15–19. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19

Improving the health status of the population at the moment is a global problem widely discussed at the highest level in all regions of the globe. The main tasks of the international health-care organizations are to develop a strategy aimed at increasing the level of health and life expectancy, in particular, by reducing the infant morbidity and mortality, as well as finding the best tactics for nursing the infant in case of premature birth.

The data presented in the article demonstrate the variety of risk factors and mechanisms of early birth, social, economic, medical, genetic factors affecting the course of pregnancy and childbirth are covered, modern variants for the classification of prematurity and the dynamics of data of Russian and foreign statistics on the tendency of infant mortality rates are given, frequency of premature birth and survivability of premature infants is discussed in detail.

The main objective of the study of these factors is the development of preventive (prophylactic) measures in relation to prematurity, the introduction of modern technologies to predict, prevent and adequately manage premature births to reduce infant morbidity, and to find the optimal tactics for nursing a child in the event of premature birth.

Key words: premature infants, infant mortality, premature birth, genetic factors, social and economic factors.

For citation: Sakharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A. Premature birth problem in modern stage of medical science development. Part 1. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 15–19 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19

26 сентября 2015 г. Генеральный секретарь ООН Пан Ги Мун объявил о запуске **Глобальной стратегии по защите здоровья женщин, детей и подростков**. Главной задачей этой инициативы является укрепление здоровья и благополучия населения

планеты, минимизация смертности среди женщин, детей и подростков к 2030 г. [1, 2].

Известно, что вклад в увеличение общей продолжительности жизни максимален за счет снижения младенческой смертности. В структуре последней смертность новорожденных составляет 60%, в структуре детской смертности — 50%, в структуре смертности детей до 17 лет — 38%. Поэтому одна из важнейших задач Глобальной стратегии по защите здоровья женщин, детей и подростков направлена на снижение детской смертности [1].

Достижения современной неонатологии, совершенствование реанимационных технологий, внедрение мероприятий, направленных на создание благоприятных условий для длительного внеутроб-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Алямовская Галина Александровна — к.м.н., ст. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

ного развития плода позволяют сохранить жизнь недоношенным и экстремально незрелым детям, рожденным в середине срока беременности, — предел жизнеспособности сегодня опустился до 22–23 нед гестации. Вместе с тем высокая частота повреждений незрелых внутренних органов и систем организма недоношенных детей в перинатальном периоде способствует формированию у них хронической патологии и нарушению нейрокognитивного развития в последующем, внося немалый вклад в мировую проблему роста неинфекционных заболеваний, программируя будущее здоровье населения [1, 2].

Определение и классификация недоношенности

Известно, что у человека беременность в среднем длится 282–283 дня (40 нед). Для определения предполагаемого срока родов к дате последней менструации женщины обычно прибавляют 280 дней; ошибка вычисления при этом достаточно велика и составляет 1–2 нед. В настоящее время доказано, что скорость роста плода, особенно на ранних сроках беременности, постоянна, а длина бедра, бипариетальный размер головы, копчик-теменной размер, диаметр грудной клетки и живота — пропорциональны неделям внутриутробной жизни. Поэтому в настоящее время в современной клинической практике для установления срока беременности используется максимально точный метод ультразвукового сканирования, погрешность расчета при этом 2–3 дня [6–9].

Недоношенным считается ребенок, рожденный на сроке менее 37 полных недель беременности (до 259-го дня) и имеющий все признаки незрелости [10]. По срокам гестации, в соответствии с рекомендациями ВОЗ преждевременные роды делят на очень ранние — на сроке 22–27 нед; ранние — на сроке 28–33 нед; преждевременные — на сроке 34–37 нед [10]. В России в зависимости от срока беременности для характеристики недоношенности используют классификацию А.И. Хазанова (1987): I степень — 37–35 нед; II степень — 34–32 нед; III степень — 31–29 нед; IV степень — 28 нед и менее [11].

В странах Европы применяется другая **классификация распределения преждевременно родившихся детей в зависимости от срока гестации**: 34–36 нед — поздняя или пограничная степень недоношенности (late preterm/borderline preterm); 32–33 нед — умеренная степень недоношенности (moderate prematurity); 28–31 нед — глубокая или очень низкая степень недоношенности (severe prematurity); менее 28 нед — экстремально низкая степень недоношенности (extremely preterm).

По массе тела при рождении новорожденные распределяются следующим образом: менее 2500 г — низкая масса; менее 1500 г — очень низкая; менее 1000 г — экстремально низкая [12, 13].

Частота преждевременных родов и выживаемость недоношенных детей

В течение последних 40 лет частота преждевременных родов во всех странах менялась мало и составляет около 10% от числа всех родившихся детей, несмотря на широкое внедрение превентивных мер в отношении невынашивания [14]. По данным США, показатель недоношенности за последние 10 лет равен в среднем 10,1%, в Великобритании — 7,8%, во Франции — 7,2%, в Германии — 9–10%, в Норвегии — 7,9%, в Венгрии и России — 10% [15, 16].

Постоянным остается и число как ранних, так и сверхранных преждевременных родов (22–28 нед.). В общей популяции этот показатель составляет около 1%, обеспечивая примерно половину всех перинатальных потерь [14]. В России доля детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, составляет 2,2%, однако процент новорожденных с массой тела менее 999 г при этом колеблется от 0,25 до 0,5% [17].

С переходом Российской Федерации на мировые стандарты живорождения (приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации №1687 от 27.12.2011), когда с 1 марта 2012 г. стали регистрироваться дети с массой тела от 500 г и сроком гестации от 22 нед, ситуация стала меняться [18]. В 2012 г. итоговая доля сверхранных преждевременных родов достигла 0,52%. В 2013 г. по Уральскому федеральному округу этот показатель достиг 0,62% (в 2012 г. — 0,49%), в Свердловской области — 0,76%, в Курганской области — 0,73%. Однако низкий показатель сверхранных родов в России с большой долей вероятности говорит о регистрации только половины всех глубоконедоношенных детей, действительно подлежащих учету, поскольку чем ближе данные к 1%, тем точнее статистика [19].

При этом в настоящее время по-прежнему остается высоким показатель неонатальной смертности среди недоношенных детей (до 70%, по данным разных авторов), значительно превышая таковой у родившихся в срок [3, 5]. Однако на фоне совершенствования тактики выхаживания выживаемость недоношенных детей растет с каждым годом. В настоящее время в развитых странах, перешедших на критерии живорождения ВОЗ более 30 лет назад, среди детей с массой тела до 500,0 г выживают 10–12%, от 500,0 г до 749,0 г — 50%, от 750,0 г до 1000,0 г — около 80–85% [3–5].

В России за последние двадцать лет показатель смертности у недоношенных детей также значительно изменился. Согласно данным Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, у детей с массой тела при рождении от 1000 г до 1500 г летальность за период наблюдения с 1995 по 2000 г. снизилась с 40 до 11,6%, а в группе детей с массой тела менее 1000 г — с 55 до 26%. По данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН за 2005 г., выживае-

мость недоношенных детей массой 500–749 г составила 12,5%; 750–999 г – 66,7%; 1000–1249 г – 84,6%; 1250–1499 г – 92,7%. По статистическим данным Городской детской больницы № 1 г. Казани, куда госпитализируются дети из всех родовспомогательных учреждений, за период с 2002 по 2012 г. выживаемость детей, рожденных недоношенными, с экстремально низкой и очень низкой массой тела увеличилась в 1,6 раза [4, 5, 15].

В целом по России, несмотря на изменение критериев регистрации сверхранних родов, отмечается снижение коэффициента младенческой смертности в 2013 г. с 8,6 до 8,2‰, а к середине 2014 г. – до 7,5‰ [3–5].

Этиология и механизмы преждевременных родов

В настоящее время существуют два принципиально разных варианта преждевременных родов: самопроизвольные и индуцированные. Большинство родов имеет спонтанную природу, как правило, вследствие преждевременного вскрытия плодного пузыря или из-за отслойки аномально расположенной плаценты. Другая часть преждевременных родов индуцирована по медицинским показаниям по состоянию матери или плода, в основном из-за преэклампсии [20].

Приблизительно треть преждевременных родов обусловлена **генетическими факторами** [21–23]. Многочисленные наблюдения показывают, что наличие преждевременных родов в анамнезе женщины повышает риск повторного невынашивания, особенно в случае рождения ребенка ранее 31 нед гестации [24].

Преэклампсия в предыдущих родах также увеличивает этот риск. Кроме того, вероятность рождения недоношенного ребенка выше среди женщин, которые сами родились преждевременно (6,9%) и имели низкую массу при рождении (7,3%) [24, 25]. Эти механизмы не изучены, но некоторые исследователи предполагают развитие аутоиммунного процесса, ведущего к реакции отторжения и прерыванию беременности. Так, генотип промоутерного гена для интерлейкина-6, регулирующего ответ на стрессорные стимулы, и гена-антагониста рецептора интерлейкина-1, отвечающего за продолжительность и тяжесть воспалительной реакции, в 1,5–2 раза чаще был обнаружен у женщин, родивших недоношенных детей [25, 26].

Полиморфизм иммунорегуляторных генов, кодирующих интерлейкин-10 и манозосвязывающий протеин 2 (MBL-2), может повышать риск развития хориоамнионита, особенно у женщин, получающих мало фолатов с пищей. Хориоамнионит ведет к развитию стресса у плода с вовлечением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; высвобождение кортизола у плода в ответ стимулирует выброс простагландинов и способствует разрыву плодных оболочек – риск рождения до 37 нед при хориоамнионите возрастает в 10 раз [26].

Исследования показывают, что связь внутриутробных инфекций с преждевременными родами обусловлена **воспалением** [24]. Бактериальная колонизация и высвобождение токсинов активируют продукцию цитокинов, таких как фактор некроза опухолей и интерлейкин-6. Цитокины стимулируют продукцию простагландинов в хориоамниотических мембранах и плаценте, приводя к инфильтрации нейтрофилов; активация металлопротеаз ведет к ослаблению хориоамниотических мембран и укорочению шейки матки. Простагландины также стимулируют сокращение миометрия, что способствует разрыву плодных оболочек и преждевременным родам.

При бактериальном вагинозе, внутриматочных бактериальных процессах, а также инфекциях, локализованных в других органах (например, при парадонтите), риск невынашивания возрастает в 2 раза, увеличивается вероятность рождения до 27 нед гестации. При этом основная роль принадлежит бактериальной флоре [27].

Роль вирусов известна меньше, однако парвовирус В19 может увеличивать риск спонтанных аборт на любых сроках – иммуноглобулины М к парвовирусу определялись у 13% преждевременно родивших женщин и только у 1,5% женщин, родивших в срок [28].

Сосудистый механизм. Преэклампсия и отслойка плаценты – осложнения беременности, которые часто приводят к индуцированным по медицинским показаниям родам. Однако оба эти осложнения могут быть следствием нарушения плацентарного кровотока. Преэклампсия встречается у 3–5% беременных женщин и является комплексом осложнений, которые начинаются в критические периоды имплантации и плацентации [24].

Отслойка плаценты осложняет от 0,5 до 1% беременностей. Отслоение плаценты от стенки матки клинически сопровождается болью в животе, кровяными выделениями, характерной ультразвуковой картиной. Исход при этом зависит от степени страдания и гестационного возраста плода на момент отслойки [25].

Ответ на нейроэндокринный стресс. Взаимосвязь экономического статуса и преждевременных родов обусловлена психологическим дистрессом в течение беременности. Материнский стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что способствует повышению уровня кортизола на 15-й неделе беременности, стимулируя плацентарную секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона, взаимодействующего с простагландином и окситоцином, приводя к родам. Уровень кортикотропин-рилизинг-гормона может считаться маркером преждевременного рождения [26]. Выполненные в нашей стране и за рубежом исследования показали, что особенности поведения членов семьи обусловлены сложившимися внутрисемейными отношениями, психологическим микроклиматом в зависимости от материальных условий (обеспеченность жильем, доход и т.п.).

Механические факторы. Известно, что механический стресс шейки матки может привести к преждевременным родам, а родоразрешение кесаревым сечением повышает риск прерывания беременности в последующем [27]. Кроме того, к досрочному рождению может привести перерастание матки, например, при многоплодной беременности или при многоводии в случае повышенной продукции амниотической жидкости (полигидрамнион) [28]. Лейомиома — доброкачественная опухоль в стенке матки — также повышает риск преждевременных родов вследствие напряжения стенки матки [20].

Многоплодная и индуцированная беременность. Американские исследования показали, что 54% близнецов рождаются недоношенными [20]. В Европе количество преждевременных родов от многоплодных беременностей также высоко — 48% в Германии, 68% в Австрии, в среднем составляя около 20% [29].

Наиболее часто недоношенными рождаются дети от индуцированных беременностей в сравнении со спонтанными беременностями [30].

Большинство детей от одноплодных беременностей рождаются вследствие спонтанного наступления родов, а в случае многоплодных беременностей роды часто (до 50%) индуцированы [29].

Этническая принадлежность. В США 19% преждевременных родов приходится на негроидную расу, в то время как у представителей белой расы этот показатель составляет 12%, при этом рождение детей ранее 32 нед гестации также чаще отмечается у черных (2,3%), чем у белых (1,1%) женщин. Кроме того, у черных женщин выше риск повторения невынашивания в дальнейшем. Эти факторы, безусловно, могут объясняться влиянием среды и социально-экономическими факторами, но также заставляют задуматься и о генетической предрасположенности в некоторых этнических группах [28, 29].

Возраст матери. Наиболее высокий фактор риска преждевременных родов отмечается у повторнородящих молодых (до 18 лет) и первородящих старых (после 40 лет) женщин. Объясняется это тем, что у матерей-подростков низкий социально-экономический статус, а у старых матерей чаще имеет место экстракорпоральное оплодотворение и, как следствие, многоплодная беременность, предрасположенность к преэклампсии [27, 28].

Социально-экономический статус. Разница в количестве недоношенных детей в Швеции, США и Малави частично объясняется различием в социально-экономических условиях. В развивающихся странах отмечается низкий социально-экономический уровень, а это фактор риска преждевременного рождения. Известно, что глубоконедоношенные дети рождаются в 2 раза чаще у женщин, которые живут в депривированных районах (Великобритания) [46]. Похожие результаты получены в Норвегии: такие факторы, как мать-одиночка и низкий уровень образования у женщины на 25 и 50% соответственно увеличивают риск рождения недоношенного ребенка [26, 27].

Интервал между родами и новой беременностью менее 6 мес повышает риск преждевременных родов до 27 нед гестации в 2 раза [27]. Это объясняется влиянием осложнений в предыдущих родах, а также низким социальным уровнем и тяжелым экономическим положением женщины [25, 26].

Курение и наркомания. Курение у матери оказывает дозозависимое влияние на течение беременности, повышая риск преждевременного рождения — у многокурящих (более 10 сигарет в день) в 2 раза. Кроме того, имеются данные, доказывающие, что пассивное курение тоже повышает эту вероятность [24, 25].

В настоящее время установлено, что употребление других препаратов, включая наркотики и алкоголь, ассоциируется с неблагоприятными исходами в неонатальном периоде и недоношенностью. В Америке 5,7% недоношенных детей родились у лиц, потреблявших кокаин и табак [28–30]. Вместе с тем употребление алкоголя, наркотиков и табака — признаки низкого социального уровня, определяющего общий социально-экономический статус женщины.

Загрязнение воздуха. Озон, угарный газ, оксид азота также оказывают вредное дозозависимое действие, однако ряд исследований это не подтверждают. Данный фактор может быть причислен к низкому социально-экономическому статусу [31].

Таким образом, представленные данные демонстрируют многообразие факторов риска и механизмов досрочного рождения. Главной целью исследования этих факторов является **разработка превентивных (профилактических) мер в отношении недоношенности**, внедрение современных технологий для прогнозирования, профилактики и адекватного ведения преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Саммит ООН по устойчивому развитию. 25–27 сентября 2015. <http://www.unepcom.ru/development/index.php> [UN Summit of stable development. 25–27 Sep 2015.]
2. Пан Ги Мун. Глобальная стратегия по защите здоровья женщин, детей и подростков. Опубликовано в Мир и безопасность, Новости, Устойчивое развитие 26.09.2015. [Pan Gi Mun. The global Strategy of women, children and adolescent's health care. Published in «World and security. News. Stable development.» 26 Sep. 2015.]
3. Радзинский Е.В. Этапы большого пути. Status praesens 2015; 7: 70. [Radzinskiy E.V. Stages of the big way. Status praesens 2015; 7: 70. (in Russ)]

4. Байбарина Е.Н. Служба родовспоможения в Российской Федерации: достигнутые результаты и перспективы развития. Заместитель главного врача 2014; 5: 6–14. [Baybarina E.N. The Obstetric Care in Russian Federation: achieved results and developmental perspectives. Zamestitel' glavnogo vracha 2014; 5: 6–14. (in Russ)]
5. Байбарина Е.Н. Организационные аспекты повышения доступности и качества помощи женщинам и детям. XVII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя». Режим доступа: <http://www.enmediexpo.ru/mother-child.ru/moscow/> [Baybarina E.N. Organizational aspects of quality and availability increasing of women and children health care. XVII All-russian scientifically-educational forum «Mother and Child». <http://www.enmediexpo.ru/mother-child.ru/moscow/>]
6. Ross M.G. Circle of time: errors in the use of the pregnancy wheel. *Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14(6): 370–372.
7. Waller D.K., Spears W.D., Gu Y., Cunningham G.C. Assessing number-specific error in the recall of onset of last menstrual period. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14(3): 263–267.
8. Savitz D.A., Terry J.W., Jr., Dole N., Thorp J.M.Jr., Siega-Riz A.M., Herring A.H. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(6): 1660–1666.
9. Kramer M.S., McLean F.H., Boyd M.E., Usher R.H. The validity of gestational age estimation by menstrual dating in term, preterm, and postterm gestations. *JAMA* 1988; 260(22): 3306–3308.
10. UNICEF, United Nations University, WHO. Geneva: World Health Organization, 1977 (WHO/NHD/01.3). Режим доступа: http://www.who.int/nutrition/publications/WHO_NHD_01.3/en
11. Хазанов А.И. Недоношенные дети. Л: Медицина 1987; 240. [Khazanov A.I. Premature infants. Saint-Petersburg, Meditsina, 1987; 240. (in Russ)]
12. Persson P.H., Weldner B.M. Normal range growth curves for fetal biparietal diameter, occipito frontal diameter, mean abdominal diameters and femur length. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(7): 759–761.
13. Габарук Е.С., Калмыкова И.В. Аудиологический скрининг глубоконедоношенных детей. Материалы 2-го Национального конгресса аудиологов и 6-го Международного симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха». Суздаль 2007; 4–6. [Gabaruk E.S., Kalmykova I.V. Audiologic screening of deep-prematurely born children. Materials of 2nd Audiological Congress and 6th International symposium «Modern problems of physiology and pathology of hearing». Suzdal 2007; 4–6. (in Russ)]
14. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации №1687 от 27.12.2011; <http://base.garant.ru/70113066/> [The Ministry of Health Care Order № 1687, 27 Dec 2011; <http://base.garant.ru/70113066/>. (in Russ)]
15. Башмакова Н.В. Сверххранение преждевременные роды: новые результаты. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа. Status praesens 2014; 12: 13–23. [Bashmakova N.V. The earliest premature delivery: new results. Optimization of clinical outcomes of premature delivery: Ural Federal department's experience. Status praesens 2014; 12: 13–23. (in Russ)]
16. Kistka Z.A., Palomar L., Lee K.A., Boslaugh S.E., Wangler M.F., Cole F.S., DeBaun M.R., Muglia L.J. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 131.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.06.093.
17. Ananth C.V., Getahun D., Peltier M.R., Salihu H.M., Vintzileos A.M. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3): 643–650. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.05.022.
18. Clausson B., Lichtenstein P., Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG* 2000; 107(3): 375–381.
19. Nilsson E., Salonen Ros H., Cnattingius S., Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family. *BJOG* 2004; 111(3): 200–206.
20. Cnattingius S., Granath F., Petersson G., Harlow B.L. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med* 1999; 341(13): 943–948.
21. Hartel C., Finas D., Ahrens P., Kattner E., Schaible T., Müller D. et al. Polymorphisms of genes involved in innate immunity: association with preterm delivery. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(12): 911–915. DOI: 10.1093/molehr/gah120.
22. Murtha A.P., Nieves A., Hauser E.R., Swamy G.K., Yonish B.A., Sinclair T.R., Heine R.P. Association: maternal IL-1 receptor antagonist intron 2 gene polymorphism and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(5): 1249–1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.09.002.
23. Norwitz E.R. Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online* 2006; 13(4): 591–599.
24. Baumwell S., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007; 106(2): 72–81. DOI: 10.1159/000101801.
25. Copper R.L., Goldenberg R.L., Das A., Elder N., Swain M., Norman G. et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(5): 1286–1292.
26. Taylor L.K., Simpson J.M., Roberts C.L., Olive E.C., Henderson-Smart D.J. Risk of complications in a second pregnancy following caesarean section in the first pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005; 183(10): 515–519.
27. Orhan A., Kurzel R.B., Istwan N.B., Rhea D., Burgess E., Stanziano G. The impact of hydramnios on pregnancy outcome in twin gestations. *J Perinatol* 2005; 25(1): 8–10. DOI: 10.1038/sj.jp.7211204
28. Qidwai G.I., Caughey A.B., Jacoby A.F. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006; 107(2 Pt 1): 376–382. DOI: 10.1097/01.AOG.0000196806.25897.7c.
29. Maradny E.E., Kanayama N., Halim A., Maehara K., Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3): 843–849.
30. Gardner M.O., Goldenberg R.L., Cliver S.P., Tucker J.M., Nelson K.G., Copper R.L. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 85(4): 553–557. DOI: 10.1016/0029-7844(94)00455-M.
31. Blondel B., Macfarlane A., Gissler M., Breart G., Zeitlin J. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG* 2006; 113(5): 528–535.

Поступила 14.03.17

Received on 2017.03.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии

И.В. Леонтьева

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

Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

I.V. Leontyeva

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

Гипертрофическая кардиомиопатия — наиболее частая форма кардиомиопатий, встречающаяся в детском возрасте, возникающая при мутации генов, кодирующих белки саркомерного и несаркомерного комплексов. В основу диагностики заболевания положены данные эхокардиографии, выявляющие структурные изменения в сердечной мышце по типу гипертрофии, при этом генез этих изменений остается невыясненным. Причины гипертрофической кардиомиопатии в детском возрасте разнообразны. Большое значение имеет ранняя диагностика метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, так, в ряде случаев возможен регресс гипертрофии на фоне ферментозамещающей или иной медикаментозной терапии. В статье представлены клинические (кардиальные и экстракардиальные симптомы) и лабораторные маркеры гипертрофической кардиомиопатии при мутациях генов белков саркомерного комплекса, врожденных нарушениях обмена веществ (гликогенозы, лизосомальная патология, нарушения обмена жирных кислот, митохондриальные заболевания), генетических синдромах (Нунан, LEOPARD, Костелло, сердечно-лице-кожный), нервно-мышечных заболеваниях. Приводятся критерии дифференциальной диагностики генетических форм гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии миокарда у спортсменов.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, этиология, синдромальные формы, врожденные нарушения обмена веществ, митохондриальные кардиомиопатии, мышечные дистрофии, синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, гипертрофия миокарда у спортсменов.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 20–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-20-31

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common form of cardiomyopathy, occurring in childhood, occurring when a gene is mutated that encodes proteins of sarcomeric and non-sarcomeric complexes. The diagnosis of the disease is based on the data of echocardiography, revealing structural changes in the heart muscle according to the type of hypertrophy, while the genesis of these changes remains unclear. The causes of hypertrophic cardiomyopathy in childhood are diverse. Of great importance is the early diagnosis of metabolic forms of hypertrophic cardiomyopathy, so in some cases regress of hypertrophy is possible against the background of enzyme-substitution or other drug therapy. The article presents a clinical (cardiac and extracardiac symptoms) and laboratory markers of hypertrophic cardiomyopathy with mutations of genes of proteins of the sarcomeric complex, congenital metabolic disorders (glycogenoses, lysosomal pathology, fatty acid metabolism disorders, and mitochondrial diseases), genetic syndromes (Noonan, LEOPARD, Costello, cardio-fascial-cutaneous), neuromuscular diseases. The criteria for differential diagnosis of genetic forms of hypertrophic cardiomyopathy and myocardial hypertrophy in athletes are presented.

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, etiology, syndromal forms, congenital metabolic disorders, mitochondrial cardiomyopathy, muscular dystrophies, syndromes Noonan, LEOPARD, Costello, myocardial hypertrophy in athletes.

For citation: Leontyeva I.V. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 20–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-20-31

Согласно современным представлениям, под гипертрофической кардиомиопатией понимают заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого желудочка, не связанной с повышением нагрузки давлением [1]. Основными морфологическими критериями заболевания являются гипертрофия миокарда асимметричного или симметричного характера с обязательной гипертрофией межжелудочковой перегородки, уменьшение полости левого желудочка; возможна дилатация предсердий, выраженные нарушения диастолической функции, развитие в систолу градиента

давления в выходном тракте левого и/или правого желудочка. Распространенность гипертрофической кардиомиопатии достаточно высока. Так, по данным популяционного эхокардиографического скрининга, среди взрослых лиц молодого возраста (от 25 до 35 лет) она составляет 1 на 500. Заболевание чаще встречается у мужчин [1, 2]. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных среди детского населения в различных странах, ежегодная частота случаев заболевания у детей колеблется от 0,3 до 0,5 на 100 000 [3, 4]. Гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее коварной формой кардиомиопатий в детской практике, так как в течение долгого времени может протекать бессимптомно, в связи с чем плохо диагностируется, и в такой ситуации внезапная смерть становится ее первым и последним проявлением [5, 6].

© Леонтьева И.В., 2017

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Остается дискуссионным вопрос о первичности и вторичности различных форм гипертрофической кардиомиопатии. Так, американская классификация кардиомиопатий разделяет их на первичные и вторичные формы. При этом к первичной гипертрофической кардиомиопатии относят заболевание, при котором сердце является единственным вовлеченным органом, а кардиомиопатию, развивающуюся при нарушениях обмена веществ, генетических синдромах и нервно-мышечных заболеваниях, относят к вторичным, или специфическим формам болезни [2]. В то же время Европейская классификация определяет гипертрофическую кардиомиопатию на основании специфических морфологических и функциональных критериев, вне зависимости от наличия внесердечных проявлений, затем разделяя ее на две большие группы: семейные/генетические и несемейные/негенетические состояния [7]. Первая группа включает заболевания, обусловленные мутациями генов, кодирующих белки саркомерного комплекса, и наследственные подтипы кардиомиопатии, ассоциированные с врожденными нарушениями обмена веществ, нервно-мышечными заболеваниями, генетическими синдромами. К несемейным/негенетическим формам относят гипертрофическую кардиомиопатию, если она не выявляется у других членов семьи (на основании анализа семейного анамнеза и клинической оценки). Указанные формы разделяются на идиопатические, причина которых не известна, и приобретенные, при которых дисфункция желудочков служит осложнением какого-либо заболевания, а не его проявлением.

Основным методом диагностики гипертрофической кардиомиопатии является эхокардиография, этим исследованием исключаются пороки сердца, но причина возникновения заболевания требует уточнения. Этиология гипертрофической кардиомиопатии разнообразна, особенно в детском возрасте. Она может возникать при генетической патологии кардиомиоцитов, при наследственных заболеваниях обмена веществ, генетических синдромах с полиорганным вовлечением, нервно-мышечных заболеваниях [3, 8], а также может развиваться вследствие спортивного перенапряжения и артериальной гипертензии [9]. Такой широкий круг причин гипертрофии миокарда требует в каждом конкретном случае установления истинной этиологии процесса, так как от этой информации зависит тактика ведения пациентов.

Мутации генов, кодирующих белки сердечного саркомера, как причина гипертрофической кардиомиопатии. Наиболее частой причиной изолированной (первичной) гипертрофии миокарда являются мутации белков, кодирующих различные компоненты сердечного саркомера, наследование этих состояний — аутосомно-доминантное [10, 11]. Большинство (50–60%) взрослых больных с гипертрофической кардиомиопатией имеют мутацию одного из генов белков сердечного саркомера. Установлены 14 генов (более

200 мутаций) белковых компонентов сердечного саркомера, дефекты которых наблюдаются у больных с гипертрофической кардиомиопатией. К ним относятся мутации генов бета-миозина тяжелой цепи (*MYH7*), миозинсвязывающего белка С (*MYBPC3*), сердечного тропонина Т (*TNNT2*), тропонина I (*TNNI3*), альфа-тропомиозина (*TPM1*), альфа-сердечного актина (*ACTC*), сенсильного миозина легких цепей (*MYL3*), регуляторного миозина легких цепей (*MYL2*), сердечного тропонина С (*TNNC1*), альфа-миозина тяжелой цепи (*MYH6*) и титина (*TTN*).

Наиболее часто наблюдаются мутации гена бета-миозина тяжелых цепей — в 30–50% семей пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. К настоящему времени известно более 40 различных мутаций этого гена, которые определяют выраженность гипертрофии и прогноз болезни. Так, «неблагоприятные» мутации (например, R719Q и R403Q) часто ведут к большей выраженности гипертрофии левого желудочка, чем другие мутации с благоприятным прогнозом. Однако данная закономерность прослеживается не всегда. У членов одной и той же семьи с одинаковой мутацией выраженность клинических проявлений может широко варьировать [10, 11].

Мутации генов тропонина Т (*TNNT2*), тропонина I (*TNNI3*) приводят к возникновению гипертрофической кардиомиопатии в 5–15% случаев, по данным разных исследований. Идентификация мутации указанных генов имеет большое клиническое значение, так как при этом наблюдается достаточно благоприятное течение заболевания, отмечается слабая выраженность гипертрофии, но высок риск внезапной смерти [10, 11]. Мутации гена *TPM1* связаны со значительной частотой развития дилатации левого желудочка в поздней стадии заболевания и смерти как внезапной, так и от сердечной недостаточности [11].

Возраст манифестации заболевания при гипертрофической кардиомиопатии вследствие дефекта генов, кодирующих белки саркомерного комплекса, варьирует. Так, ранняя манифестация более характерна для мутаций в гене миозина тяжелых цепей. В других случаях дебют заболевания часто приходится на пубертатный период, в момент интенсивного роста ребенка. При гипертрофической кардиомиопатии, причиной которой является мутация гена, кодирующего тропонин Т или С-связывающий белок, манифестация возможна после 21 года [12]. Следует подчеркнуть, что генетические дефекты характеризуются разной степенью пенетрантности. Установлено, что у пациентов, имеющих несколько патологических мутаций, наблюдается более тяжелое течение заболевания и худший прогноз [13].

У 5–10% пациентов причиной гипертрофической кардиомиопатии являются другие генетические заболевания — наследственные нарушения обмена веществ, нервно-мышечные болезни и генетические синдромы [1, 13].

Таблица 1. Гены несаркомерного комплекса, вызывающие различные формы гипертрофической кардиомиопатии
 Table 1. Nonsarcomere protein gene mutation causing various forms of hypertrophic cardiomyopathy

Ген	Аббревиатура	Локализация	Наследование	Фенотип
Alpha-glucosidase	<i>GAA</i>	17q25	Аутосомно-рецессивное	Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)
Glycogen debranching enzyme	<i>GDE</i>	1p21	То же	Гликогеноз III а типа (болезнь Кори—Фербеса)
Alpha-galactosidase	<i>GLA</i>	Xq22	X-сцепленное	Болезнь Фабри
Frataxin	<i>FRDA</i>	9q	Аутосомно-рецессивное	Атаксия Фридрихса
Transthyretin I	<i>TTR</i>	18q11	Аутосомно-доминантное	Амилоидоз I типа
Protein kinase, AMP-activated, noncatalytic, gamma-2	<i>PRKAG2</i>	17q25	То же	Гипертрофия левого желудочка, синдром WPW, нарушение проведения
Lysozyme associated membrane protein 2	<i>LAMP2</i>	Xq24	X-сцепленное	Болезнь Данона

Примечание. Синдром WPW — синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта.

Метаболические формы гипертрофической кардиомиопатии. Гипертрофическая кардиомиопатия часто служит составляющей метаболических заболеваний, возникающих в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса, следствием чего является отложение продуктов нарушенного метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов [1, 14]. В ранних исследованиях показано, что врожденные нарушения обмена веществ могут быть причиной развития кардиомиопатий в 5% случаев [8]. В настоящее время приводятся данные о более высокой распространенности — 26% случаев [15]. Прогноз течения гипертрофической кардиомиопатии значительно хуже при метаболической природе болезни, смертность в этой группе пациентов за двухлетний период наблюдения достигает 57% по сравнению с 2% при первичной форме [16]. Определение метаболической этиологии гипертрофической кардиомиопатии уже на первом году жизни больного ребенка имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии и своевременного медико-генетического консультирования [8, 15]. Следует подчеркнуть, что в случае поздней диагностики кардиомиопатий, имеющих метаболическую этиологию, прогноз резко ухудшается. Основные гены, вызывающие метаболические формы гипертрофической кардиомиопатии, представлены в табл. 1.

Гликогенозы — наиболее частая метаболическая причина гипертрофической кардиомиопатии, согласно данным педиатрического регистра кардиомиопатий [8, 17]. Мутация в гене *PRKAG2* (γ_2 -субъединица аденозинмонофосфат-активирующей протеинкиназы), расположенного на длинном плече хромосомы 7, является причиной развития гликоген-ассоциированной кардиомиопатии, или изолированного гликогеноза сердца. При данном заболевании гликоген откладывается преимущественно в миокарде [18]. Характерна диффузная гипертрофия левого и правого желудочков,

правого предсердия, при этом степень гипертрофии умеренная (менее 20 мм). Часто выявляется выраженная брадикардия за счет синдрома слабости синусового узла, характерен феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW). Экстракардиальные проявления отсутствуют, возможна легкая задержка умственного развития [18, 19]. Кардиомиопатия на фоне мутации в гене *PRKAG2* составляет 1% среди всех случаев гипертрофической кардиомиопатии [19].

Болезнь Данона. Мутации гена лизосом-ассоциированного мембранного протеина (*LAMP2*) служат причиной развития гликогеноза II b типа (псевдоПомпе с нормальной кислой мальтазой), получившего название болезни Данона. Дефекты гена приводят к нарушению функции лизосомальной мембраны, следствием чего является нарушение структурной целостности лизосом, а также нарушение транспорта продуктов деградации лизосомального содержимого в цитоплазму. При этом в кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры накапливаются вакуоли, содержащие продукты деградации содержимого лизосом, в том числе большое количество гликогена. Заболевание наследуется доминантно, сцеплено с хромосомой X [20]. Клинические проявления характеризуются типичной триадой: кардиомиопатия (основное клиническое проявление), скелетная миопатия и отставание в умственном развитии [20, 21]. По клиническим проявлениям кардиомиопатия при болезни Данона практически не отличается от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, возникающей на фоне мутации генов белков саркомерного комплекса. Характерна концентрическая экстремально выраженная гипертрофия левого желудочка (толщина стенок достигает 50 мм) в сочетании с выраженной систолической дисфункцией [22]. Заболевание отличается неблагоприятным прогрессирующим течением с высокой вероятностью развития внезапной смерти или прогрессирования тяжелой сердечной недостаточности. Важным ЭКГ-маркером является синдром WPW,

способствующий возникновению нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий. Возможны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий [22]. Болезнь Данона должна быть заподозрена при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка и синдрома WPW с экстракардиальными симптомами: скелетная миопатия, отставание в умственном развитии и лабораторные маркеры (повышение уровня трансаминаз и креатинкиназы). Диагноз должен быть верифицирован данными генетического анализа.

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) также может быть причиной гипертрофической кардиомиопатии. Заболевание возникает при наследственном дефиците фермента кислой альфа-1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы), который осуществляет гидролиз гликогена и других олигосахаридов до свободной глюкозы. Морфологические проявления включают диффузную вакуолизацию миокарда с накоплением гликогена, в том числе и в области проводящей системы сердца. Депозиты гликогена также откладываются в гладкомышечных клетках, эндотелии, в скелетных мышцах и печени. В зависимости от времени появления симптоматики выделяют инфантильную, юношескую и взрослую формы. Заболевание преобладает у лиц мужского пола [23, 24]. Поражение сердца нередко развивается еще во внутриутробном периоде, что может привести к внутриутробной смерти плода из-за тяжелой сердечной недостаточности (водянка плода). При инфантильной форме кардиомиопатия манифестирует в возрасте 2–7 мес, отмечается резкое увеличение размера сердца, у 20% пациентов — выраженный фиброэластоз эндокарда. В других случаях заболевание проявляется гипертрофической кардиомиопатией, чаще симметричной концентрической, реже — асимметричной с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки, может сопровождаться обструкцией выходных трактов желудочков (чаще левого) [23, 24].

ЭКГ-критериями являются экстремально высокий вольтаж комплексов *QRS*, гипертрофия правого предсердия, левожелудочковая или бивентрикулярная гипертрофия миокарда, узкие и глубокие зубцы *Q* в отведениях II, III, aVF, V_4-V_6 , нарушения реполяризации в виде депрессии, реже подъема сегмента *ST* и симметричной инверсии зубца *T* в I, II и левых грудных отведениях [24, 25]. Возможны нарушения сердечного ритма и проводимости, синдром WPW, укорочение интервала *P–R* (до 0,04–0,08 с) предрасполагает к суправентрикулярной тахикардии. Могут обнаруживаться признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости. В ряде случаев начало болезни у новорожденных проявляется патологической брадикардией или суправентрикулярной тахикардией [26]. Смерть больных наступает из-за сердечной декомпенсации или внезапно [24].

Ведущими экстракардиальными проявлениями при инфантильной форме являются генерализованная мышечная гипотония, снижение глубоких сухожильных рефлексов, затруднение дыхания, гепатомегалия, макроглоссия [23, 24]. Лабораторные критерии диагностики: значительное повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, сниженное содержание кислой альфа-1,4-глюкозидазы в сухих пятнах крови, выявление мутаций гена *GAA* [23, 24]. Сообщены положительные результаты лечения детей с болезнью Помпе путем применения ферментозамещающей терапии (рекомбинантная кислая альфа-глюкозидаза) [27].

Гликогеноз III типа (болезнь Кори/Форбеса, Cori's/Forbes disease) также может быть причиной гипертрофической кардиомиопатии, которая обычно носит симметричный, концентрический необструктивный характер, реже развиваются обструктивные формы [28]. Поражение сердца наблюдается более чем у 60% пациентов, в детском возрасте заболевание длительно протекает субклинически, прогрессируя с возрастом. На ЭКГ имеют место признаки гипертрофии левого желудочка, нарушение процесса реполяризации, незначительное укорочение интервала *P–R* [28], возможны эпизоды желудочковой тахикардии [29]. По данным рентгенографии возможно умеренное увеличение тени сердца, магнитно-резонансная томография выявляет распространенный миокардиальный фиброз. Экстракардиальными симптомами заболевания, возникающими на первом году жизни, являются гепатомегалия и задержка психомоторного развития, затем в клинической картине начинают доминировать миопатические признаки (мышечная гипотония, слабость дистальной мускулатуры, мышечные атрофии). Характерны повторные респираторные инфекции, склонность к ожирению. Могут определяться ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, гиперлипидемия, увеличение уровня печеночных трансаминаз в крови, гипогликемические кризы [28].

Лабораторными маркерами служат гипогликемия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, увеличение уровня печеночных трансаминаз, креатининкиназы. Уровень глюкозы в крови после введения галактозы не повышается, но толерантность к галактозе и фруктозе сохранена. Степень биохимических изменений достоверно коррелирует с тяжестью кардиомиопатии. В биоптатах мышц и печени обнаруживается перегрузка клеток гликогеном, снижение уровня амило-1,6-глюкозидазы при нормальном содержании кислой мальтазы, вторичное снижение активности глюкозо-6-фосфатазы или фосфоорилазы [28, 29].

Болезнь Андерсона—Фабри относится к лизосомальной патологии, вызванной генетически детерминированным дефицитом лизосомального фермента тригексозилцерамид-альфа-галактозидазы, следствием чего служит накопление в тканях галактозилцерамида. Встречается у 1% взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [30]. Гипертрофическая

кардиомиопатия является одним из основных проявлений болезни Фабри. Чаще встречается необструктивная симметричная форма, реже — обструктивная форма с обструкцией 1–2-й степени [30, 31]. Вначале преобладает диастолическая дисфункция, в дальнейшем часто возникает снижение систолической функции с развитием левожелудочковой сердечной недостаточности [30]. Возможна гипертрофия не только левого, но и правого желудочка [32]. Аккумуляция гликофинголипидов в гладких мышечных клетках и эндотелии сосудистой стенки приводит к значительному снижению коронарного кровотока и миокардиального резерва [33]. Нарушения ритма и проводимости проявляются различными вариантами гетеротопных аритмий. Часто возникает слабость синусового узла с развитием симптомной брадикардии, мерцания—трепетания предсердий; при поражении атриовентрикулярного соединения развивается поперечная атриовентрикулярная блокада. Нарушения сердечного ритма и проводимости создают условия для возникновения синдрома внезапной смерти [34].

Экстракардиальные проявления часто предшествуют развитию кардиальных нарушений. Нередко первыми симптомами являются парестезии (болезненность и жжение) в руках и ногах. Характерны кожные изменения по типу ангиокератом на ягодицах, в области пупка, паха, на губах и пальцах рук, помутнение роговицы; у 1/3 детей наблюдается суставной синдром. Часто возникает поражение почек, дебютирующее с протеинурии, быстро развивается почечная недостаточность. Характерна симптоматическая реноваскулярная артериальная гипертензия [30].

Диагностика болезни Фабри основывается на определении альфа-галактозидазной активности в лейкоцитах или культивированных кожных фибробластах. Диагноз верифицируется по данным молекулярно-генетической диагностики. Своевременное назначение ферментозамещающей терапии (agalsidase alfa) существенно улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка [35].

Мукополисахаридозы. Гипертрофическая кардиомиопатия возникает при мукополисахаридозах вследствие нарушения обмена кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов). Гипертрофическая кардиомиопатия носит симметричный концентрический характер, степень гипертрофии умеренная, как правило, не превышает 15 мм, часто сочетается с клапанными пороками сердца и нарушениями ритма за счет отложения продуктов метаболизма как в кардиомиоцитах, так и в клетках проводящей системы и клапанного аппарата [36]. Гипертрофическая кардиомиопатия наблюдается при мукополисахаридозах I, II, III, IV и VII типов. Заболевание диагностируют на основании характерного фенотипа; подтверждают диагноз биохимическими маркерами (в том числе исследованием ключевых ферментов) и генетическим

тестированием. Своевременная диагностика важна для раннего назначения ферментозамещающих препаратов, что значительно улучшает прогноз [37].

Амилоидоз относится к инфильтративным формам гипертрофической кардиомиопатии вследствие отложения амилоида в стенках сердца. В соответствии с химической структурой амилоида выделяют AL-амилоид, состоящий из легких цепей иммуноглобулинов [38]. Семейный амилоидоз (ATTR) является результатом мутации в гене *TTR*, ответственном за синтез молекулы транстретина. Скопления амилоида в межклеточном пространстве, а также периваскулярно приводят к атрофии мышечных волокон, в результате чего теряется эластичность миокарда, нарушается функция диастолического расслабления, возникает увеличение предсердий. Характерна выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого и правого желудочков с неоднородной экзогенной структурой, умеренным снижением амплитуды движения миокарда левого желудочка, утолщение межпредсердной перегородки, увеличение объема предсердий. ЭКГ-маркером является выраженное снижение вольтажа комплекса *QRS* [38–40]. Данные магнитно-резонансной томографии подтверждают симметричную концентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка с неотчетливым диффузным накоплением контраста в отсроченную фазу, а также утолщение стенок предсердий. Окончательный диагноз должен быть подтвержден по данным эндомиокардиальной биопсии [38, 39].

Острый миокардит в ряде случаев может сопровождаться гипертрофией стенок левого желудочка, однако причиной утолщения миокарда в таком случае является отек. Заболевание диагностируется на основании характерной клинической картины, снижения систолической функции и выявления отека стенок миокарда по данным магнитно-резонансной томографии [41].

Нарушения карнитинового обмена и/или врожденные нарушения метаболизма жирных кислот также являются частой причиной метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии. Дефекты трансмембранного транспорта жирных кислот — подгруппа заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов (карнитинпальмитилтрансферазы I и II, карнитинацилкарнитин-транслоказа), осуществляющих перенос соединений карнитина с ацильными остатками жирных кислот (ацилкарнитины) в митохондрии. Нарушения окисления жирных кислот включают несколько форм аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний, обусловленных дефектами ферментов, принимающих участие в митохондриальном β -окислении: ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной, средней, короткой цепью и др. Заболевания характеризуются полиморфизмом клинической картины. Выделяют ранние и поздние формы, отличающиеся по тяжести клинических

проявлений [42]. Поражение сердца при дефектах трансмембранного транспорта жирных кислот проявляется с рождения в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии, реже возможно развитие дилатационной кардиомиопатии с низкой сократительной способностью миокарда. Часто регистрируются нарушения ритма сердца [43].

Для рано манифестирующего дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью характерно формирование гипертрофической кардиомиопатии в сочетании со сниженной контрактальной способностью и нарушениями сердечного ритма, что может приводить к внезапной сердечной смерти [43, 44]. Экстракардиальными проявлениями заболевания являются гипотония, вялость, сонливость, судороги, дыхательные расстройства, нарушение стула, Рейе-подобный синдром, поражение печени, печеночная энцефалопатия. Своевременное назначение заместительной терапии позволяет корригировать биохимические нарушения и способствует регрессии гипертрофии миокарда [42]. Лабораторными маркерами являются гипокетотическая гипогликемия, ацидоз, повышение активности трансаминаз и креатинкиназы, иногда гипераммониемия. Для уточнения причины нарушений необходимо определение свободного карнитина и ацилкарнитин в комбинации с оценкой наличия или отсутствия дикарбоксильной ацидурии, которая служит признаком нарушения окисления жирных кислот. При отсутствии дикарбоксильной ацидурии необходимо исключать системный дефицит карнитина или дефект картнитинзависимого транспорта жирных кислот [42]. Для верификации диагноза требуется проведение молекулярно-генетической диагностики.

Митохондриальная патология. Гипертрофическая кардиомиопатия является частым (40%) проявлением митохондриальных заболеваний. С митохондриальными кардиомиопатиями ассоциированы точковые мутации митохондриальных генов транспортных РНК: *MTTL1* (3243A>G, 3260A>G, 3303C>T), *MTTK* (8344A>G, 8348A>G, 8363A>G), *MTTI* (4269A>G, 4295A>G, 4300A>G, 4317A>G, 4320C>T), *MTTG* (9997T>C), *MTTL2* (12297T>C), *MTTT* (15923A>G), а также мутации митохондриальных генов белков дыхательной цепи: *MTATP6* (8528T>C), *MTATP8* (8993T>C), мутации гена цитохрома b *MTCYB* (14849T>C, 15498G>A). Мутации около 30 генов ядерной ДНК также могут быть причиной развития митохондриальной кардиомиопатии — изолированной (реже) или в структуре полисистемного заболевания. Для генетического подтверждения диагноза используют панели генов или прибегают к экзомному секвенированию [45–48].

В большинстве случаев митохондриальная кардиомиопатия характеризуется ранним дебютом [46, 47]. Она может возникать на фоне классических митохондриальных синдромов (например, MELAS),

синдромов Сенгерса, Барта. Митохондриальная гипертрофическая кардиомиопатия представлена преимущественно симметричной формой, возможно быстрое прогрессирование с развитием дилатации и систолической дисфункции. Наблюдаются нарушения в проводящей системе и синдром предвозбуждения желудочков. Высока частота случаев внезапной сердечной смерти [45–47].

При синдроме Сенгерса (дефект гена *AGK*) гипертрофическая кардиомиопатия сочетается с миопатическим синдромом, низкой переносимостью физической нагрузки, врожденной катарактой и лактат-ацидозом [48]. При дополнительном обследовании могут быть выявлены деплеция митохондриальной ДНК, феномен RRF («рванные» красные волокна) в мышце.

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия — лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды). Изменения со стороны сердца возникают у 38% пациентов. Характерна концентрическая (симметричная) гипертрофическая кардиомиопатия. Особенностью гипертрофической кардиомиопатии являются раннее развитие миокардиальной дисфункции диффузного гипокинеза, возможности дальнейшей трансформации в дилатационную кардиомиопатию [49]. Реже описаны варианты асимметричной гипертрофической кардиомиопатии с нормальной систолической функцией. Характерными являются нарушения сердечного ритма: предсердный ритм, суправентрикулярная экстрасистолия от единичной до аллоритмии по типу бигемии, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW) [50].

Экстракардиальные клинические симптомы — судороги, рецидивирующая головная боль, рвота, анорексия, непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, снижение интеллекта, миопатический симптомокомплекс, признаки периферической невропатии. По данным мышечной биопсии, характерен выраженный феномен RRF [49].

Синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, «рванные» красные мышечные волокна) наиболее часто возникает при точковой мутации в позиции 8344A>G в гене *MTTK* tРНК лизина [51]. Изменения со стороны сердца сходны с таковыми при синдроме MELAS, характеризуются симметричной гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с выраженной миокардиальной систолической дисфункцией и быстрой трансформацией в дилатационную кардиомиопатию с формированием застойной сердечной недостаточности. Характерны нарушения сердечного ритма и проводимости. Часто встречается синдром WPW, желудочковые тахикардии, что создает предпосылки для возникновения жизнеугрожающих состояний [52].

Экстракардиальными симптомами, доминирующими в клинической картине, являются миоклонус-эпилепсия, атаксия, деменция, потеря слуха и мышечная слабость. С этих же симптомов заболе-

Таблица 2. Гены, вызывающие синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии
 Table 2. Genes as the causes syndromic forms of hypertrophic cardiomyopathy

Ген	Аббревиатура	Локализация	Наследование	Фенотип
Protein-tyrosine phosphatase non-receptor-type 11	<i>PTPN11</i>	12q24	Аутосомно-доминантное	Синдромы Нунан, LEOPARD, сердечно-лице-кожный (CFC)
Kirsten rat sarcoma viral oncogen homolog	<i>KRAS2</i>	12q12.1	То же	Синдромы Нунан, LEOPARD
Son of sevenless homolog 1	<i>SOS1</i>	2p22-p21	То же	Синдром Нунан
V-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B1	<i>BRAF1</i>	7q34	То же	Синдромы LEOPARD, сердечно-лице-кожный (CFC)
Mitogen-activated protein kinase kinase 1,2	<i>MAP2K1</i> <i>MAP2K2</i>	15q21 7q32	То же	Сердечно-лице-кожный синдром (CFC)
V-HA-RAS Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog	<i>HRAS</i>	11p15.5	То же	Синдром Костелло

вание может манифестировать. При компьютерной томографии головного мозга выявляются множественные церебральные инфаркты [51, 52].

NARP-синдром (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит) обусловлен точковой мутацией 8993T>G или 8993T>C в гене *MTATP6*. Поражение сердца характеризуется гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с выраженной миокардиальной дисфункцией, что приводит к возникновению сердечной недостаточности. Основные экстракардиальные проявления заболевания — периферическая нейропатия, атаксия, пигментный ретинит, сенсоневральная тугоухость, когнитивные нарушения [53].

Важное значение для диагностики митохондриальной патологии имеют биохимические показатели: увеличение в плазме крови уровня лактата и пирувата, высокое соотношение лактат/пируват, повышение активности лактатдегидрогеназы. Информативным для диагностики может быть гистохимическое исследование мышечного биоптата. Характерно увеличенное количество мышечных волокон типа RRF, субсарколеммальные скопления гликогена, липидов и кальция [54], снижение активности митохондриальных ферментов.

Синдром Барта возникает при дефекте гена *TAZ*, наследуется X-сцепленно рецессивно. Ген *TAZ* кодирует ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах. Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры и функций митохондрий. При синдроме Барта кардиомиопатия манифестирует с первых недель/месяцев жизни, иногда пренатально. Чаще развивается дилатационная, реже — гипертрофическая форма. Характерными экстракардиальными симптомами являются задержка физического развития, выраженный миопатический синдром, нейтропения. Биохимическим маркером является высокая почечная экскреция 3-метилглутаконовой кислоты, отражающая вовлечение в патологический процесс внутренней митохондриальной мембраны. Возможен вторичный дефицит карнитина. Приме-

нение левокарнитина уменьшает степень гипертрофии миокарда [55].

Синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии. Большое количество генетических синдромов сопровождается кардиомиопатией, на их долю приходится около 10% случаев гипертрофической кардиомиопатии в детской практике. Для синдромальных форм характерна ранняя манифестация заболевания, начиная уже с первых месяцев жизни. У детей с синдромами Нунан и LEOPARD отмечены наиболее высокие показатели смертности [56]. В табл. 2 представлены основные гены, вызывающие синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии.

Синдром Нунан является наиболее частой причиной гипертрофической кардиомиопатии, которая является у 90% пациентов с этим синдромом. Гипертрофия локализуется не только в левом, но и в правом желудочке, характерна обструкция выходного тракта левого желудочка, что часто сочетается с пульмональным стенозом [56]. Типичные экстракардиальные проявления — лицевой дисморфизм, низкорослость, скелетные мальформации. В половине случаев синдром Нунан обусловлен мутацией в гене *PTPN11*, который кодирует RAS-митогенактивирующую протеинкиназу (RAS—MARK). В последних исследованиях показано, что другая форма генетического дефекта RAS—MARK приводит к ассоциации клинических проявлений синдрома Нунан с множественными лентиго и другими нарушениями. Ранее эта патология классифицировалась как **синдром LEOPARD** (лентиго, электрокардиографические аномалии, гипертелоризм, пульмональный стеноз, нарушение гениталий, умственная отсталость и глухота) [57]. Гипертрофическая кардиомиопатия при синдроме LEOPARD чаще носит асимметричный характер, преобладают обструктивные формы [58].

Синдром Костелло встречается с частотой 1:1 000 000. Экстракардиальными проявлениями служат задержка психоречевого развития, макроцефалия, короткая шея, грубые черты лица, аномалии

Таблица 3. Экстракардиальные маркеры позволяющие уточнить этиологию гипертрофических кардиомиопатий (по Rappelli C. и соавт. в модификации [64])

Table 3. Extracardiac markers suggestive of specific diagnosis the etiology of hypertrophic cardiomyopathy [64]

Симптом «RED FLAG»	Диагноз
Парестезии, нарушения чувствительности	Болезнь Андерсона–Фабри Амилоидоз
Кистевой туннельный синдром	Амилоидоз
Мышечная слабость	Митохондриальная патология Гликогенозы Атаксия Фридрейха Мышечная дистрофия Синдром Барта Болезнь Помпе
Птоз век	Митохондриальная патология синдромы Нунан, Леопард
Трудности в обучении, задержка умственного развития	Митохондриальная патология Нунан, LEOPARD, Костелло синдромы Болезнь Данона
Лентиго, пятна кофе с молоком	Нунан, LEOPARD синдромы
Ангиокератома	Болезнь Андерсона–Фабри
Сенсоневральная тугоухость	Митохондриальная патология Болезнь Андерсона–Фабри LEOPARD синдром Болезнь Рефсума
Нарушения зрения	Митохондриальная патология Болезнь Андерсона–Фабри Амилоидоз Болезнь Данона Мукополисахаридозы
Нарушения походки	Атаксия Фридрейха Мышечная дистрофия
Миопатия, гипотония, отставание в физическом развитии, нейтропения	Синдром Барта
Черепно-лицевая дизморфия	Сердечно-лице-кожный синдром Костелло синдром Мукополисахаридозы

пальцев, папилломы, курчавые волосы, вялая, легко растяжимая кожа, гиперкератоз, множественные стигмы дизэмбриогенеза. Гипертрофическая кардиомиопатия выявляется у 1/3 пациентов, чаще носит симметричный характер, возможна обструкция выходного тракта левого желудочка, приводящая к внезапной сердечной смерти в периоде новорожденности [59].

Сердечно-лице-кожный синдром (cardio-fascio-cutaneous syndrome, CFC) генетически гетерогенен, обусловлен мутациями в генах *BRAF1*, *MAP2K1*, *MAP2K2*. Характерны выраженные проявления дизморфизма: большой размер головы, раскосые глаза, редкие брови, вьющиеся волосы, ихтиоз. Часто наблюдаются задержка роста и психомоторного развития, нарушение строения пальцев рук и ног. Гипертрофическая кардиомиопатия выявляется у 1/3 пациентов. Отмечен широкий клинический полиморфизм — от умеренной гипертрофии до быстрого прогрессирования с развитием систолической дисфункции и рефрактерной сердечной недостаточ-

ности. В ряде случаев встречается асимметричная обструктивная форма, которая требует проведения хирургического вмешательства — миоэктомии [60].

Нервно-мышечные заболевания составляют 10% в структуре всех форм гипертрофической кардиомиопатии [1, 61].

Атаксия Фридрейха наиболее часто сочетается с гипертрофической кардиомиопатией. Заболевание возникает на фоне мутации гена фратаксина, наследуется аутосомно-рецессивно. Характерно поражение сердца по типу концентрической гипертрофии левого желудочка, возможна трансформация гипертрофии в дилатацию левого желудочка со снижением систолической функции. Экстракардиальными проявлениями служат атаксия, мышечная гипотония, нарушения опорно-двигательной системы (сколиоз, деформация стоп), возможно изменение почерка, дизартрия. Наблюдается снижение слуха и зрения. Лечение с использованием антиоксиданта идебенон может уменьшить степень гипертрофии миокарда

Таблица 4. Лабораторные маркеры для дифференциальной диагностики этиологии гипертрофических кардиомиопатий
 Table 4. Laboratory markers suggestive of specific diagnosis the etiology of hypertrophic cardiomyopathy

Биохимические нарушения	Диагноз
Повышение в плазме уровня лактата, аланина, пролина	Митохондриальная патология
Повышение в моче уровня 3-метилглутаконовой кислоты	Синдром Барта
Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы и $C_{14:1}$ ацилкарнитина	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью
Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы и $C_{10}-C_{14}$ ацилкарнитинов	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью
Гипогликемия, ацидоз, гипераммониемия, низкий уровень свободного карнитина, повышение уровня $C_{16}-C_{18}$ ацилкарнитинов	Дефицит карнитин пальмитоил- трансферазы II
Гипокетонемическая гипогликемия в комбинации с высокими значениями инсулина	Синдром Беквита—Видемана
Снижение активности кислой альфа-глюкозидазы	Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)
Повышения уровня фитановой кислоты	Болезнь Рефсума
Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности альфа-L-идуронидазы	Мукополисахаридоз I типа
Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности идуронатсульфатазы	Мукополисахаридоз II типа

и вызвать положительную динамику со стороны экстракардиальных проявлений [62].

Мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса — генетически неоднородное заболевание, связанное с дефектами в гене эмерина (*EMD*) — наследование Х-сцепленное рецессивное или в гене ламина А/С (*LMNAA/c*) — наследование аутосомно-доминантное. Поражение сердца возможно как по дилатационному, так и по гипертрофическому фенотипу. Гипертрофическая кардиомиопатия носит симметричный характер, часто возникает атриомегалия. Характерны тяжелые нарушения ритма (трепетание предсердий, желудочковые тахикардии) и нарушения проводимости (синдром слабости синусового узла, блокада ножек пучка Гиса), тромбоэмболические проявления, клапанная дисфункция, высок риск внезапной смерти. Экстракардиальными симптомами являются мышечная слабость, мышечные контрактуры, невозможность сгибания шеи, синдром ригидной спины, лордоз поясничного отдела позвоночника, контрактуры локтевых суставов [63].

Болезнь Рефсума — наследственная мотосенсорная нейропатия IV типа, относится к группе пероксисомных заболеваний. В основе заболевания — отсутствие кислой альфа-гидроксилазы фитановой кислоты (ген *RHYN*) вследствие чего повышается уровень фитановой кислоты. Гипертрофическая кардиомиопатия носит симметричный характер, часто возникают нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала *Q—T*. Отличительные особенности, атаксия, хроническая полинейропатия дистальных отделов, пигментный ретинит, ихтиоз, глухота [1].

Дифференциальная диагностика генетических форм гипертрофической кардиомиопатии. Для уста-

новления этиологии кардиомиопатии наибольшее значение имеет анализ сопутствующих экстракардиальных проявлений и лабораторных маркеров, (табл. 3, 4). Эти симптомы обозначаются в англоязычной литературе как «RED FLAG» («красный флаг»)

Негенетические формы гипертрофии миокарда у детей связаны с эндокринной патологией (ожирение, сахарный диабет у матери), синдромом спортивного перенапряжения.

Эндокринная патология матери (сахарный диабет), сопровождающаяся увеличенным уровнем материнского инсулиноподобного фактора роста, способствует развитию гипертрофии миокарда у новорожденных детей, при этом возможно ее спонтанное нивелирование в возрасте 3–6 мес [65].

Гипертрофия миокарда у спортсменов. Интенсивные тренировки спортсменов часто вызывают функциональные и структурные изменения в сердечной мышце в виде утолщения сердечной мышцы. В этом случае гипертрофия миокарда носит компенсаторный адаптационный характер. Наиболее часто гипертрофия миокарда развивается при занятиях циклическими видами спорта, особенно у лиц, занимающихся легкой атлетикой (бег на длинные дистанции), плаванием, велогонками [9, 66]. Основными критериями, помогающими в дифференциальной диагностике гипертрофии миокарда у спортсменов, является симметричный характер гипертрофии, при которой толщина межжелудочковой перегородки не превышает 12–13 мм (при гипертрофической кардиомиопатии она, как правило, более 16 мм). На ЭКГ, в отличие от первичной гипертрофической кардиомиопатии, редко выявляются глубокие *Q*–зубцы и отрицательные *T*–зубцы.

Размер полости левого желудочка у спортсменов нормальный, в то время как при гипертрофической кардиомиопатии он уменьшен. Нарушения диастолической функции (гипертрофический, псевдонормальный или рестриктивный типы) характерны для гипертрофической кардиомиопатии и отсутствуют при спортивном сердце. Очень важны для дифференциальной диагностики данные кардиопульмонального нагрузочного теста — пик потребления кислорода у спортсменов обычно более 50 мл/кг/мин, или 120% от нормы. Наиболее информативным дифференциально-диагностическим критерием является уменьшение степени гипертрофии на 2–5 мм после прекращения интенсивных физических нагрузок [9, 66]. Ранняя диагностика гипертрофии миокарда у спортсменов крайне важна, так как позволяет рекомендовать уменьшить уровень физической нагрузки, что имеет значение для профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания и возникновения внезапной сердечной смерти.

Заключение

Этиология гипертрофической кардиомиопатии очень разнообразна, особенно в детском возрасте.

Для гипертрофической кардиомиопатии, возникающей в случае наличия мутаций в генах сердечного саркомера, характерно изолированное поражение сердца, семейный характер патологии. Дифференциальная диагностика со спортивной гипертрофией миокарда представлена выше, при этом основное значение имеет умеренная степень гипертрофии и ее регресс при уменьшении уровня физических нагрузок. Синдромальные формы заболевания не вызывают больших трудностей для диагностики, так как имеют характерные фенотипические проявления в виде дисморфичных черт и мультисистемного поражения. Наибольшие трудности вызывает диагностика метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, при этом раннее определение причины заболевания имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии. Назначение специфического лечения позволяют корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и профилактировать развитие ряда серьезных осложнений. Окончательный диагноз верифицируется по данным генетического обследования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Elliott P., Anastasakis A., Borger M., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(39): 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Diarini J.A., Fifer M.A. Link M.S. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 1304–1377.
3. Moak J.P., Kaski J.P. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98: 1044–1054. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300531.
4. Maron B.J., Spirito P., Roman M.J., Paranicas M., Okin P.M., Best L.G. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1510–1515.
5. Maron B., Spirito P., Ackerman M., Casey S.A., Semsarian C., Estes N.A. et al. 3rd Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy *J Amer Coll Cardiol* 2013; 61(14): 1527–1535. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.037.
6. Ostman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence — strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 637–652. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00869.
7. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
8. Wilkinson J.D., Landy D.C., Colan S.D., Towbin J.A., Sleeper L.A. et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 401–41.
9. Corrado D., Cristina B., Chiavon M., Thiene G. Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in young athletes. *New Engl J Med* 1998; 339: 364–369.
10. Christiaans I., Birnie E., Bonsel G.J., Mannens M.M., Michels M., Majoer-Krakauer D., Dooijes D. et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy *Eur Heart J* 2011; 32(9): 1161–1170. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr092.
11. Coats C.J., Elliott P.M. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013; 7: 505–516. DOI: 10.2217/bmm.13.79.
12. Ackerman M.J., Van Driest S.L., Ommen S.L., Will M.L., Nishimura R.A., Tajik A.J. et al. Prevalence and age dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2042–2048.
13. Girolami F., Ho C.Y., Semsarian C., Baldi M., Will M.L., Baldini K., Torricelli F. et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1444–1453. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.062.
14. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014; 6: 1156–1165. DOI: 10.4330/wjc.v6.i11.1156.
15. Kindel S.J., Miller E.M., Gupta R., Cripe L.H., Hinton R.B., Spicer R.L. et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012; 18: 396–403. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.017.

16. Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J. D., Towbin J.A., Messere J.E., Lowe A.M. et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Lancet* 2013; 382(9908): 1889–1897. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61685-2.
17. Cox G.F. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 15–25. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2007.08.013.
18. Blair E., Redwood C., Ashrafian H., Oliveira M., Broxholme J., Kerr B. et al. Mutations in the gamma (2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1215–1220.
19. Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K., Bahl A., Evans A., Osman E. et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 922–930. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.053.
20. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med* 2011; 13: 6: 563–568. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
21. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y., Kitner C., Haas T.S., Wright G.B. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1194–1196. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.035.
22. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M., Haas T.S., Spirito P., Wright G.B. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA* 2009; 301(12): 1253. DOI: 10.1001/jama.2009.371.
23. Kishnani P.S., Steiner R.D. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006; 8: 5: 267–288. DOI: 10.109701.gim.0000218152.87434.f3.
24. Arad M., Maron B., Gorham J. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349.
25. Tabarki B., Mahdhaoui A., Yacoub M., Selmi H., Mahdhaoui N., Bouraoui H. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome revealing type II glycogenosis. *Arch Pediatr* 2002; 9(7): 697–700.
26. Van Maldergem L., Haumont D., Saurty D. et al. Bradycardia in a case of type II glycogenosis (Pompe's disease) revealing in early neonatal period. *Acta Clin Belg* 1990; 45(6): 412–414.
27. Klinge L., Straub V., Neudorf U., Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005; 36(1): 6–11. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.009.
28. Moses S.W., Wanderman K.L., Myroz A., Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr* 1989; 148(8): 764–766.
29. Tada H., Kurita T., Ohe T., Shimomura K., Ishihara T., Yamada Y. Glycogen storage disease type III associated with ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1995; 130(4): 911–912.
30. Elliott P., Baker R., Pasquale F., Quarta G., Ebrahim H., Meh-ta A.B. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011; 97: 1957–1960. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300364.
31. Ries M., Gupta S., Moore D.F., Sachdev V., Quirk J.M., Murray G.J. et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005; 115(3): e344–355. DOI: 10.1542/peds.2004–1678.
32. Kampmann C., Baehner F.A., Whybra C., Bajbouj M., Baron K., Knuf M. et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94(447): 15–18.
33. Kalliokoski R.J., Kalliokoski K.K., Sundell J., Engblom E., Penttinen M., Kantola I. et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2005; 28(4): 563–573. DOI: 10.1007/s10545-005-0563-2.
34. Blum A., Ashkenazi H., Haromankov I., Khazim K., Sheiman J. First-degree atrioventricular block and restrictive physiology as cardiac manifestations of Fabry's disease. *South Med J* 2003; 96(2): 212–23.
35. Shah J.S., Elliott P.M. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94(447): 11–14.
36. Gross D.M., Williams J.C., Caprioli C., Dominguez B., Howell R.R. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. *Am J Cardiol* 1988; 61: 170–176.
37. Auclair D., Hopwood J.J., Brooks D.A., Lemontt J.F. Replacement therapy in Mucopolysaccharidosis type VI: advantages of early onset of therapy. *Mol Genet Metab* 2003; 78(3): 163–174.
38. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 112: 2047–2060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
39. Rahman J. E., Helou E. F., Gelzer-Bell R. Noninvasive diagnosis of biopsy proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Card* 2004; 43: 410–415. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.043.
40. Shah K. B., Inoue Y., Mehra M. R. Amyloidosis and the heart. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1805–1813. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1805.
41. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1475–1487. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
42. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2008; 53(6): 37–40. [Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Diagnostics of hereditary defects of metabolism of fatty acids in children. *Ros Vestn perinatol i Pediatr* 2008; 53(6): 37–40. (in Russ)]
43. Parini R., Vegni C., Martini J., Romeo A., Garavaglia B. Sudden infant death and multiple acyl-CoA dehydrogenation disorders. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 421–422.
44. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P., Villain E., Jouvet P., Rabi-er D. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248–2253.
45. Berardo A., Musumeci O., Toscano A. Cardiological manifestations of mitochondrial respiratory chain disorders. *Acta Myologica* 2011; XXX: 9–15.
46. Holmgren D., Wahlander H., Eriksson B.O., Oldfors A., Holme E., Tulinius M. et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 2003; 4: 280–288.
47. Limongelli G., Masarone D., D'Alessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol* 2012; 8: 71–88. DOI: 10.2217/fca.11.79.
48. Jordens E.Z., Palmieri L., Huijzing M. Adenine nucleotide translocator 1 deficiency associated with Sengers syndrome. *Ann Neurol* 2002; 52: 95–99.
49. Anan R., Nakagawa M., Miyata M., Higuchi I., Nakao S., Suehara M. et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995; 91: 955–961.
50. Sproule D.M., Kaufmann P., Engelstad K., Starc T.J., Hordof A.J., De Vivo D.C. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS. *Arch Neurol* 2007; 64: 1625–1627. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1625.
51. Molnar M.J., Perenyi J., Siska E., Nemeth G., Nagy Z. The typical MERRF (A8344G) mutation of the mitochondrial DNA associated with depressive mood disorders. *J Neurol* 2009; 256: 264–265. DOI: 10.1007/s00415-009-0841-2.
52. Wahbi K., Larue S., Jardel C., Meune C., Stojkovic T., Ziegler F. et al. Cardiac involvement is frequent in patients with

- the m.8344A > G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology* 2010; 74: 674–677. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccf4.
53. Bugiani M., Invernizzi F., Alberio S., Briem E., Lamantea E., Carrara F. *et al.* Clinical and molecular findings in children with complex I deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1659: 136–147. DOI: 10.1016/j.bbabo.2004.09.006.
 54. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays mitochondrial pathology. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2011; 288. (in Russ)]
 55. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Поражение сердца при синдроме Барта. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(1): 26–32. [Leontyeva I.V., Nikolaeva E.A. Cardiac involvement in the Barth syndrome. *Ros Vestn perinatol i Pediatr* 2016; 61(1): 26–32. (in Russ)]
 56. Wilkinson J.D., Lowe A.M., Salbert B.A., Sleeper L.A., Colan S.D., Cox G.F., Towbin J.A. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012; 164: 442–448. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.04.018.
 57. Limongelli G., Pacileo G., Marino B., Digilio M.C., Sarkozy A., Elliott P. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100: 736–741. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.093.
 58. Sarkozy A., Digilio M.C., Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 13. DOI: 10.1186/1750-1172-3-13.
 59. Lin A.E., Grossfeld P.D., Hamilton R.M., Smoot L., Gripp K.W., Proud V. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 111: 115–129.
 60. Roberts A., Allanson J., Jadico S.K. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006; 43: 833–842. DOI: 10.1136/jmg.2006.042796.
 61. Limongelli G., D'Alessandro R., Maddaloni V., Rea A., Sarkozy A., McKenna W.J. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14: 837–861. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283641c69.
 62. Lagedrost S.J., Sutton M.S., Cohen M.S. Idebeneone in Friedreich ataxia cardiomyopathy—results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011; 161: 639–645. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.038.
 63. Allen H.D., Thrush P.T., Hoffman T.M., Flanagan K.M., Mendell J.R. Cardiac management in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23(4): 855–868. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.08.001.
 64. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., Charron P., Gimeno-Blanes J., Helio T. *et al.* Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 1448–1458. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397.
 65. Ullmo S., Vial Y., Di Bernardo S., Roth-Kleiner M., Sekarski N. *et al.* Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1319–1325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl416
 66. Lauschke J., Maisch B. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol* 2009; 98(2): 80–88. DOI: 10.1007/s00392-008-0721-2.

Поступила 20.03.17

Received on 2017.03.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек

С.Л. Морозов, В.В. Длин, В.С. Сухоруков, А.С. Воронкова

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

Molecular nephropathology:
New opportunities for kidney diseases diagnostics

S.L. Morozov, V.V. Dlin, V.S. Sukhorukov, A.S. Voronkova

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

В эпоху современной медицины сформировались фундаментальные научные установки в диагностике заболеваний почек, которые основаны на традиционных диагностических инструментах. В представленной статье освещается современный взгляд на возможности диагностики заболеваний почек, основанный на генетических исследованиях. Показана необходимость активного развития методов молекулярной диагностики заболеваний почек, которые не только дополняют традиционные методы, но и дают понимание с точки зрения молекулярной патофизиологии. Активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает большой раздел медицины, который можно назвать «молекулярной нефропатологией». Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, которая учитывает генетические особенности пациента.

Ключевые слова: дети, молекулярная нефропатология, ДНК, РНК, почки, секвенирование NGS, нефротический синдром, персонализированная терапия.

Для цитирования: Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности в диагностике заболеваний почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 32–36. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–32–36

In the era of modern medicine fundamental scientific installation is emerged in the diagnosis of diseases of the kidneys, which are based on traditional diagnostic tools. The presented article describes the modern view on the possibility of diagnosis of kidney diseases, based on genetic studies. The necessity of active development for molecular diagnostic methods of kidney diseases is revealed, which not only complement the traditional methods of research, but also provide insight in point of view of the molecular pathophysiology. Further study of kidney diseases from a position of molecular biology will allow us to take a modern look at the pathogenesis of many diseases and solve a number of problems from the standpoint of personalized therapy that takes into account the genetic characteristics of the patient.

Key words: children, molecular nephropathology, DNA, RNA, kidneys, next-generation sequencing, nephrotic syndrome, personalized therapy.

For citation: Morozov S.L., Dlin V.V., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S. Molecular nephropathology. New features in the diagnosis of kidney diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(3): 32–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–32–36

В эпоху современной медицины сформировались фундаментальные научные установки в диагностике заболеваний почек, которые основаны преимущественно на морфологических методах исследования: световой микроскопии, иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. Однако в последние десятилетия эти методы становятся недостаточными для верификации различных вариантов течения нефрологических заболеваний, особенно с нетипичной клинической картиной. В настоящее время стали

активно развиваться методы молекулярной диагностики, которые не только дополняют традиционные методы исследования, но и дают понимание с точки зрения молекулярной патофизиологии.

Ожидается, что ключевую роль в диагностике болезней почек все большую роль будут играть совершенствующиеся технологии секвенирования, а также развитие транскриптомики, обеспечиваемое внедрением новых возможностей (Nanostring) изучения экспрессии генов не только в свежих, но и в фиксированных и залитых в парафин тканях [1]

Технология nCounter от компании Nanostring technologies основана на классическом методе молекулярной биологии — фотофиксации флюоресцентных меток на специфических молекулах. В данном случае метки имеют особое строение, а именно захватывающую таргетную молекулу и репортерную (т.е. непосредственно флюоресцирующую) часть. Благодаря этому при известной структуре продукта практически нет ограничений по дизайну исследовательской панели: она может включать как ДНК, так и РНК или белки. Это открывает широчайшие горизонты для получения больших

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зав. отделом наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
orcid.org/0000-0001-8927-3176

Воронкова Анастасия Сергеевна — научн. сотр. лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

объемов данных при небольшом количестве входящего продукта. В условиях постоянно совершенствующихся методов ручной и машинной обработки данных показатели, получаемые с помощью nCounter, будут актуальны в течение длительного времени. Эта технология нацелена на получение абсолютного результата — данных о содержании мишени в определенной ткани или клетке. Подобные данные могут быть многократно повторно использованы даже при значительном расширении выборки, поскольку обладают нормализационной гибкостью, что существенно при ассимиляции результатов исследования научным сообществом.

Наибольший интерес в сфере молекулярной медицины сегодня представляет изучение динамических продуктов, к которым в первую очередь относятся РНК. Nanostring предоставляет возможность исследовать любые ее типы, включая некодирующие микроРНК. На сегодняшний день существуют методические опции исследования распределения РНК-продуктов в различных тканях, в том числе в архивных, фиксированных в формалине парафинизированных образцах и даже в единичной клетке (single cell). При этом по точности получаемых данных эта технология сравнима с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени, а по производительности — с секвенированием следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS).

Такое решение сложной технической задачи позволяет выявить многие диагностические проблемы, а широкое внедрение методов транскриптомики потребует непрерывного сотрудничества между клиницистами, молекулярными биологами, генетиками и морфологами.

Многие заболевания почек в настоящее время имеют морфологическую, иммунологическую и клиническую классификацию, которая зачастую не объясняет основные патофизиологические механизмы. Несмотря на свои сильные стороны, морфологическая оценка ограничена в интерпретации поражений почек с неспецифическими этиологическими ассоциациями [2]. Эти ограничения ставят под угрозу возможность установить точный диагноз и назначить эффективное лечение [2, 3].

Развитие методов молекулярной диагностики все больше открывает перспективы персонализированного подхода к изучению патологии на различных уровнях взаимодействия, эти достижения дают качественную оценку ДНК, РНК, белкам и их метаболитам, что позволяет определять новые биомаркеры [1]. Таким образом, необходимость молекулярной диагностики постепенно переходит в повседневную клиническую практику обследования нефрологических больных.

Убедительным примером является улучшение диагностики, прогноза и принципов терапии мембранопролиферативного гломерулонефрита [1]. Традиционно это заболевание делят на три типа: I, II и III

в зависимости от месторасположения и характеристик ультраструктурных изменений в гломерулярных базальных мембранах. В настоящее время известно, что при I и II типах имеет место отложение С3 компонента комплемента, который этиологически опосредован его активацией по альтернативному пути [4]. Тип I характеризуется неизменной lamina densa в гломерулярной базальной мембране и преимущественным наличием субэндотелиальных депозитов С3 компонента — С3 гломерулонефрит, который вместе со II типом (болезнь плотных депозитов) входит в более широкую группу С3 гломерулопатий [5]. Одну из ключевых ролей в патогенезе развития заболевания играет фактор Н, являющийся основным регулятором альтернативного пути комплемента. Показано, что, кроме того, этот фактор препятствует активации комплемента на поверхности клеток, при этом мутации в N-терминальной области фактора Н приводят к неконтролируемой активации комплемента на эндотелиальных клетках, что в итоге приводит к развитию С3 гломерулопатий [5]. Выявление у пациентов конкретных генетических мутаций позволяет использовать персонализированные методы лечения: моноклональные антитела, «фактор комплемента Н-терапия» и др. [4, 5].

Значительный прогресс был достигнут в понимании причин фокального сегментарного гломерулосклероза, который представляет собой большую гетерогенную группу гломерулопатий, преимущественно представляющих собой подоцитопатии и имеющих схожую морфологическую картину. Классически фокальный сегментарный гломерулосклероз обусловлен мутациями генов *WT1*, *NPHS1* и *NPHS2*, которые были изначально определены методами секвенирования генома, требующими значительных усилий и финансовых расходов [4]. Однако последующее развитие молекулярной диагностики привело к созданию более мощных методов секвенирования с высокой пропускной способностью — NGS.

Секвенирование NGS позволило дополнительно идентифицировать различные мутации, приводящие к развитию фокального сегментарного гломерулосклероза [4, 6]. В качестве примера можно привести стероидрезистентный нефротический синдром, который в большинстве случаев гистологически проявляется фокальным сегментарным гломерулосклерозом и до настоящего времени остается одним из самых сложных для терапии заболеваний почек в детском возрасте; при этом вероятность рецидива в почечном трансплантате составляет 30% [6]. В таблице представлены основные причины развития стероидрезистентного нефротического синдрома.

Изучение причин развития нефротического синдрома связано прежде всего с исследованиями, определяющими состояние белков щелевой мембраны подоцитов, а именно выявлением мутаций

Таблица. Основные причины развития стероидрезистентного нефротического синдрома
Table. The main reasons for the steroid-resistant nephrotic syndrome development

СРНС	№ по ОМIM	Тип наследования	Клинические особенности	Ген/продукт
Врожденный СРНС (финский тип)	256300	АР	Врожденный нефротический синдром, ХПН	NPHS1/ нефрин
СРНС, тип 2	600995	АР	ФСГС, СРНС, ХПН	NPHS2/ подоцин
СРНС, тип 3	610725	АР	ФСГС, ДМС, СРНС, СЧНС, ХПН	PLCE1/ фосфолипаза С
СРНС, тип 4	600995	АР (АД)	СРНС, СЧНС	CD2AP
Синдром Пирсона	609049	АР	СРНС, микрокория	LAMB2/ ламинин-β2
СРНС позднего начала	600995	АД	Поздний дебют, СРНС, СЧНС, ХПН	NPHS2/подоцин
СРНС позднего начала	603965	АД	Поздний дебют, СРНС, СЧНС, ХПН	TRPC6/ транспортный рецептор белка катионного канала C-6
Синдром Дениса–Драша, Frasier синдром	194080	АД	Опухоль Вильмса, нефротический синдром, псевдогермафродитизм	WT1 (ген-супрессор WT) белок-супрессор опухоли Вильмса
Синдром ногти–надколенник	161200	АД	СРНС, дисплазия ногтей, отсутствие надколенника	LMX1B/ LIM homeodomain protein
Schimke синдром	242900	АР	Костные аномалии, иммунодефицит, СРНС	SMARCAL1/ HepA-related protein (HARP)

Примечание. АР – аутосомно-рецессивный; АД – аутосомно-доминантный; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ДМС – диффузный менингеальный синдром; СРНС – стероидрезистентный нефротический синдром; СЧНС – стероидчувствительный нефротический синдром

в генах, кодирующих эти белки. Экспериментально и клинически доказано, что мутация генов, регулирующих состояние этих белков, лежит в основе наследственных форм нефротического синдрома [7].

Один из важных белков цитоплазмы подоцитов – α-актинин-4. Этот белок обнаружен как в почках, так и в стенках кровеносных сосудов и выполняет функцию связывания протеинового комплекса щелевой мембраны подоцита и белкового комплекса гломерулярной базальной мембраны. Отмечена роль α-актинина-4 в патогенезе протеинурии [7].

Еще одним из важных белков щелевидной мембраны является нефрин, который играет ключевую роль в функционировании щелевой мембраны. Мутации в семействе белков нефрина – NERH1, NERH2, NERH3 – приводят к развитию врожденного нефротического синдрома, сопровождающегося резистентностью к стероидной терапии [6, 7]. Также немаловажную роль в развитии нефротического синдрома играет интегральный мембранный белок подоцин, который входит в состав щелевидной мембраны, замыкая нефрин в подоцитах. Этот белок кодируется геном *NPHS2*, расположенным в хромосоме 1, в регионе 1q25–q31. При гистологическом исследовании биоптатов почек у пациентов с нефротическим синдромом, вызванным мутацией гена подоцина, как правило, отмечался фокальный сегментарный гломерулосклероз [6, 7].

В исследованиях М. Pickering и соавт. (2013) показана сильная корреляция между типом мутаций генов, возрастом пациента и началом фокального сегментарного гломерулосклероза. Так, к развитию стероидрезистентного нефротического синдрома в детском возрасте приводят мутации в генах *NPHS1* (нефрин), *NPHS2* (подоцин), *LAMB2* (ламинин-β₂), и *PLCE1* (фосфолипазы С эпсилон 1), в то время как мутации доминантных генов, в том числе *ACTN4* (α-актин-4), *TRPC6*, приводят к дебюту заболевания преимущественно у взрослых [5, 6].

Чем раньше имеет место дебют нефротического синдрома, тем более вероятно, что он служит проявлением моногенного заболевания. Так, 85% случаев стероидрезистентного нефротического синдрома, развивающегося в первые 3 мес жизни, и 66% случаев стероидрезистентного нефротического синдрома, проявляющихся в первый год жизни, вызваны мутациями в одном из четырех генов: *NPHS1*, *NPHS2*, *LAMB2* или *WT1* [8].

При рецессивных мутациях гена подоцина наличие определенных аллелей имеет значение для возраста начала стероидрезистентного нефротического синдрома и формирования терминальной стадии хронической почечной недостаточности [9]. В частности, присутствие, по крайней мере, одной мутации R138Q приводит к более раннему началу стероидрезистентного нефротического синдрома в среднем

в возрасте 1,7 года, а не 4,7 года, как при других вариантах мутаций данного гена. Также показано, что в гетерозиготном состоянии мутация R229Q гена подоина в 15% случаев вызывает дебют заболевания во взрослом возрасте.

Технологии NGS позволяют с высокой точностью определять и другие генетические заболевания, где очень часто перекрываются гистологические фенотипы, такие как синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран, наследственные кистозные болезни почек. Сложные мутации в крупных генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, участвующих в развитии синдрома Альпорта, эффективно определяются современными методиками, что приводит к более совершенной клинической стратификации по сравнению с методами гистоморфологии [10].

К сожалению, генетическая основа многих заболеваний почек остается в значительной степени неизвестна, что делает технологии секвенирования ограниченными в широкой клинической практике, и вряд ли эти методы будут широко распространены в ближайшем будущем. В то же время активно ведется изучение экспрессии генов на платформе NanoString с анализом ДНК, мРНК и микроРНК.

В последнее десятилетие большой интерес исследователей привлекла роль микроРНК в патогенезе заболеваний почек. МикроРНК представлена короткими некодирующими молекулами РНК с длиной приблизительно 22 нуклеотида, которые регулируют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем РНК-интерференции [11]. В настоящее время обнаружено несколько типов микроРНК у человека, а также у растений, животных и некоторых вирусов. Основная роль микроРНК состоит в регулировании большого числа клеточных функций, включая пролиферацию клеток и апоптоз. Кроме того, в мировой литературе стали накапливаться данные о роли микроРНК в патогенезе развития многих болезней человека [12]. Микроматричный анализ тканей крысы и человека показал, что ряд микроРНК, таких как miR 192, miR 194, miR 204, miR 215 и miR 216, находятся в основном в почечной ткани и играют важную роль в поддержании гомеостаза почек при физиологических и патологических состояниях [13]. В течение последних 10–15 лет было проведено несколько фундаментальных и клинических исследований, свидетельствующих, что уровень специфических микроРНК в почечной ткани и лимфоцитах периферической крови изменялся при различных заболеваниях почек [14].

Как *in vitro*, так и *in vivo* показана критическая роль микроРНК, в том числе miR-25, miR-29, miR-192, miR-377 и miR-45, в патогенезе развития диабетической нефропатии. Кроме того, обнаружена патологическая экспрессия miR-148b в мононуклеарных клетках периферической крови, вероятно, объясняемая высоким гликозилированием IgA₁ в IgA и нако-

плением его в мезангии [15]. Также показано, что изменение экспрессии микроРНК играет большую роль в нарушении регуляции экскреции в почечных канальцах, что может приводить к хронической болезни почек независимо от этиологии основного заболевания [15].

Не менее примечательными являются данные о регулирующей роли микроРНК в развитии нефротического синдрома. Так, показано значение экспрессии miR-192 для процесса мезангиальной инфильтрации в клубочках нефрона. Кроме того, выявлена аномальная экспрессия miR-29c при активации трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-β₁), который играет одну из ключевых ролей в формировании интерстициального фиброза почек [16].

Таким образом, разнообразные микроРНК играют важную роль в инициации и прогрессировании заболеваний почек. В то же время уровень экспрессии специфических микроРНК в периферической крови может расцениваться как молекулярные биомаркеры развития нефрологической патологии [17]. С. Zhang и соавт. (2015) исследовали экспрессию микроРНК в сыворотке крови при фокальном сегментарном гломерулосклерозе и обнаружили, что степень экспрессии miR-186 коррелирует с уровнем протеинурии и может использоваться в качестве биомаркера при этом заболевании [18].

Изменения экспрессии микроРНК в моче могут быть использованы в качестве биомаркеров при нефротическом синдроме. MiR-29a, miR-192 и miR-200c показали характерные изменения экспрессии в моче у пациентов с нефротическим синдромом и могут быть использованы в качестве маркеров для диагностики заболевания и оценки тяжести [19].

В последнее время актуальна разработка принципов персонализированной терапии, в том числе и при нефрологической патологии. Активное использование глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом, большое количество осложнений требуют особо тщательного подбора препаратов с учетом многих факторов. Особенно важен вопрос формирования гормонорезистентности у пациентов с гломерулонефритом. В исследованиях М. Доа и соавт. (2011) показано значение транскрипции генов интерлейкина-2, участвующих в пролиферации активированных Т-клеток, которые играют немаловажную роль в развитии гломерулонефрита. Интерлейкин-2, связанный с рецептором, обеспечивает взаимодействие с рецептором Jak-3 тирозинкиназы, что в дальнейшем обуславливает продолжительную пролиферацию Т-клеток, приводящую к высвобождению растворимого компонента рецептора интерлейкина-2 (sIL2R). Недавно было предположено, что повышающая регуляция интерлейкина-2 и его соединения (sIL2R) не только может быть вовлече-

на в патофизиологию нефротического синдрома, но и может участвовать в формировании стероидрезистентности за счет увеличения экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (*MDR1*) и его продукта — Р-гликопротеина [19].

Также активно изучается вопрос фармакогеномики таких препаратов, как циклоспорин, такролимус, мофетил микофенолат, которые являются ключевыми в лечении нефротического синдрома и активно используются в трансплантологии. Исследование фармакокинетических и генетических аспектов использования этих препаратов должно помочь врачам избежать серьезных нежелательных эффектов, связанных с их приемом [20].

Дальнейшее изучение фармакокинетики, динамических и генетических аспектов иммуносу-

прессивных препаратов, используемых для лечения пациентов с нефротическим синдромом, а также проведение генотипирования до начала назначения терапии в перспективе позволят предотвратить возникновение таких нежелательных явлений, как нефротоксичность, и будут способствовать разработке схемы персонализированной терапии [1, 20].

Таким образом, активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает большой раздел медицины, который можно назвать «молекулярной нефропатологией». Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, которая учитывает генетические особенности пациента.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Benjamin A., Michael M. Molecular nephropathology: ready for prime time? *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309: F185–F188, DOI: 10.1152/ajprenal.00153.2015.
2. Broecker V., Mengel M. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. *Transpl Int* 2015; 28: 136–143, DOI: 10.1111/tri.12446.
3. Mengel M., Reeve J., Bunnag S., Einecke G., Sis B., Mueller T., Kaplan B., Halloran P.F. Molecular correlates of scarring in kidney transplants: the emergence of mast cell transcripts. *Am J Transplant* 2009; 9: 169–178, DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02462.
4. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new
5. look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366: 1119–1131, DOI: 10.1056/NEJMr1108178.
6. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M., Smith R.J., Haas M., Appel G.B. et al. HTC3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089, DOI: 10.1038/ki.2013.377.
7. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010; 375: 1287–1295, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60236-X.
8. Игнатова М.С. Детская нефрология. М: ООО «МИА» 2011; 696. [Ignatova M.S. Pediatric Nephrology. Moscow: ООО «МИА» 2011; 696. (in Russ)]
9. Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N., Gbadegesin R., Liu J., Hasselbacher K. et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) *Pediatrics* 2007; 119(4): e907–919, DOI: 10.1542/peds.2006–2164.
10. Hinkes B., Vlangos C., Heeringa S., Mucha B., Gbadegesin R., Liu J. et al. Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(2): 365–371, DOI: 10.1681/ASN.2007040452.
11. Liapis H., Jain S. The interface of genetics with pathology in alport nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1925–1927, DOI: 10.1681/ASN.2013080913.
12. Meister G., Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature* 2004; 431: 343–349, DOI: 10.1038/nature02873.
13. Bartels C.L., Tsongalis G.J. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. *Clin Chem* 2009; 55: 623–631, DOI: 10.1373/clinchem.2008.112805.
14. Schena F.P., Serino G., Sallustio F. MicroRNAs in kidney diseases. New promising biomarkers for diagnosis and monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4): 755–763, DOI: 10.1093/ndt/gft223.
15. Szeto C.-C. Urine miRNA in nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 308–313, DOI: 10.1016/j.cca.2014.06.016.
16. Serino G., Sallustio F., Cox S.N., Pesce F., Schena F.P. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 814–824, DOI: 10.1681/ASN.2011060567.
17. Putta S., Lanting L., Sun G., Lawson G., Kato M., Nataraajan R. Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 458–469, DOI: 10.1681/ASN.2011050485.
18. Weiland M., Gao X.H., Zhou L., Mi Q.S. Small RNAs have a large impact: circulating microRNAs as biomarkers for human diseases. *RNA Biol* 2012; 9: 850–859, DOI: 10.4161/rna.20378.
19. Zhang C., Zhang W., Chen H.M., Liu C., Wu J., Shi S., Liu Z.H. Plasma microRNA-186 and proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 223–232, DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.013.
20. Doaa M.Y., Rabab M.E., Hosam S.A. Soluble Interleukine-2 Receptor and MDR1 Gene Expression Levels as Inflammatory Biomarkers for Prediction of Steroid Response in Children With Nephrotic Syndrome. *IJKD* 2011; 5: 154–161, DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.013.
21. Julia M.B., Christine E.S., Raman V. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(10): 563–585, DOI: 10.1097/FPC.0b013e328364db84.

Поступила 20.03.17

Received on 2017.03.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Сон ребенка в онтогенезе и использование стандартизованного опросника для оценки поведения детей во время сна

И.А. Кельмансон

Институт специальной педагогики и психологии международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, Санкт-Петербург, Россия

Child sleep ontogeny and application of the standardized questionnaire for the evaluation of child behaviour during sleep.

I.A. Kelmanson

Institute of Special Education and Special Psychology of the Raoul Wallenberg International University for Family and Child. St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work

Рассмотрены вопросы онтогенеза сна ребенка начиная с этапа внутриутробного развития плода. Приведены данные о формировании определенных состояний плода, являющихся аналогами активного и спокойного сна в постнатальном периоде. Обсуждаются важнейшие нейробиологические предпосылки формирования поведенческих состояний ребенка, начиная с периода новорожденности и до подросткового возраста. Представлены сведения о специфике формирования периодов сна и бодрствования у новорожденных, родившихся в исходе преждевременных родов. Рассматриваются изменения биоэлектрической активности головного мозга в различных состояниях ребенка на отдельных этапах онтогенеза. Дано обоснование риска формирования определенных вариантов нарушений сна у детей различных возрастных групп. Приведена разработанная автором русскоязычная версия стандартизованного опросника Child's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ), предназначенного для выявления расстройств сна у детей дошкольного и школьного возраста на основе анкетирования родителей.

Ключевые слова: дети, онтогенез, сон, нарушения сна, опросник.

Для цитирования: Кельмансон И.А. ребенка в онтогенезе и использование стандартизованного опросника для оценки поведения детей во время сна. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 37–52. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–37–52

The questions of the ontogeny of a child's sleep, starting with the stage of fetation, are considered. Data on the formation of certain fetal conditions that are analogues of fast and slow sleep in the postnatal period are given. The most important neurobiological preconditions for the formation of the child's behavioral states are discussed, beginning with the neonatal period and until adolescence. Information on the specifics of the formation of periods of sleep and waking in infants, born in the outcome of premature birth, is presented. Changes in the bioelectrical activity of the brain in various states of the child at different stages of ontogeny are considered. The rationale for the risk of forming certain variants of sleep disorders in children of different age groups is given. The Russian-language version of the standardized questionnaire Child's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ), designed to detect sleep disorders in preschool and school-age children on the basis of parents' questionnaires, is developed.

Key words: children, ontogeny, sleep, sleep disorders, questionnaire.

For citation: Kelmanson I.A. Child sleep ontogeny and application of the standardized questionnaire for the evaluation of child behaviour during sleep.. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 37–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–37–52

Формирование сна ребенка начинается в периоде внутриутробного развития. В целом отчетливую цикличность изменений состояний плода можно зафиксировать с 28–31-й недели гестации, когда наблюдается чередование периодов относительной активности и покоя, отражающее наличие элементарных ультрадианных ритмов (т.е. с периодом менее 24 ч), регулируемых ЦНС плода и подверженных влиянию внешних стимулов. По мере увеличения сроков гестации периоды относительного покоя уве-

личиваются по своей продолжительности. Так, если на сроке гестации 26–29 нед средняя продолжительность подобных эпизодов составляет 15–17 мин, то к 34 нед и вплоть до рождения ребенка их продолжительность составляет уже 28–41 мин. У плода наблюдается формирование и циркадианных (т.е. суточных) ритмов. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса, ответственное за регуляцию этих ритмов, формируется у плода к середине гестации, его дальнейшее созревание продолжается на протяжении всего периода гестации и после рождения ребенка. На сроках гестации 20–22 нед можно выявить циркадианные ритмы функции сердечно-сосудистой системы, дыхательных движений, общей двигательной активности, уровня гормонов в крови плода, и эти колебания синхронизированы с чередованием темного и светлого времени суток. Как полагают, такая синхронизация обеспечивается колебаниями уровня мелатонина, вырабатываемого эпифизом беременной, уровня глюко-

© И.А. Кельмансон, 2017

Адрес для корреспонденции: Кельмансон Игорь Александрович — д.м.н., проф. кафедры клинической психологии Института специальной педагогики и психологии Международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга, проф. кафедры общей, возрастной и дифференциальной психологии Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы
194356 Санкт-Петербург, ул. Большая Озерная, д. 92.
iakelmanson@hotmail.com

кортикоидов в крови беременной [1], проникающих трансплацентарно к плоду. Исходя из совокупности физиологических параметров, фиксируемых у плода, предложено на сроке гестации 38–40 нед выделять четыре состояния плода, аналогичные тем, которые описываются у новорожденного ребенка [2]:

- состояние 1F — спокойствие плода, которое может регулярно нарушаться кратковременными общими движениями его тела, обычно в форме вздрагиваний. Движения глазных яблок при этом не регистрируются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) плода стабильна, отсутствуют учащения ритма сердца за исключением тех эпизодов, когда фиксируются вздрагивания;
- состояние 2F — частые и периодические общие движения тела плода — в основном потягивания и разгибания головы, а также движения конечностей. Имеются движения глаз. ЧСС колеблется, и в период движений отмечается ее увеличение;
- состояние 3F — отсутствуют генерализованные движения тела, отмечаются движения глаз плода. ЧСС стабильная, отсутствуют ускорения ритма сердца;
- состояние 4F — энергичные, непрерывные движения, включая многочисленные повороты туловища. Наблюдаются движения глаз. ЧСС нестабильна, отчетливые и длительные эпизоды ускорения ритма сердца, которые нередко трансформируются в тахикардию.

По мнению исследователей, состояние 1F эквивалентно состоянию 1 у новорожденного («спокойный сон»), состояние 2F — эквивалентно состоянию 2 у новорожденного («активный сон»). Таким образом, можно дифференцировать состояния «активного» и «спокойного» сна плода [3]. При этом речь идет об определенных аналогиях с состояниями новорожденного ребенка; возможно, эти состояния плода являются предшественниками таких фаз сна в периоде новорожденности, хотя могут существенно от них отличаться по своим физиологическим характеристикам.

Состояния 3 и 4 у новорожденного рассматриваются соответственно как состояния спокойного и активного бодрствования, однако исследователи с большой осторожностью подходят к интерпретации эквивалентных состояний плода (3F и 4F), однозначно не связывая их с состоянием бодрствования и отмечая малую частоту регистрации таких состояний. Выявляемые у плода на поздних стадиях гестации (после 34 нед) эпизоды раскрытия глаз очень короткие по продолжительности (1–2 с) и скорее могут рассматриваться как аналоги микропробуждений (micro-arousals), наблюдаемых в стадии активного сна у новорожденного ребенка, а не как проявления бодрствования [3]. Приводятся аргументы в пользу того, что те условия, в которых пребывает плод внутриутробно, обеспечивают его непрерывный сон. В частности, обращается внимание на гипногенную функцию прогестерона, поступа-

ющего к плоду от матери, у которой уровень данного гормона повышен; на выработку плацентой ряда биологически активных веществ, способствующих сну плода: нейростероидов, аденозина, простагландина D [4]. Высокая температура среды, в которой пребывает плод, изолирующий эффект амниотической жидкости, окружающей плод, в совокупности обеспечивают своеобразную «эндогенную анестезию», что также может способствовать непрерывному сну плода. Первые эпизоды, которые с определенной долей условности можно рассматривать как некий аналог состояния бодрствования, не фиксируются у плода ранее 36 нед гестации. Вероятно, такие эпизоды направлены на адаптацию к последующим условиям физического и социального окружения ребенка в постнатальном периоде.

Состояние, эквивалентное «активному сну» плода, сопровождается генерализованными движениями. Эта особенность сохраняется и после рождения ребенка в течение первых нескольких месяцев жизни. Полагают, что такая активность является важной составляющей сенсорной и моторной стимуляции головного мозга плода, а впоследствии и младенца. Сенсорные импульсы, связанные с движениями во время сна, способствуют активации ЦНС, и на ЭЭГ при этом выявляются всплески биоэлектрической активности. Движения во время «активного сна» оказывают воздействие на формирование межнейронных связей [5]. Примечательно, что плод «открыт» ко всем сенсорным воздействиям именно в эпизоды циклов активности. Во время «активного сна» плод более восприимчив к поступающим внешним стимулам и в какой-то мере «разбужен». Дальнейшая переработка поступившей к плоду информации, вероятно, происходит в стадии «спокойного сна», когда тело плода становится временно невосприимчивым к внешней стимуляции и может обеспечивать формирующийся мозг эндогенной активацией. Таким образом, происходит чередование эпох, в ходе которых плод невосприимчив к внешним стимулам, не проявляет двигательной активности (или его активность минимальна), когда происходит переработка полученной в ходе стимуляции информации, и тех эпох, когда плод активен и максимально открыт к внешним стимулам, когда переработка информации «отключена» [6]. Плод «обучается» и «овладевает пространством» в стадии «активного сна». «Спокойный сон» становится выраженным у плода после 26–27 нед гестации, и вплоть до окончания внутриутробного развития доля «спокойного сна» в общей структуре сна плода относительно невелика. По-видимому, это связано с поздним созреванием первичных ингибирующих структур таламуса (прежде всего ретикулярного ядра), отвечающего за синхронизацию спокойного сна. Другие ингибирующие подкорковые структуры также не развиты у плода до 24–26 нед гестации [7]. Даже у новорожденного ребенка указанные структуры еще не пол-

ностью сформированы и функционально малоактивны, что объясняет незначительную представленность у него синхронизированного спокойного сна и доминирование активного сна.

Рождение ребенка сопровождается его первым истинным пробуждением. Первое пробуждение зависит от степени зрелости мозга (при родах на сроках ранее 25 нед гестации сохраняется незрелость таламокортикальных путей и межполушарных связей). У здоровых доношенных новорожденных чередуются периоды сна и бодрствования в виде циклов. Общая продолжительность сна составляет 16–17 ч. Такая большая продолжительность не удивительна, если учесть, что сон новорожденного и младенца играет важную роль в обеспечении пластичности формирующегося мозга, роста и созревания его важнейших структур и консолидации памяти [8]. Высказываются предположения, что влияние сна на развитие нервной системы ребенка обеспечивается эндогенной стимуляцией, происходящей за счет осцилляций ЭЭГ, наблюдаемых во время сна. Особое внимание уделяется понтотеникулярно-окципитальным волнам, веретенам сна и дельта-волнам. Кроме того, стимулирующее влияние на мозг ребенка оказывает двигательная активность во время активного сна. Такая эндогенная стимуляция имеет значение для обеспечения клеточной дифференциации, миграции нейронов, формирования дендритных отростков, процессов апоптоза и формирования нейрональных сетей [9].

ЭЭГ новорожденного имеет ряд отличительных особенностей. Выделяют следующие специфические варианты картины ЭЭГ:

1. *Tracé discontinue* – прерывистая ЭЭГ, включающая в себя высокоамплитудные крутые всплески, разделенные длинными плоскими фрагментами ЭЭГ продолжительностью 10–20 с. Такая картина ЭЭГ наблюдается у недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом 30 нед и менее, являясь компонентом фазы спокойного сна.
2. *Tracé alternant*. Данный вариант ЭЭГ представляет собой альтернирующий тип ЭЭГ, наблюдаемый у новорожденных детей с гестационным возрастом 30 нед и старше в фазе спокойного сна. Выявляются всплески активности ЭЭГ смешанной частоты продолжительностью 2–8 с, перемежающиеся с эпизодами уплощенной ЭЭГ. Всплески ЭЭГ представляют собой высоковольтные волны низкой частоты, чередующиеся с низковольтными высокочастотными крутыми волнами ЭЭГ.
3. Низкоамплитудная нерегулярная ЭЭГ. Представлена непрерывными низкоамплитудными волнами смешанной частоты, среди которых максимально представлены дельта- и тета-ритмы с малой вариабельностью. Вольтаж составляет 14–35 мкВ, доминирует тета-ритм.
4. Высокоамплитудная ЭЭГ с медленным ритмом. Представлена непрерывными, нерегулярными

волнами смешанной частоты более высокого вольтаж (50–100 мкВ) и более выраженными дельта-волнами.

5. Смешанная картина. Напоминает таковую при низкоамплитудной нерегулярной ЭЭГ, но имеет несколько больший вольтаж и большую выраженность дельта-волн [10].

Исследователи, изучавшие особенности поведения новорожденных детей, обращают внимание на необходимость использования специальной терминологии для разграничения состояний ребенка. Предложено выделять следующие важнейшие фазы сна: спокойный сон (*quiete sleep, QS*), или состояние 1 (аналог фазы медленного, ортодоксального сна у взрослых), и активный сон (*active sleep, AS*), или состояние 2 (аналог фазы быстрого сна у взрослых).

Активный сон определяется по наличию быстрых движений глаз, повышенной вариабельности ЧСС и частоты дыхания, понижению мышечного тонуса на фоне низковольтной ЭЭГ или ЭЭГ смешанной частоты, а также по наличию многочисленных движений тела. Эти движения фиксируются преимущественно в ходе так называемых фазических компонентов сна. Фазические компоненты чередуются с тоническими, характеризующимися относительным «спокойствием» ребенка. Двигательная активность ребенка проявляется в виде нерегулярных и кратковременных движений пальцев и конечностей, перемежающихся с более продолжительными движениями всего тела. Движения тела могут быть медленными, червеобразными или внезапными и напоминающими вздрагивания, причем они более частые и более продолжительные, чем те, которые выявляются в фазе быстрого сна у детей старшего возраста или взрослых. Во время активного сна у новорожденных часто наблюдаются сосательные движения, улыбки, гримасы, легкий тремор, вокализация (плач, хныканье, хрюканье). Всплески мышечных движений и нерегулярное дыхание по времени совпадают с движениями глаз: в типичных случаях определяются быстрые движения, но могут отмечаться и вращательные движения. В фазе активного сна ЧСС весьма вариабельна и дыхание нерегулярное, особенно во время фазических компонентов. Нередко определяются эпизоды остановок дыхания (апноэ), а также эпизоды учащенного дыхания (тахипноэ) или урежения дыхания (брадипноэ). Может определяться и периодическое дыхание (эпизоды дыхательной активности, чередующиеся с центральными апноэ), особенно у детей, родившихся недоношенными. Общая атония скелетной мускулатуры в фазе активного сна в сочетании с чрезвычайно податливой грудной клеткой у младенцев может приводить к формированию парадоксального дыхания в фазе активного сна.

Спокойный сон определяется по отсутствию быстрых движений глаз, меньшему числу движений тела (не считая эпизодических вздрагиваний и подергива-

ний), более высокому мышечному тону, сниженной вариабельности частоты дыхания и ЧСС на фоне постоянно высоковольтной ЭЭГ.

Помимо отмеченных стадий, выделяют также недифференцированный (промежуточный) сон (indeterminate sleep, IS), который констатируется при невозможности отнести стадию сна ни к одной из вышеперечисленных. Он часто определяется при переходе от одной фазы сна к другой или при реакции пробуждения. Примечательно, что неопределенный сон чаще фиксируется при переходе от активного сна к спокойному, а не наоборот. У детей, родившихся на сроках гестации от 27 до 34 нед, неопределенный сон составляет около 30% от общего времени сна. Доля времени, приходящегося на неопределенный сон, существенно уменьшается после 35 нед гестации и остается практически неизменной вплоть до сроков гестации, соответствующих окончанию внутриутробного развития. Длительное сохранение у ребенка неопределенного сна может отражать задержку созревания ЦНС.

В отличие от взрослых, у которых сон в норме начинается с эпизода фазы медленного сна, новорожденные засыпают в фазе активного сна. Первый период активного сна, наблюдаемый непосредственно вслед за предшествующим состоянием бодрствования, обычно непродолжителен. Эпизоды активного и спокойного сна чередуются, формируя циклы сна. Длительность циклов сна более короткая, чем у взрослых: она составляет 55–65 мин и остается таковой на протяжении первых месяцев жизни ребенка [10]. Поскольку сон новорожденного в типичных случаях начинается с активного сна, его начало нередко трудно точно определить, так как картины ЭЭГ в состоянии бодрствования и в фазе активного сна похожи. Поэтому начало сна у младенца часто определяется по такому поведенческому признаку, как длительное закрытие глаз. Вольтаж ЭЭГ в фазе активного сна у новорожденных несколько выше, чем у детей старшего возраста и у взрослых.

У новорожденного ребенка активный сон доминирует в общей структуре сна. В последующем на протяжении первого года жизни отмечается постепенное возрастание доли спокойного сна. Так, доля времени, приходящаяся на активный сон, снижается с 60% у новорожденного до 34% в 3 мес жизни и до 31% в 6 мес жизни. Одновременно увеличивается доля времени, приходящаяся на спокойный сон: с 49% в 3 мес жизни до 55% в 6 мес жизни. Полагают, что высокий процент времени, приходящийся на активный сон у ребенка раннего возраста, имеет большое значение для аутостимуляции ребенка, проводящего большую часть времени суток в состоянии сна, для функционального созревания головного мозга, развития и совершенствования когнитивных способностей [11].

Имеются определенные особенности организации сна новорожденных детей, родившихся в исходе

преждевременных родов. При обсуждении этих особенностей следует иметь в виду, что данные, полученные в постнатальном периоде у детей, родившихся недоношенными, не могут быть полностью экстраполированы на плод соответствующего срока гестации, поскольку условия, в которых пребывают ребенок и плод, совершенно различны. Дети, родившиеся глубоконедоношенными, находятся в непрерывном состоянии сна, их глаза закрыты. Тем не менее у них отмечается чередование эпизодов активного и спокойного сна. Во время спокойного сна дети не двигаются, дыхание регулярное (если оно спонтанное, а не поддерживается искусственной вентиляцией легких). Активный сон характеризуется более выраженным беспокойством, наличием вздрагиваний, перемежающимся движением глаз, нерегулярным дыханием с частыми эпизодами остановок дыхания (апноэ) [12].

У новорожденного ребенка, родившегося на сроке гестации 24 нед, ЭЭГ практически плоская, выявляются лишь кратковременные (продолжительностью менее 30 с) и нерегулярные эпизоды биоэлектрической активности, обозначаемые как «щетки» (brushes). После 27 нед гестации эпизоды биоэлектрической активности ЭЭГ становятся более продолжительными, особенно в периоды двигательной активности ребенка. «Щетки» определяются при регистрации ЭЭГ в различных участках головного мозга и могут иметь асимметричный характер. Такой тип активности, часто именуемый прерывным (дисконтинуальным), сохраняется до 30 нед постконцепционного возраста (т.е. возраста от момента зачатия). Лишь после 32 нед ЭЭГ постепенно приобретает непрерывный характер, активный и спокойный сон ребенка хорошо дифференцируются. К 36 нед появляются первые краткосрочные эпизоды спокойного бодрствования [10]. Периоды активного и спокойного сна продолжительностью более 3 мин, определяемые на основе данных ЭЭГ и движения глазных яблок, можно выявить у неврологически здорового ребенка, родившегося в исходе преждевременных родов, уже на сроке 27 нед гестации [12].

У детей, родившихся недоношенными, картина ЭЭГ в отдельные фазы сна сильно различается: она имеет непрерывный вид в фазе активного сна и прерывистый — в фазе спокойного сна. Кроме того, быстрые движения глазных яблок определяются в фазе активного сна и отсутствуют в фазе спокойного сна. В дальнейшем по мере роста и созревания ребенка в фазе спокойного сна продолжительность всплесков медленноволновой активности ЭЭГ возрастает, увеличивается амплитуда фоновой активности ЭЭГ и формируется картина *tracé alternant*, которая считается характерной для спокойного сна здорового доношенного новорожденного ребенка. В течение последующих нескольких недель жизни *tracé alternant* замещается высоковольтной низкочастотной ЭЭГ [13]. На сроках гестации от 30 до 36 нед продолжи-

тельность перехода ребенка от активного к спокойному сну значительно больше, чем продолжительность перехода от спокойного сна к активному.

На сроках от 31 до 34 нед постконцепционного возраста ребенок пребывает большую часть времени суток в состоянии активного сна. К моменту достижения ребенком постконцепционного возраста, соответствующего сроку доношенности, 55–65% времени сна он проводит в фазе активного сна и около 20% времени — в фазе спокойного сна, при этом продолжительность отдельных фаз сна может сильно варьировать в отдельных циклах сна у одного и того же младенца. Недоношенные новорожденные, как и доношенные, в отличие от взрослых засыпают в фазе активного сна. Первый период активного сна ребенка обычно характеризуется более короткой продолжительностью и более медленной биоэлектрической активностью ЭЭГ по сравнению со следующими периодами активного сна, фиксируемыми после периодов спокойного сна. Сам цикл сна, включающий в себя эпизоды активного и спокойного сна, которые разделены эпизодом неопределенного сна, имеет более короткую продолжительность по сравнению с продолжительностью цикла у детей старшего возраста и взрослых. У недоношенных детей, родившихся на сроке гестации до 35 нед, продолжительность цикла сна составляет 45–50 мин, на более поздних сроках гестации она достигает тех же значений, что у доношенных новорожденных. Структура сна у детей, родившихся недоношенными и достигших срока доношенности, а также у детей, родившихся доношенными с признаками задержки внутриутробного развития, существенно не отличается от структуры сна доношенных новорожденных детей [14].

В течение первых 3 мес жизни после рождения доношенного ребенка картина ЭЭГ постепенно меняется от неонатальной к младенческой. Прежде всего в этот период отмечаются два качественных изменения: ЭЭГ начинает дифференцироваться в соответствии с 4 стадиями фазы медленного сна, как у взрослых, и уменьшается доля активного сна. У здорового ребенка, родившегося доношенным, к 3–4 нед жизни исчезает *tracé alternant*, постепенно замещаясь высоковольтажной ЭЭГ с низкой частотой. Примерно в 4 нед жизни появляются рудиментарные сонные веретена, но часто они имеют фрагментарный вид и плохо дифференцируются. К 8–12 нед после срочных родов сонные веретена обычно выявляются у большинства младенцев [15]. Сонные веретена младенца характеризуются межполушарной асимметрией и асинхронией, они имеют иную морфологию. Вид сонных веретен постепенно меняется на протяжении 9 мес после рождения ребенка. Плотность сонных веретен и их продолжительность становятся максимальными примерно в 3 мес жизни ребенка с существенными изменениями их топографии, морфологии, амплитуды и частоты в течение первого

года жизни. В то же время отмечается выраженная индивидуальная вариабельность созревания сонных веретен и веретена могут сохранять свою межполушарную асинхронию вплоть до 2 лет [16]. Сонные веретена формируются в результате синхронизированной активности таламокортикальных и таламических ретикулярных нейронов, поэтому изменения характера сонных веретен в первые месяцы жизни ребенка, как полагают, отражают процесс созревания таламокортикальных путей, процесс их миелинизации и рост дендритов [17]. Снижение частоты сонных веретен определялось у младенцев с так называемыми очевидными жизнеугрожающими событиями. Аномалии сонных веретен определяются у детей с нарушениями интеллекта, например, с синдромом Дауна.

К 6 мес жизни у большинства младенцев можно идентифицировать три основные стадии, характерные для фазы медленного сна у взрослых: стадию 1, стадию 2 и медленноволновой сон. В течение последующих 6–12 мес жизни ЭЭГ в фазу медленного сна продолжает все больше дифференцироваться, что позволяет более четко различать стадию 2 и медленноволновой сон. Хорошо идентифицируемые спонтанные К-комплексы впервые появляются на ЭЭГ у младенца в 6 мес жизни, в дальнейшем их морфология меняется в возрасте 6 мес — 2 года и в возрасте 6–12 лет. Меняется и частота, с которой на ЭЭГ фиксируются спонтанные К-комплексы. Доминирующий задний альфа-ритм, характерный для взрослых в состоянии спокойного бодрствования, начинает регистрироваться в 3–4 мес жизни, при этом с возрастом увеличивается частота альфа-ритма: в 3–4 мес жизни она составляет 3,5–4,5 Гц; в 5–6 мес жизни — 5–6 Гц, в 3 года — 8 Гц, в 9–10 лет — 9 Гц и в 15 лет — 10 Гц [18].

К концу первого года жизни сон ребенка можно уже четко дифференцировать на фазу быстрого сна и фазу медленного сна, как у взрослых. Сама картина ЭЭГ и полисомнограммы в состояниях бодрствования и сна все более приближается к той, которая выявляется у взрослых. Так, в состоянии бодрствования ЭЭГ характеризуется наличием низковольтажной активности смешанной частоты, среди которой доминируют альфа- и бета-волны (частота 18–25 Гц) [19]. В состоянии расслабленного бодрствования при закрытых глазах лучше всего выражен альфа-ритм (8–13 Гц), особенно в затылочных отведениях ЭЭГ; такая картина известна как доминирующий задний альфа-ритм.

Сон начинается с эпизода фазы медленного сна, которая в свою очередь разделяется на 4 стадии, представляющие собой континуум глубины сна, причем стадия 1 является наиболее поверхностной, а стадия 4 — наиболее глубокой. Соответственно порог пробуждения в стадии 1 самый низкий, а в стадии 4 — самый высокий. Стадия 1 фазы медленного сна характеризуется низковольтажной ЭЭГ смешан-

ной частоты с доминирующей тета-активностью. Частота волн ЭЭГ ниже, чем в состоянии бодрствования. В начале стадии 1 наблюдаются вращательные движения глазных яблок. Это переходная стадия, после которой часто наблюдаются пробуждения или генерализованные движения тела. Стадия 2 фазы медленного сна характеризуется двумя типичными феноменами ЭЭГ: появлением сонных веретен и К-комплексов. У взрослых сонные веретена регистрируются как транзиторные кластеры ритмической активности со средней частотой 12–14 Гц; чаще всего они выглядят как нарастающие, а затем затухающие по амплитуде. К-комплекс — транзиторный двухфазный феномен, представляющий собой начальную крутую отрицательную волну ЭЭГ (отклонение кривой вверх), за которым следует плавная положительная волна (отклонение ЭЭГ вниз). К-комплексы могут появляться спонтанно, в ответ на внешние стимулы, а также могут содержать в своем составе сонные веретена. Стадии 3 и 4 фазы медленного сна хорошо распознаются по появлению медленных, высоковольтных дельта-волн (0,5–2 Гц). Стадии 3 и 4 часто объединяются как медленноволновой сон. Такие высокоамплитудные волны ЭЭГ формируются в связи с выраженной синхронизацией активности нейронов. Движения глаз обычно отсутствуют в стадии 2 и в стадии медленноволнового сна, а тонус мускулатуры, фиксируемый по данным подбородочной электромиографии, снижен по сравнению с тем, который фиксируется в состоянии бодрствования.

ЭЭГ в фазу быстрого сна существенно отличается от таковой в фазу медленного сна и характеризуется низким вольтажом и смешанной частотой (прежде всего тета-волнами), напоминающими те, что наблюдаются в состоянии бодрствования. Определяется и альфа-ритм, который, однако, на 1–2 Гц медленнее, чем в состоянии бодрствования. Также определяются волны ЭЭГ в форме «зубьев пилы» в диапазоне тета-активности. Таким образом, в фазу быстрого сна головной мозг активирован. Выделяют тонические и фазические компоненты фазы медленного сна. Тонический компонент является доминирующим и характеризуется атонией скелетной мускулатуры и отсутствием движения глазных яблок. Фазические компоненты фазы быстрого сна характеризуются всплесками быстрых движений глазных яблок, транзиторными мышечными подергиваниями, нерегулярностью ритма сердца и дыхания [20].

На первом году жизни происходит существенное изменение соотношения активного и спокойного сна: продолжительность спокойного сна увеличивается в среднем от 5 ч в сутки у новорожденного до 7 ч в сутки к концу первого года жизни ребенка, продолжительность активного сна уменьшается за этот период в среднем от 5 до 1,5 ч в сутки, а продолжительность неопределенного сна уменьшается в среднем от 3 ч до 1 ч в сутки [12]. Одновременно с умень-

шением выраженности активного сна начало сна постепенно приходится на спокойный сон, что можно зафиксировать в возрасте 10–12 нед, хотя эпизоды начала сна в виде активного сна могут встречаться у клинически здоровых младенцев вплоть до 6–8 мес жизни. Указанные изменения рассматриваются как проявления созревания ЦНС. Примечательно, что в возрасте 6 нед и 3 мес дети с диагностированными очевидными жизнеугрожающими событиями с более высокой частотой характеризовались началом сна в фазе быстрого сна, что рассматривалось как проявление задержки созревания ЦНС и нарушение функционирования мозга. Возраст 3 мес вообще представляется критичным для развития ребенка, и степень зрелости сна в этом возрасте может рассматриваться как косвенный показатель зрелости ЦНС.

На фоне изменений общей продолжительности и соотношения спокойного и активного сна уменьшается и общая потребность ребенка в сне. Общая продолжительность сна уменьшается с 13–16 ч у здорового доношенного новорожденного ребенка до 10 ч к концу первого года жизни [12]. К 3–4 мес жизни младенец находится в состоянии бодрствования в течение достаточно продолжительных временных промежутков, позволяющих ему взаимодействовать с окружением и формировать новые навыки. Примечательно, что именно в этом возрасте генерализованные движения перестают сопровождать активный сон ребенка. Напротив, в состоянии бодрствования определяются локализованные, целенаправленные движения ребенка. Следует отметить, что продолжительность сна и распределение активного и спокойного сна характеризуются выраженными индивидуальными различиями, что особо отчетливо проявляется на первом году жизни: некоторые новорожденные дети спят лишь 10 ч в сутки, тогда как другие до 18 ч; активный сон составляет у новорожденных детей от 30 до 70% всего времени сна [21]. Индивидуальная склонность ребенка к большей или меньшей продолжительности сна сохраняется на протяжении всего детского возраста, что позволяет говорить о выраженном модифицирующем влиянии генетических факторов на продолжительность сна ребенка.

На первом году жизни формируются отчетливые различия дневного и ночного сна. Уменьшение суточной доли активного сна в основном связано с уменьшением эпизодов этой фазы сна в дневное время суток, тогда как продолжительность активного сна в ночное время меняется мало. Напротив, общая продолжительность спокойного сна несколько уменьшается в дневное время и существенно возрастает в ночное время, что связано с увеличением средней продолжительности каждого эпизода фазы спокойного сна. Что касается продолжительности неопределенного сна, то она снижается без четкой связи с дневным или ночным временем суток. Кроме того, уменьшение продолжительности неопределенного сна также влия-

ет и на возрастающую организацию эпизодов сна. Исследование внутренней структуры цикла сна (т.е. чередования эпизодов активный сон — спокойный сон) на протяжении первого года жизни выявило увеличение средней продолжительности цикла сна по мере роста ребенка. Это увеличение связано с возрастанием представленности глубоких стадий (медленноволнового сна) во время эпизодов спокойного сна и почти полным исчезновением неопределенного сна на протяжении цикла сна; доля времени, приходящегося на активный сон, не меняется [22].

На первом году жизни наблюдается и изменение распределения тех состояний, в которых ребенок пребывает в ночное время суток. Начиная с 4 мес жизни выявляется тенденция к концентрированию более продолжительных эпизодов спокойного сна в первой половине ночи, в то время как эпизоды активного сна еще не концентрируются в конце ночи, как это бывает у взрослых. Интересно отметить следующую закономерность: признаки, характерные для спокойного сна, формируются в онтогенезе позднее, чем признаки активного сна, однако спокойный сон достигает своего «взрослого» распределения на протяжении ночного времени суток раньше, чем активный сон [12]. В течение первого года жизни отмечаются и иные изменения качественных характеристик сна: на втором месяце жизни исчезает *tracé alternant* и появляются сонные веретена, типичные для стадии 2 спокойного сна; более отчетливыми становятся различия ЧСС, фиксируемые в фазах спокойного и активного сна. Примерно в 5 мес жизни продолжительность и структура эпизодов спокойного сна становятся похожими на таковые у взрослых. Увеличение продолжительности спокойного сна затрагивает не все его составляющие, а прежде всего связанные с медленноволновой активностью. Такая медленноволновая активность регистрируется на ЭЭГ с периодичностью около 100 мин [23]. Таким образом, у детей в этом возрасте можно выявить две периодические составляющие ЭЭГ: одна имеет продолжительность 50 мин и связана с циклами сна, а вторая связана с периодичностью появления на ЭЭГ медленноволновой активности и имеет периодичность 100 мин.

Полисомнографические исследования у детей первого года жизни выявляют снижение числа ночных пробуждений после 3 мес жизни, прогрессивное увеличение непрерывности сна и его эффективности. Эти закономерности одинаково проявляются у мальчиков и девочек. Отмечается динамичный процесс созревания ребенка, сопровождающийся формированием у него отчетливого предпочтения ночного сна по сравнению с дневным. В этом возрасте у большинства детей формируется так называемая консолидация сна, проявляющаяся формированием продолжительного эпизода ночного сна [24]. В то же время ночные пробуждения нередко наблюдаются у детей.

Этот феномен выявляется у 20–30% младенцев и детей первых 3 лет жизни, что является частой причиной жалоб родителей [25]. Формирование консолидированного ночного сна ребенка зависит от многих факторов. Одним из них является адекватное поведение родителей: избыточное внимание родителей к сну ребенка, их неоправданное вмешательство часто сопровождается фрагментацией ночного сна ребенка.

Затруднения в формировании консолидации ночного сна не ограничиваются ранним детским возрастом. Фрагментированный ночной сон может наблюдаться на протяжении всего детского возраста, хотя отчетливо прослеживается тенденция к снижению встречаемости этого нарушения по мере роста ребенка. Так, частота выявляемых ночных пробуждений ребенка уменьшается с 34% на первом году жизни до 13,4% в возрасте 4–6 лет [26]. Родители реже предъявляют жалобы на ночные пробуждения детей более старшего возраста [27], хотя исследования с использованием объективных диагностических методов (например, с регистрацией ЭЭГ или актиграфии) свидетельствуют о том, что подобные нарушения нередко наблюдаются и в старших возрастных группах. Из сказанного следует, что сохраняющиеся ночные пробуждения ребенка в раннем возрасте могут в дальнейшем трансформироваться в клинически значимые нарушения сна, если своевременно не распознаются и не корректируются. По мере консолидации ночного сна снижается общая потребность ребенка в сне, постепенно отпадает потребность в дневном сне: процент детей, спящих в дневное время суток, число эпизодов дневного сна и его продолжительность постепенно снижаются [28]. К 3 годам дети имеют лишь один эпизод дневного сна, а к 7 годам потребность в дневном сне полностью исчезает. Отсутствуют различия в потребности в дневном сне ребенка, связанные с полом.

Регуляция биоритмов организма обеспечивается специализированными пейсмекерными клетками, располагающимися в супрахиазматическом ядре переднего отдела гипоталамуса, которые осциллируют с периодичностью, несколько превышающей 24 ч. Этот эндогенный пейсмекер способствует синхронизации эндогенных ритмов с окружением, благодаря чему организм оптимальным образом подстраивается к циклу день—ночь. Супрахиазматическое ядро регулирует время и продолжительность сна и бодрствования за счет облегчения наступления сна в ночное время и противодействия давлению сна в дневное время. Данный феномен обозначается как циркадианный процесс («процесс С»). Фаза циркадианных часов синхронизирована с циклом день—ночь за счет влияния внешних стимулов, получивших название «zeitgebers» (нем. «задающие время»). Циркадианные «часы» весьма чувствительны к яркому свету, причем в детском возрасте даже комнатное освещение способно вызвать сдвиг фазы сна. У новорожденного

ребенка циркадианная система еще недостаточно синхронизирована с 24-часовым периодом, однако воздействие на ребенка циклического чередования темного и светлого времени суток способствует консолидации сна в ночное время, что проявляется к 3 мес жизни. Незрелость циркадианной системы новорожденного ребенка может объяснить наличие у него «свободных» ритмов сон—бодрствование с постепенным ежедневным сдвигом времени ночного сна на все более поздние часы, что в ряде случаев приводит к инверсии нормального ритма сон—бодрствование, в результате чего дети спят днем и бодрствуют ночью. Помимо света, на формирование циркадианного ритма сон—бодрствование оказывают влияние иные внешние воздействия, такие как кормление ребенка, а также пеленание, купание, сопровождающиеся его кинестетической стимуляцией [29].

Наряду с циркадианным процессом, на чередование сна и бодрствования оказывает влияние и так называемый гомеостатический процесс («процесс S»), который проявляется в том, что давление сна становится интенсивнее по мере увеличения эпизода предшествовавшего бодрствования и ослабевает по мере увеличения предшествовавшего эпизода сна. Отражением гомеостатического процесса является влияние давления сна на выраженность фазы медленного сна, прежде всего ее медленноволнового компонента, в первом цикле сна. Выраженность медленноволнового сна максимальна сразу после начала сна, и интенсивность фрагментов медленноволнового сна в каждом последующем цикле сна постепенно уменьшается. У младенцев, уже начиная со 2-й недели жизни, удается выявить снижение выраженности медленноволнового сна по мере перехода от одного цикла сна к другому [30]. Иными словами, уже на самых ранних этапах онтогенеза имеет место гомеостатический процесс, регулирующий наступление сна. Этот процесс взаимодействует с циркадианным процессом, в результате чего происходит чередование периодов сна и бодрствования, причем сонливость и способность уснуть становятся предсказуемыми и ритмичными [31].

У взрослых сонливость постепенно нарастает в первой половине дня, достигая «малого суточного пика» в ранние послеполуденные часы (12:00 — 14:00), что соответствует времени традиционной «сиесты». Затем наблюдается постепенное уменьшение сонливости, которая достигает минимума в ранние вечерние часы (19:00 — 22:00). Далее сонливость нарастает, достигая пика в ранние утренние часы (03:00 — 05:00). Формирование монофазического циркадианного ритма сон—бодрствование у младенцев (т.е. с однофазовым сном) также идет параллельно с затруднениями засыпаний в определенные часы [32]. У детей, родившихся доношенными, периоды продолжительного бодрствования фиксируются, как и у взрослых, преимущественно в ранние вечерние часы. Однако

у детей, родившихся недоношенными, пик бодрствования часто отмечается в ночное время, поэтому не удивительно, что родители этих детей нередко предъявляют жалобы на плохое засыпание ребенка.

Гомеостатический процесс, формирующееся благодаря ему давление сна и исчезновение этого давления после сна ребенка выражены у младенцев сильнее, чем у детей старшего возраста и взрослых. Дефицит сна у детей сопровождается более выраженным давлением сна по сравнению со взрослыми [30]. При этом гомеостатический процесс характеризуется более коротким периодом и более низкой амплитудой по сравнению со взрослыми и детьми старшего возраста [33]. Повышенное влияние гомеостатического процесса, обеспечивающего давление сна, и ускоренное исчезновение такого давления после сна ребенка могут отчасти объяснить более частые перемены состояний сна и бодрствования и потребность в дневном сне у младенцев. В типичном случае младенец 6 мес жизни может иметь 2–3 эпизода дневного сна продолжительностью 3–4 ч, в то время как к 12 мес жизни у него наблюдается 2 эпизода дневного сна продолжительностью 2–3 ч, а к полутора годам ребенок спит в дневное время один раз и продолжительность этого эпизода составляет в среднем 1–2 ч [28]. Таким образом, у младенца преобладают ультрадианные ритмы (т.е. более короткие по продолжительности, чем 24 ч), и период этих ритмов постепенно увеличивается на протяжении первых месяцев жизни [34]. По мере увеличения с возрастом амплитуды и периода процесса S нарастает и выраженность циркадианных ритмов. К концу первого месяца жизни эпизоды сна становятся все более продолжительными в ночное время суток. К 3–4 мес жизни у ребенка формируется синхронизация цикла сон—бодрствование с 24-часовым суточным циклом. Продолжительность самого длительного периода сна увеличивается с возрастом и наблюдается в ночное время, а самый длительный период бодрствования, напротив, наблюдается в дневное время. Наиболее продолжительный непрерывный период сна прогрессивно нарастает. К концу второго месяца жизни дети преимущественно спят в ночное время суток, и к 3 мес жизни у 70% детей формируется ночной консолидированный сон продолжительностью около 5 ч, при этом отчетливо определяется повышенная продукция мелатонина во время ночного сна.

Большой интерес вызывает проблема пробуждений ребенка. Полное пробуждение (awakening, поведенческое пробуждение, бодрствование) следует отличать от реакции пробуждения (arousal), которую можно назвать «подбуживанием». Подбуживание представляет собой кратковременную активацию ЦНС, проявляющуюся либо увеличением частоты ритма ЭЭГ, либо повышением мышечного тонуса и движениями тела. Имеются специальные критерии, позволяющие констатировать подбуживания у младенцев и детей раннего возраста [35]. Подбу-

живания могут быть как спонтанными, так и индуцированными, например, явиться защитной реакцией на нарушения дыхания во время сна. Полное пробуждение как у младенцев, так и у взрослых чаще всего происходит из фазы активного сна (или, что эквивалентно, фазы быстрого сна у детей старшего возраста и взрослых) [36]. Полное пробуждение проявляется в виде последовательного процесса. У младенцев за несколько минут до полного пробуждения из фазы спокойного сна наблюдается активация ЭЭГ, однако этого не отмечается при пробуждении из фазы активного сна [37]. Кроме того, у младенцев 1–6 мес жизни пробуждению предшествует повышение двигательной активности. Исследование динамики пробуждений на протяжении суток у младенцев, родившихся недоношенными и доношенными, свидетельствует о том, что число таких пробуждений существенно не меняется по мере роста ребенка, однако увеличивается их средняя продолжительность [38]. Это увеличение продолжительности пробуждений наблюдается преимущественно в дневное время и сопровождается криком ребенка. В дальнейшем на первом году жизни уменьшается число пробуждений в ночное время суток, что происходит параллельно с консолидацией сна. На втором году жизни ребенка существенных изменений этого процесса уже не отмечается. На протяжении всего первого года жизни пробуждения, которые возникают из фазы активного сна, наблюдаются с периодом около 100 мин, а пробуждения, которые возникают из фазы спокойного сна, наблюдаются с периодом около 200 мин [33].

Когнитивные, моторные навыки и уровень речевого развития могут оказывать влияние на структуру сна младенца. В частности, развитие когнитивных способностей приводит к формированию таких феноменов, как сепарационная тревога, страхи и беспокойство, что в целом негативно сказывается на качестве сна. К концу первого года жизни формирование представления о перманентности объектов, окружающих ребенка, приводит к развитию сепарационной тревоги, что проявляется в виде сопротивления укладыванию спать [39]. Сепарационная тревога достигает своего максимума к полутора годам и обычно сохраняется до двух лет, что приводит к повышенному стрессу ребенка в тот момент, когда он вынужден расставаться с родителями во время своего дневного или ночного сна. Моторные навыки, формирующиеся у ребенка, также могут влиять на качество сна. Например, формирующийся навык ползания негативно сказывается на качестве сна: у детей, формирующих этот навык моторики, отмечаются более частые и более продолжительные ночные пробуждения [40]. Не случайно конец первого года жизни часто знаменуется «рецидивом» ухудшений сна ребенка, на что нередко обращают внимание родители, предъявляя соответствующие жалобы [41].

Изменения сна ребенка после 1 года жизни происходят не столь динамично, как на первом году. К концу первого года жизни доля фазы медленного сна превышает долю фазы быстрого сна и соотношение этих фаз становится обратным тому, которое наблюдается в периоде новорожденности. Доля фазы быстрого сна в общей структуре сна продолжает уменьшаться и после 1 года, достигая показателей у взрослых: 20–25% общего времени сна у детей 5 лет [42]. Продолжительность цикла сна составляет примерно 60 мин у ребенка 2–3 лет и постепенно увеличивается до 90 мин к 5 годам.

Динамика изменений характеристик ЭЭГ во время сна после 1 года жизни также не столь яркая, как на первом году жизни. В целом фоновая ЭЭГ имеет несколько меньшую частоту и более высокую амплитуду по сравнению со взрослыми [42]. В состоянии сонливости у ребенка определяются такие феномены, в норме не выявляемые у взрослых, как медленноволновая активность и ритмическая тета-активность, регистрируемые в передних отделах мозга, гипнагогическая гиперсинхронизация. По мере роста ребенка в ночное время суток возрастает эффективность сна, увеличивается продолжительность периодов быстрого движения глазных яблок, в то время как общая продолжительность сна и число пробуждений уменьшаются. Возрастает непрерывность сна, при этом отсутствуют существенные различия в структуре сна между мальчиками и девочками.

Для большинства детей дошкольного и школьного возраста время утреннего пробуждения преимущественно зависит от требований родителей, графика посещения детских учреждений. Напротив, время начала сна задается не столь жесткими критериями, определяется физиологическими потребностями ребенка и многочисленными психосоциальными факторами. Следовательно, тенденция к снижению продолжительности сна с возрастом связана, прежде всего, с более поздним временем начала сна. В возрасте 2–3 лет ребенок все больше вовлекается в социальную активность семьи; это может сопровождаться нарушениями выработанных ранее ритуалов сна, что приводит к трудностям с укладыванием ребенка в постель. В возрасте 3–5 лет формируются такие нередкие в этом возрасте нарушения сна, как ночные страхи и ночные кошмары, что также может затруднять укладывание ребенка спать. Эти нарушения усугубляются боязнью темноты, сепарационной тревогой и желанием ребенка участвовать в жизни семьи [43].

В целом нужно отметить, что нарушения сна часто беспокоят родителей детей раннего и дошкольного возраста: частота подобных жалоб в этих возрастных группах составляет от 20 до 45% [44]. Наиболее частыми жалобами родителей являются сопротивление укладыванию спать и ночные пробуждения ребенка. Прочие нарушения сна, нередко выявляемые

в этом возрасте, включают в себя такие парасомнии, наблюдаемые в фазу медленного сна, как ночные страхи, спутанные пробуждения, снохождения (сомнамбулизм) [45]. Высказывается предположение, что подобные расстройства отражают задержку темпов созревания мозга ребенка, следствием которой является филогенетически более древняя форма активности головного мозга во время сна, при которой отсутствует полная синхронизация биоэлектрической активности во время глубоких стадий фазы медленного сна: определяется медленноволновой сон в одних участках мозга при «бодрствующем» состоянии других, что позволяет осуществлять двигательные акты [46]. Реакция родителей на разнообразные страхи и тревоги ребенка может отразиться на организации его сна. В частности, ночные страхи ребенка могут способствовать формированию привычки совместного сна родителей и ребенка, что еще больше ухудшает качество сна ребенка. Несмотря на то что частота нарушений сна у детей дошкольного возраста имеет тенденцию к снижению по мере роста ребенка, в ряде случаев подобные нарушения могут персистировать и в старшем возрасте [47].

В школьном возрасте на качество сна негативно отражаются возрастающие школьные нагрузки, занятия спортом и прочие внеучебные занятия ребенка. Нарушения сна провоцируются пристрастиями детей к компьютеру, Интернету, телевизионным передачам. Негативное влияние на сон ребенка оказывает использование продуктов, содержащих кофеин. Как следствие, нарушения сна в этом возрасте встречаются с повышенной частотой [48]. Дневная сонливость, эмоциональные и поведенческие нарушения ребенка в дневные часы могут свидетельствовать о возможных нарушениях сна [49].

Следующим критическим этапом формирования сна ребенка является подростковый возраст. В этом возрасте отмечается выраженное уменьшение представленности в общей структуре сна медленноволнового компонента (по некоторым данным, на 40%) [50]. Полагают, что этот феномен во многом связан с программируемой редукцией кортикальных синапсов, наблюдаемой в подростковом возрасте. Указанная закономерность сопровождается снижением выраженности гомеостатического процесса S, склонностью подростка к большей продолжительности периода бодрствования [51]. Время, требуемое подростку для засыпания после укладывания в постель и выключения света (латентность сна), больше, чем у детей препубертатного возраста [52]. Отмечаются и изменения циркадианного процесса C: подростки становятся более чувствительны к воздействию света в вечерние часы, приводящего к задержке наступления фазы сна, чем к воздействию света в утренние часы, приводящего к сдвигу фазы сна на более ранние часы. Таким образом, увлечение подростков работой с различными гаджетами, имеющими жидко-

кристаллические дисплеи, воздействие света экранов компьютеров в вечерние часы может дополнительно провоцировать задержку сна. Следствием является стремление подростков к поддержанию «вечернего» хронотипа с предпочтениями позже лечь спать и позже вставать [53].

Еще одна причина нарушений сна подростков связана с тем, что одним из ранних признаков начала пубертата является пульсообразное высвобождение лютеинизирующего гормона во время сна, что, в свою очередь, приводит к высвобождению половых гормонов. Такое пульсообразное выделение лютеинизирующего гормона в норме ингибируется выделением мелатонина. И именно снижение концентрации мелатонина в подростковом возрасте способствует активации оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники, что характерно для начала пубертатного возраста [54]. Следствием такого снижения уровня мелатонина может явиться ухудшение засыпания подростка.

В будние дни занятия в школе требуют от подростков раннего пробуждения, что на фоне позднего засыпания формирует дефицит сна. Такая хроническая депривация сна сопровождается нарушениями поведения, изменениями настроения, метаболическими расстройствами, патологической прибавкой массы тела и нарушениями успеваемости [52]. Большое значение имеют многочисленные социальные и эмоциональные факторы, которые также влияют на сон подростка, а именно: его психическое здоровье, наличие стресса, употребление психоактивных веществ. Связь этих факторов с нарушениями сна, как полагают, носит реципрокный характер: все названные факторы ведут к уменьшению продолжительности сна подростка, а дефицит сна способствует более выраженному стрессу, предрасполагает к употреблению психоактивных веществ и нарушениям поведения [55].

Распространенным подходом к оценке качества сна ребенка является использование дневников сна, которые ведут родители или сами дети. Еще более надежным считается применение специальных опросников для выявления нарушений сна. Один из них — опросник для изучения поведения детей во сне (Children's Sleep Habits Questionnaire, CSHQ), широко применяемый в клинической практике [56]. Данный опросник предназначен для использования у детей дошкольного и школьного возраста, позволяет изучить отдельные аспекты нарушений сна, а также нарушения по 8 важнейшим шкалам: сопротивление укладыванию, задержка наступления сна, продолжительность сна, тревожность сна, ночные пробуждения, парасомнии, нарушения дыхания во сне, дневная сонливость. Опросник позволяет изучить и суммарный показатель расстройств сна. Более высоким значениям показателей по отдельным признакам и по шкалам опросника соответствует большая выраженность нарушений сна у ребенка.

Таблица 1. Русскоязычная версия опросника Child's Sleep Habits Questionnaire. (составлена автором)

Table 1. Russian version of the Child's Sleep Habits Questionnaire (prepared by the author)

Ниже приводятся утверждения, касающиеся поведения Вашего ребенка во время сна и возможных трудностях, связанных со сном. Отвечая на вопросы, подумайте о том, как вел себя Ваш ребенок во время сна в течение последней недели. Если по каким-то причинам последняя неделя была не типичной для ребенка (например, ребенок переносил инфекционное заболевание и поэтому плохо спал, был сломан телевизор), выберите наиболее типичную ближайшую неделю из жизни ребенка. Отвечайте «ОБЫЧНО», если предлагаемый вариант поведения отмечался **5 или более раз** за неделю, отвечайте «ИНОГДА», если он наблюдался **2–4 раза** за неделю, отвечайте «РЕДКО», если он не наблюдался **ни разу или 1 раз** за неделю. Также, пожалуйста, укажите, является ли данный вариант поведения ребенка для Вас проблемой, обведя «Да», «Нет» или «Неактуально (Н/А)».

Укладывание спать:				
Укажите, в какое время ребенка укладывают спать: _____	3 Обычно (5–7)	2 Иногда (2–4)	1 Редко (0–1)	Проблема?
Ребенок укладывается на ночь в постель в одно и то же время (R) (1)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок засыпает в течение 20 мин после укладывания в постель (R) (2)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок самостоятельно засыпает в собственной постели (R) (3)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок засыпает в постели родителей или брата/сестры (4)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок засыпает после укачивания и ритмических движений	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенку нужны специальные предметы для того, чтобы он уснул (кукла, специальное одеяло и т.п.)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенку нужно присутствие в комнате родителей для того, чтобы он уснул (5)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок к моменту укладывания в постель готов к тому, чтобы уснуть	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок противится укладыванию в постель, когда его укладывают спать	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок борется со сном, когда его укладывают спать (кричит, отказывается оставаться в постели и т.п.) (R) (6)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок боится спать в темноте (7)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок боится спать один (8)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Поведение во время сна:				
Обычная ежедневная продолжительность сна ребенка, учитывая ночной и дневной сон (часы и минуты): _____	3 Обычно (5–7)	2 Иногда (2–4)	1 Редко (0–1)	Проблема?
Ребенок спит слишком мало (9)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок спит слишком много	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок имеет нормальную продолжительность сна (R) (10)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Продолжительность сна ребенка примерно одинакова каждый день (R) (11)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок мочится в постель по ночам (12)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок говорит во время сна (13)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок беспокоится и много двигается во время сна (14)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок ходит во сне (15)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок ночью перебирается к кому-нибудь в постель (к родителям, брату, сестре и т.п.) (16)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А

Продолжение табл. 1

Поведение во время сна:				
Обычная ежедневная продолжительность сна ребенка, учившаяся ночной и дневной сон (часы и минуты): _____	3 Обычно (5–7)	2 Иногда (2–4)	1 Редко (0–1)	Проблема?
Ребенок жалуется на боли в теле во время сна. Если да, то где?	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок скрежещет зубами во сне (Вам мог об этом сказать стоматолог) (17)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок громко храпит (18)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
У ребенка отмечаются остановки дыхания во сне (19)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок всхрапывает и делает глубокие вздохи во сне (20)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
У ребенка отмечаются трудности со сном, если ему приходится спать вне дома (в гостях у родственников, на каникулах) (21)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок жалуется на проблемы, связанные со сном	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок пробуждается ночью с криком, покрытый потом, его трудно успокоить (22)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок просыпается, будучи напуган страшным сном (23)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Пробуждения ночью:				
Укажите, сколько минут за ночь ребенок суммарно бодрствует: _____	3 Обычно (5–7)	2 Иногда (2–4)	1 Редко (0–1)	Проблема?
Ребенок пробуждается один раз за ночь (24)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок пробуждается более одного раза за ночь (25)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок после пробуждения засыпает без посторонней помощи	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Утреннее пробуждение:				
Укажите, в какое время обычно ребенок пробуждается по утрам: _____	3 Обычно (5–7)	2 Иногда (2–4)	1 Редко (0–1)	Проблема?
Ребенок пробуждается самостоятельно (R) (26)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок пробуждается по сигналу будильника	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок пробуждается в плохом настроении (27)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенка будят взрослые или братья/сестры (28)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок с трудом встает из кровати по утрам (29)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенку требуется много времени, чтобы взбодриться утром (30)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок просыпается утром очень рано	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
У ребенка утром хороший аппетит	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Сонливость в дневные часы:				
	3 Обычно (5–7)	2 Иногда (2–4)	1 Редко (0–1)	Проблема?
Ребенок спит в дневное время	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок внезапно засыпает в разгаре активной деятельности	☐	☐	☐	Да Нет Н/А
Ребенок выглядит утомленным (31)	☐	☐	☐	Да Нет Н/А

Окончание табл. 1

В течение прошедшей недели ребенок выглядел очень сонливым или засыпал при следующих обстоятельствах (укажите все, что имело место):			
	1 Не был сонлив	2 Был очень сонлив	3 Засыпал
Когда самостоятельно играл	☐	☐	☐
Когда смотрел ТВ (32)	☐	☐	☐
Когда ездил в автомобиле (33)	☐	☐	☐
Когда принимал пищу	☐	☐	☐

Примечание. Для оценки интегральных показателей по шкалам рассматриваются вопросы, отмеченные номерами. Вопросам, помеченным символом (R), баллы следует начислять в обратном порядке («обычно» = 1, «редко» = 3).

Шкалы и вопросы:

1. Сопротивление укладыванию. 6 вопросов: 1, 3, 4, 5, 6, 8
2. Задержка наступления сна. 1 вопрос: 2
3. Продолжительность сна. 3 вопроса: 9, 10, 11
4. Тревожность сна. 4 вопроса: 5, 7, 8, 21
5. Ночные пробуждения. 3 вопроса: 16, 24, 25
6. Парасомнии. 7 вопросов: 12, 13, 14, 15, 17, 22, 23
7. Нарушения дыхания во время сна. 3 вопроса: 18, 19, 20
8. Дневная сонливость. 8 вопросов: 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33

Суммарно нарушения сна: вопросы 1–33. Вопросы 5 и 8 рассматриваются в двух шкалах (сопротивление укладыванию и тревожность сна). При расчете суммарного показателя эти вопросы нужно учитывать лишь один раз.

Таблица 2. Значения 90-х перцентилей распределений показателей русскоязычной версии опросника CSHQ (составлена автором)
Table 2. 90th percentiles distributions of the CSHQ Russian version characteristics (prepared by the author).

Возраст, года	90-й перцентиль распределения								Суммарно нарушения сна
	Сопротивление укладыванию	Задержка наступления сна	Продолжительность сна	Тревожность сна	Ночные пробуждения	Парасомнии	Нарушения дыхания во сне	Дневная сонливость	
4	12	3	6	10	5	10	4	16	53
4,5	12	3	6	9	5	10	4	16	52
5	12	3	6	9	5	10	4	16	51
5,5	12	2	6	8	5	10	4	16	50
6	12	2	6	8	5	10	4	16	49
6,5	11	2	6	7	5	10	4	16	49
7	11	2	6	7	5	10	4	16	48
7,5	11	2	6	6	4	10	4	16	48
8	10	2	6	6	5	10	4	16	48
8,5	10	2	6	6	5	10	4	16	48
9	9	2	6	6	5	10	4	16	49
9,5	9	2	6	7	4	10	4	16	48
10	9	2	6	6	4	10	4	15	48
10,5	9	2	6	6	4	10	4	15	47
11	8	2	6	6	4	10	4	15	47
11,5	8	3	6	6	4	10	4	14	46
12	8	3	6	5	4	10	4	14	45
12,5	8	3	6	5	4	10	4	14	45
13	8	3	6	5	4	10	4	14	45
13,5	8	3	6	4	4	10	4	14	45
14	8	3	6	4	4	10	4	14	45
14,5	8	3	6	4	4	10	4	14	46
15	9	3	6	4	4	10	4	15	47

Опросник характеризуется удовлетворительными показателями внутреннего согласия, внутренней валидности и надежности [56], позволяя объективно оценить нарушения сна у детей [57]. Выявленные с его помощью нарушения сна подтверждаются объективными методами диагностики, в частности актиграфией [58]. В табл. 1 приведена разработанная автором русскоязычная версия данного опросника. Проведенное обследование детей в возрасте от 4 до 15 лет выявило, что возрастная динамика показателей, полученных на основе впечатлений родителей, в целом отражает особенности поведения детей во время сна в отдельные возрастные периоды. При этом не отмечено различий между мальчиками и девочками, что позволило разрабатывать для них единые нормативы [59]. Отсутствие существенных гендерных различий характеристик сна у детей дошкольного и школьного возраста было отмечено и другими исследователями [60]. В табл. 2 приведены референтные величины показателей, которые могут

использоваться при обследовании детей. Значения, равные 90-му центиллю распределения и выше, могут свидетельствовать о наличии нарушений сна соответствующего профиля. На основе указанного опросника ранее была разработана адаптированная версия для изучения нарушений сна у детей раннего возраста [10].

Заключение

В процессе онтогенеза отмечаются динамические изменения характеристик сна ребенка, что требует учета для правильной интерпретации клинических данных и оптимизации ухода за ребенком. Клиническое обследование детей различных возрастных групп должно предполагать активный сбор информации об особенностях сна ребенка и консультирование по вопросам гигиены сна. Оценка качества сна ребенка возможна на основе сведений, полученных от родителей, при использовании стандартизованных опросников.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Einspieler C., Prayer D., Prechtl H.F. Fetal behaviour: a neurodevelopmental approach. London: Cambridge University Press, 2012; 200. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12253>
2. Nijhuis J.G. Fetal behaviour: developmental and perinatal aspects. Oxford, New York: Oxford University Press, 1992; 283. <https://doi.org/10.1086/418401>
3. Piontelli A. Development of normal fetal movements: the last 15 weeks of gestation. Milan, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, 2015; 145. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-1402-2>
4. Mellor D.J., Diesch T.J., Gunn A.J., Bennet L. The importance of «awareness» for understanding fetal pain. Brain Res Rev 2005; 49(3): 455–471. <https://doi.org/10.1016/j.brainres-rev.2005.01.006>
5. Blumberg M.S. Ontogeny of Sleep. The Encyclopedia of Sleep. Waltham, MA: Academic Press, 2013; 32–37. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-378610-4.00009-7>
6. Balaban E., Desco M., Vaquero J.-J. Waking-like brain function in embryos. Curr Biol 2012; 22(10): 852–861. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.03.030>
7. Lydic R., Baghdoyan A.H. Neurochemical evidence for cholinergic modulation of sleep and breathing. Sleep-related breathing disorders: experimental models and therapeutic potential. New York: M. Dekker, 2003; 57–92. <https://doi.org/10.1201/9780203910504.ch3>
8. Tarullo A.R., Balsam P.D., Fifer W.P. Sleep and infant learning. Inf Child Dev 2011; 20(1): 35–46. <https://doi.org/10.1002/icd.685>
9. Kilb W., Kirischuk S., Luhmann H.J. Electrical activity patterns and the functional maturation of the neocortex. Eur J Neurosci 2011; 34(10): 1677–1686. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07878.x>
10. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. СПб: Элби-СПб, 2006; 392. [Kelmanson I.A. Sleep and breathing in young children. SPb.: Elbi-SPb, 2006; 392. (in Russ)].
11. Graven S. Sleep and brain development. Clin Perinatol 2006; 33(3): 693–706. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2006.06.009>
12. Curzi Dascalova L., Giganti F., Salzarulo P. Neurophysiological basis and behavior of early sleep development. Sleep in children: developmental changes in sleep patterns. 2nd ed. New York: Informa healthcare, 2008; 1–38.
13. Peirano P., Algarin C., Uauy R. Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. J Pediatr 2003; 143(4): 70–79. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00404-9](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00404-9)
14. Curzi-Dascalova L., Figueroa J., Eiselt M., Christova E., Virassamy A., d'Allest A. et al. Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age. Pediatric research 1993; 34(5): 624–628. <https://doi.org/10.1203/00006450-199311000-00013>
15. Sankupellay M., Wilson S., Heussler H., Parsley C., Yuill M., Dakin C. Characteristics of sleep EEG power spectra in healthy infants in the first two years of life. Clin Neurophysiol 2011; 122(2): 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.06.030>
16. Dan B., Boyd S.G. A neurophysiological perspective on sleep and its maturation. Dev Med Child Neurol 2006; 48(9): 773–779. <https://doi.org/10.1017/s0012162206001654>
17. Jenni O.G., Borbély A.A., Achermann P. Development of the nocturnal sleep electroencephalogram in human infants. Am J Physiol 2004; 286(3): R528–R538. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00503.2003>
18. Grigg-Damberger M., Gozal D., Marcus C.L., Quan S.F., Rosen C.L., Chervin R.D. et al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. JCSM 2007; 3(2): 201–240.
19. Laoprasert P. Atlas of pediatric EEG. New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw Hill Professional, 2011; 890.
20. Rama A.N., Cho S.C., Kushida C.A. NREM–REM sleep. Clinical neurophysiology of sleep disorders Handbook of clinical neurophysiology. Edinburgh, New York: Elsevier, 2005; 21–29. [https://doi.org/10.1016/s1567-4231\(09\)70027-9](https://doi.org/10.1016/s1567-4231(09)70027-9)
21. Iglowstein I., Jenni O.G., Molinari L., Largo R.H. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. Pediatrics 2003; 111(2): 302–307. <https://doi.org/10.1542/peds.111.2.302>
22. Ficca G., Fagioli I., Salzarulo P. Sleep organization in the first

- year of life: Developmental trends in the quiet sleep—paradoxical sleep cycle. *J Sleep Res* 2000; 9(1): 1–4. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00172.x>
23. *Peirano P., Fagioli I., Bes F., Salzarulo P.* The role of slow wave sleep on the duration of quiet sleep in infants. *J Sleep Res* 1993; 2(3): 130–133. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1993.tb00075.x>
24. *Scher A., Epstein R., Tirosh E.* Stability and changes in sleep regulation: A longitudinal study from 3 months to 3 years. *Int J Behav Dev* 2004; 28(3): 268–274. <https://doi.org/10.1080/01650250344000505>
25. *Mindell J.A., Kuhn B., Lewin D.S., Meltzer L.J., Sadeh A.* American Academy of Sleep M. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep* 2006; 29(10): 1263–1276. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.10.1263>
26. *Ottaviano S., Giannotti F., Cortesi F., Bruni O., Ottaviano C.* Sleep characteristics in healthy children from birth to 6 years of age in the urban area of Rome. *Sleep* 1996; 19(1): 1–3. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.1.1>
27. *Abdel-Khalek A.M.* Prevalence of reported insomnia and its consequences in a survey of 5,044 adolescents in Kuwait. *Sleep* 2004; 27(4): 726–731. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.726>
28. *Acebo C., Sadeh A., Seifer R., Tzischinsky O., Hafer A., Carskadon M.A.* Sleep/wake patterns derived from activity monitoring and maternal report for healthy 1- to 5-year-old children. *Sleep* 2005; 28(12): 1568–1577. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.12.1568>
29. *Kelmanson I.A., Adulas E.I.* Massage therapy and sleep behaviour in infants born with low birth weight. *Complement Ther Clin Pract* 2006; 12(3): 200–205. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2005.11.007>
30. *Jenni O.G., LeBourgeois M.K.* Understanding sleep—wake behavior and sleep disorders in children: the value of a model. *Curr Opin Psychiatr* 2006; 19(3): 282–287. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000218599.32969.03>
31. *Lavie P.* Sleep—wake as a biological rhythm. *Annu Rev Psychol* 2001; 52(1): 277–303. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.277>
32. *Giganti F., Fagioli I., Ficca G., Salzarulo P.* Polygraphic investigation of 24-h waking distribution in infants. *Physiol Behav* 2001; 73(4): 621–624. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00504-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00504-2)
33. *Fagioli I., Ficca G., Salzarulo P.* Awakening and sleep—wake cycle in infants. *Advances in Consciousness Research* 2002; 38: 95–114. <https://doi.org/10.1075/aicr.38.09fag>
34. *Mirmiran M., Maas Y.G., Ariagno R.L.* Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2003; 7(4): 321–334. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0243>
35. *Кельмансон И.А.* Клинико-физиологические аспекты реакции пробуждения у детей раннего возраста. *Физиология человека* 2013; 39(6): 72–82. [Kelmanson I.A. Clinical-physiological aspects of arousal reaction in young children. *Physiologia Cheloveka* 2013; 39(6): 72–82 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/s0131164613060076>
36. *Kersiedt T., Billiard M., Bonnet M., Ficca G., Garma L., Mariotti M. et al.* Awakening from sleep. *Sleep Med Rev* 2002; 6(4): 267–286. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0202>
37. *Zampi C., Fagioli I., Salzarulo P.* Time course of EEG background activity level before spontaneous awakening in infants. *J Sleep Res* 2002; 11(4): 283–287. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2002.00313.x>
38. *Giganti F., Ficca G., Cioni G., Salzarulo P.* Spontaneous awakenings in preterm and term infants assessed throughout 24-h video-recordings. *Early Hum Dev* 2006; 82(7): 435–440. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.11.005>
39. *Kelmanson I.A.* Separation anxiety and bedtime resistance in eight-month-old infants. *Early Child Dev Care* 2012; 182(11): 1455–1464. <https://doi.org/10.1080/03004430.2011.619659>
40. *Scher A., Cohen D.* Locomotion and nightwaking. *Child Care Health Dev* 2005; 31(6): 685–691. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2005.00557.x>
41. *Кельмансон И.А.* Закономерности психомоторного развития и риск нарушений сна у детей второго полугодия жизни. *Рос вестн перинатол педиат* 2012; 57(5): 57–61 [Kelmanson I.A. The patterns of psychomotor development and the risk of sleep disorders in infants at the second half of the first year of life. *Ros Vestn Perinatol Pediat* 2012; 57(5): 57–61 (in Russ.)]
42. *Sheldon S.H.* Evaluating sleep in infants and children. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 276
43. *Gordon J., King N.J., Gullone E., Muris P., Ollendick T.H.* Treatment of children's nighttime fears: the need for a modern randomised controlled trial. *Clin Psychol Rev* 2007; 27(1): 98–113. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.07.002>
44. *Simola P., Niskakangas M., Liukkonen K., Virkkula P., Pitkaranta A., Kirjavainen T. et al.* Sleep problems and daytime tiredness in Finnish preschool-aged children—a community survey. *Child Care Health Dev* 2010; 36(6): 805–811. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2010.01112.x>
45. *Proserpio P., Nobili L.* Parasomnias in children. *Sleep Disorders in Children: Springer International Publishing*, 2016; 305–335. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28640-2_14
46. *Lesku J.A., Martinez-Gonzalez D., Rattenborg N.C.* Phylogeny and Ontogeny of Sleep. *The neuroscience of sleep*. London, Boston: Academic Press/Elsevier, 2009; 61–69. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-375073-0.50013-0>
47. *Thome M., Skuladottir A.* Changes in sleep problems, parents distress and impact of sleep problems from infancy to preschool age for referred and unreferred children. *Scand J Caring Sci* 2005; 19(2): 86–94. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2005.00322.x>
48. *Rauch M.* What Is Normal Sleep for Infants and Children? *Attention Deficit Disorder: Practical Coping Mechanisms*. 2nd ed. New York, London: Informa, 2007; 163–181. <https://doi.org/10.3109/9781420004724-25>
49. *Кельмансон И.А.* Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна. *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 59(4): 32–40. [Kelmanson I.A. Emotional and behavioral problems associated with sleep disorders in children. *Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 59(4): 32–40 (in Russ.)]
50. *Tarokh L., Carskadon M.A.* Developmental changes in the human sleep EEG during early adolescence. *Sleep* 2010; 33(6): 801–809. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.6.801>
51. *Jenni O., Achermann P., Carskadon M.A.* Homeostatic sleep regulation in adolescents. *Sleep* 2005; 28(11): 1446–1454. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.11.1446>
52. *Carskadon M.A.* Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58(3): 637–647. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.003>
53. *Carskadon M.A., Acebo C., Jenni O.G.* Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1021: 276–291. <https://doi.org/10.1196/annals.1308.032.54>
54. *Richardson G.S., Tate B.A.* Endocrine changes associated with puberty and adolescence. *Adolescent sleep patterns: biological, social, and psychological influences*. Cambridge, New York: Cambridge University Press, 2002; 27–39. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511499999.006>
54. *Mindell J.A., Owens J.A.* A clinical guide to pediatric sleep: diagnosis and management of sleep problems. Philadelphia, London: Lippincott Williams & Wilkins 2003; 352
55. *Owens J.A., Spirito A., McGuinn M.* The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep* 2000; 23(8): 1043–1051. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.8.1d>

56. Souders M.C., Mason T.B., Valladares O., Bucan M., Levy S.E., Mandell D.S. et al. Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep* 2009; 32(12): 1566–1578. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.12.1556>
57. Goldman S.E., Surdyka K., Cuevas R., Adkins K., Wang L., Malow B.A. Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol* 2009; 34(5): 560–573. <https://doi.org/10.1080/87565640903133509>
58. Kelmanson I.A. Age-dependent sleep disturbances in pre-school aged children reported by their mothers. *Somnologie* 2016; 20(Suppl. 1): 12. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0087-z>
59. Aronen E.T., Paavonen E.J., Soininen M., Fjallberg M. Associations of age and gender with activity and sleep. *Acta Paediatr* 2001; 90(2): 222–224. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb00288.x>

Поступила 20.02.17

Received on 2017.02.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Госпитальная пневмония, ассоциированная с возбудителем *Stenotrophomonas maltophilia*, у новорожденных детей

М.В. Кушнарева, Х.М. Мархулия, Г.С. Дементьева, Е.С. Чурсина, Е.С. Кешишян, А.В. Семенов

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

Hospital-acquired pneumonia associated with the causative agent *Stenotrophomonas maltophilia*, in newborn infants

M.V. Kushnareva, H.M. Marhulia, G.M. Dementyeva, E.S. Chursina, E.S. Keshishian, A.V. Semenov

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

Цель работы: анализ особенностей клинического течения ИВЛ-ассоциированной пневмонии, вызванной *Sten. maltophilia*, у новорожденных детей как группы высокого риска по развитию госпитальной инфекции, а также исследование чувствительности патогена к антибиотикам.

Под наблюдением находились 18 новорожденных детей (14 недоношенных и 4 доношенных) с ИВЛ – ассоциированной пневмонией, обусловленной *Sten. maltophilia*. Заболевание протекало у большинства (72%) новорожденных в виде моноинфекции, чаще в тяжелой и острой формах с выраженным токсикозом, трофическими нарушениями, тяжелой дыхательной недостаточностью, двусторонним поражением легких и бронхов. У 33% детей, преимущественно недоношенных, имела место смена возбудителя, что усиливало тяжесть и продолжительность заболевания. Пневмония имела осложнения в виде сепсиса (6%) и бронхолегочной дисплазии (28%). Большинство штаммов *Sten. maltophilia* сохраняли чувствительность к тикарциллину+клавуланату, ципрофлоксацину, хлорамфениколу и котримаксозолу.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные дети, вентилятор ассоциированная пневмония, диагностика, клиническое течение, осложнения, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Для цитирования: Кушнарева М.В., Мархулия Х.М., Дементьева Г.М., Чурсина Е.С., Е.С.Кешишян, Семенов А.В. Госпитальная пневмония, ассоциированная с возбудителем *Stenotrophomonas maltophilia*, у новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 53–58. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–53–58

Objective: to analyze the clinical course of ventilator-associated pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in infants as a high-risk group for the development of hospital acquired infection, as well as a study of the sensitivity of the pathogen to antibiotics. Eighteen infants (14 premature and 4 mature infants) with ventilator-associated pneumonia due to (*Stenotrophomonas maltophilia*) were monitored. The disease occurred in the majority (72%) of infants as a monoinfection, more often in severe and acute form with severe toxicosis, trophic disorders, severe respiratory failure, bilateral lung and bronchial lesions. In 33% of children, mostly premature, there was a change in the pathogen, which increased the severity and duration of the disease. Pneumonia had complications in the form of sepsis (6%) and bronchopulmonary dysplasia (28%). Most *Stenotrophomonas maltophilia* retained sensitivity to ticarcillin + clavulanate, ciprofloxacin, chloramphenicol and co-trimoxazol.

Key words: premature newborn children, ventilator associated pneumonia, diagnosis, clinical course, complications, *Stenotrophomonas maltophilia*

For citation: Kushnareva M.V., Marhulia H.M., Dementyeva G.M., Chursina E.S., Keshishian E.S., Semenov A.V. Hospital-acquired pneumonia associated with the causative agent *Stenotrophomonas maltophilia*, in newborn infants. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 53–58 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–53–58

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна – д.б.н., проф., гл. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
mkuschnareva@mail.ru

Мархулия Хатуна Мурмановна – к.м.н., ст. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Дементьева Галина Михайловна – д.м.н., проф., НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Кешишян Елена Соломоновна – д.м.н., проф., рук. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Чурсина Елена Сергеевна – к.м.н., ст. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Семенов Алексей Владимирович – к.м.н., ст. научн. сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Современная неонатология достигла серьезных успехов в выхаживании и лечении недоношенных новорожденных детей. Однако проблема нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), у данной категории пациентов по-прежнему остается актуальной. На это заболевание приходится 20% от нозокомиальных инфекций [1]. Хотя проблеме ИВЛ-ассоциированной пневмонии у недоношенных новорожденных детей посвящено много научных исследований [1–6], однако особенности клинического течения заболевания, в том числе с учетом этиологического фактора, изучены мало [7–9].

В настоящее время одним из серьезных возбудителей госпитальной инфекции рассматривается *Stenotrophomonas maltophilia* (*Sten. maltophilia*) [7–10].

Эпидемиологическое значение этого микроорганизма во многом связано с его биологическими свойствами, а именно с формированием и быстрым распространением новых госпитальных штаммов, их полирезистентностью к антибиотикам, способностью длительно сохраняться на поверхностях объектов внешней среды, в том числе в деталях медицинской техники [7–9]. Массивная колонизация организма новорожденного штаммами *Sten. maltophilia* сочетается с угнетением активности иммунной системы, что может способствовать развитию тяжелого инфекционно-воспалительного процесса [11].

По нашему мнению, важным является проведение подробного анализа особенностей клинического течения ИВЛ-ассоциированной пневмонии, вызванной *Sten. Maltophilia*, у новорожденных детей как группы высокого риска по развитию госпитальной инфекции, а также исследование чувствительности патогена к антибиотикам. Это позволит определять оптимальную тактику лечения заболевания и успешно вести борьбу с госпитальной инфекцией в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

В настоящей статье мы предлагаем анализ нашего опыта клинического наблюдения и лечения новорожденных, преимущественно недоношенных, с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, обусловленной *Sten. maltophilia*.

Цель: исследовать особенности клинического течения ИВЛ-ассоциированной пневмонии, обусловленной *Sten. maltophilia*, у недоношенных новорожденных детей и чувствительность возбудителей заболевания к антибиотикам.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 18 новорожденных детей (14 недоношенных и 4 доношенных) с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, обусловленной *Sten. Maltophilia*, в виде моноинфекции у 11 детей и микст-инфекции у 7 детей. Масса тела детей при рождении составляла от 1160 до 3120 г ($2285,5 \pm 237,8$ г), гестационный возраст — от 30 до 38 нед ($34,9 \pm 1,042$ нед). Среди них было 8 девочек и 10 мальчиков.

Всем детям проводили микробиологическое исследование трахеобронхиальных аспиратов и мазков со слизистой задней стенки глотки стандартным количественным методом на широкий набор питательных сред для выделения аэробных и факультативных микроорганизмов [9, 12, 13]. Исследование осуществляли в начале пневмонии и через 7–14 дней 2–4 раза в динамике заболевания. Все бактериальные культуры идентифицировали с помощью коммерческих тест-систем API 20 NE «BioMerieux» (Франция), E|NE «Crystal» (США), NEFERMtest «Lachema» (Чехия) в соответствии с инструкцией производителя. Количество микроорганизмов выражали в следующих единицах:

1) количество колониеобразующих единиц на 1 стандартном тампоне (КОЕ/т) или в 1 мл био-

жидкости трахеобронхиальных аспиратов (КОЕ/мл) при микробной обсемененности до 1000 клеток;

2) десятичный логарифм (lg) при микробной обсеменности 1000 и более микробных клеток на 1 тампоне или в 1 мл биожидкости. Этиологически значимыми считали количество микробных клеток lg4 и выше КОЕ/мл для трахеобронхиальных аспиратов, lg6 и выше КОЕ/т для мазка со слизистой задней стенки глотки [120].

Определение чувствительности выделенных штаммов бактерий (*Sten. maltophilia* и бактерий-ассоциантов) к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона (Mueller Hinton Agar) с применением стандартных дисков коммерческих тест-систем НИЦФ (Россия) и методом разведения в бульоне [14].

Результаты

Все дети родились у женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Первородящих матерей было 7, повторнородящих — 11. Хроническая соматическая патология (бронхит, пиелонефрит, гастрит, ожирение и др.) наблюдалась у 9 женщин, хронические акушерско-гинекологические заболевания (привычное невынашивание, аднексит, эрозия шейки матки, кольпит) — у 11 женщин. Осложненное течение беременности в виде токсикоза в первой половине и гестоза отмечались у 9 и 6 женщин соответственно, угроза прерывания — у 8, острая респираторная вирусная инфекция — у 3 женщин.

Самопроизвольные роды были у 15 матерей, оперативные роды — у 3. Стремительные роды имели место у 1 женщины, слабость родовой деятельности — у 2. Ножное или тазовое предлежание плода было в 3 случаях. Дородовое излитие околоплодных вод было у 4 пациенток, мекониальные воды — у 4 женщин.

Состояние всех новорожденных было тяжелым. Все дети родились в асфиксии, в том числе тяжелой — 8 новорожденных. Тяжесть состояния при рождении была обусловлена наличием дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности и изменениями со стороны ЦНС. Показанием к проведению ИВЛ были дыхательные нарушения. Они были обусловлены респираторным дистресс синдромом у 12, синдромом аспирации околоплодных вод у 4 и перинатальным поражением ЦНС у 2 новорожденных. ИВЛ с рождения проводилась у 12 детей, ИВЛ с 1,5 — 14 ч — у 6 детей. Длительность ИВЛ составила в среднем $8,5 \pm 5,62$ дня.

Пневмония была диагностирована на 4–9-е сутки жизни (на 4–9-й день от начала ИВЛ). Тяжелая форма пневмонии диагностирована у 14 детей, среднетяжелая — у 4, острое течение отмечалось у 14, затяжное течение (длительность заболевания более 50 дней) — у 4 детей.

У большинства (у 14) детей начало пневмонии относится к первой неделе жизни. В клинической

картине это проявлялось симптомами инфекционного токсикоза, усилением дыхательной недостаточности, нарастанием и изменением характера физических изменений в легких. Нередко выслушивался систолический шум в сердце, отмечалась пульсация артерий и склонность к тахикардии. Тяжелая форма заболевания характеризовалась ярко выраженными симптомами инфекционного токсикоза, дыхательной недостаточности и физикальными изменениями со стороны легких.

Изменения в легких всегда были двусторонними с наличием укороченного перкуторного звука у 13 детей, обильных распространенных влажных и крепитирующих хрипов в легких у всех пациентов. Повышение ригидности грудной клетки было у 7 детей, локализованный цианоз и учащение дыхания до 51–80 в минуту отмечалось у всех детей. Также у всех детей были явления трахеобронхита длительностью от 9 до 29 дней.

На рентгенограммах определялось двустороннее поражение легких в большинстве случаев (у 14 детей) в виде крупноочаговых участков понижения пневматизации, усиления бронхосудистого рисунка. У 8 новорожденных наряду с очаговыми тенями определялись отечные изменения, сегментарные или распространенные, а у 7 детей — долевые ателектазы.

Обращали на себя внимание изменения со стороны ЦНС у 11 детей в виде значительного угнетения физиологических рефлексов, в том числе сосательного (в среднем до 33,7±3,56 дня), снижения двигательной активности и мышечного тонуса. У 3 детей было возбуждение ЦНС. У 2 новорожденных отмечалась судорожная готовность и судороги.

Инфекционный токсикоз в остром периоде ИВЛ-ассоциированной пневмонии характеризовался гипотермией у 6 детей, однократным или кратковременным повышением температуры тела в пределах 37,5–38,0°C — у 10 детей. Серый колорит кожных покровов наблюдался у 7 новорожденных, «мраморность» — у 10, гепатомегалия — у 12, спленомегалия — у 7.

Показатели кислотно-основного состояния крови свидетельствовали о высокой частоте метаболического ацидоза (у 14 детей), реже отмечался дыхательный ацидоз (у 2) и смешанный ацидоз (у 2). Показатели $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$ крови были умеренно изменены (46,6±5,23 и 57,1±6,51, мм рт.ст. соответственно) на протяжении длительного срока (в среднем до 38,0±4,68 дня). Отмечалось нарушение кислородо-транспортной функции крови. Уровень гемоглобина у 12 детей был снижен в среднем до 95,8±3,41 г/л.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде ослабления тонов сердца наблюдались у 12 детей, развития отеков, тахикардии — у 8, брадикардии — у 2.

В периферической крови в остром периоде заболевания лейкоцитоз отмечался у 13 детей, из них

у 5 — лейкоцитоз был очень высоким и составлял $45,62 \pm 8,6 \cdot 10^9/\text{л}$. Нейтрофилез наблюдался у всех детей, токсическая зернистость нейтрофилов — у 4. Тромбоцитопения развилась у 6 новорожденных.

Изменения со стороны биохимических показателей крови: гипопроотеинемия (содержание белка менее 55 г/л) у 8 детей, повышение уровня прямого билирубина (более 10–15% от общего билирубина) — у 4, снижение уровня натрия — у 5. Показатели трансаминаз, калия, кальция и С-реактивного белка были в норме у всех детей.

У 12 новорожденных выявлены нарушения функции почек в виде увеличения в сыворотке крови уровня мочевины (7ммоль/л и более) у 9 детей и уровня креатинина (90 мкмоль/л и более) — у 4 детей. Отечный синдром отмечался у 12 новорожденных. Имели место патологические изменения в общем анализе мочи в виде протеинурии — у 11 детей, лейкоцитурии — у 11, микрогематурии — у 7, бактериурии — у 2, *Candida spp.* — у 3.

Длительность пневмонии колебалась от 28 до 65 дней и составила в среднем ($M \pm m$) $37,1 \pm 4,61$ дня. Тяжелое состояние продолжалось $33,8 \pm 7,04$ дня, в том числе с явлениями инфекционного токсикоза — $27,7 \pm 4,89$ дня. Дыхательная недостаточность наблюдалась от 22 до 50 дней ($38,1 \pm 5,78$ дня), хрипы в легких прослушивались в течение $33,8 \pm 10,78$ дня. Пребывание в кислородной палатке составило $27,5 \pm 5,56$ дня, в кувезе — $36,1 \pm 5,08$ дня. Кормление через зонд продолжалось в среднем $33,7 \pm 3,56$ дня. Положительная динамика массы тела отмечалась в среднем с $29,5 \pm 2,73$ сут жизни. Нужно подчеркнуть, что тяжесть состояния детей определялась не только инфекционно-воспалительным процессом в легких, но и наличием нарушений со стороны ЦНС. Время госпитализации детей в стационаре составило $41,3 \pm 7,10$ койко-дня. Как осложнения ИВЛ-ассоциированной пневмонии были диагностированы пневмоторакс у 1 (6%) ребенка, бронхолегочная дисплазия — у 5 (28%) и сепсис — у 3 (17%) из 18 детей. Летальных исходов не было.

У всех обследованных детей были выделены штаммы *Sten. maltophilia*, из них у 13 (72%) детей как единственный патоген. При первичном посеве ассоциации *Sten. maltophilia* с другими условно-патогенными микроорганизмами были у 5 (28%) детей, в том числе у одного с *Staphylococcus aureus*, у двух с *E.coli* и двух с *Enterococcus faecalis*. У 5 (28%) детей в динамике наблюдения на 14–18-й день заболевания после эрадикации *Sten. maltophilia* отмечалась однократная смена возбудителя и были обнаружены следующие микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa* + *K.pneumonia*, *K.pneumonia* + *Staphylococcus haemolyticus*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.* по 1 ребенку. У одного новорожденного смена возбудителя была дважды. В посеве на 12-й день заболевания у него в дыхательных пу-

тах были обнаружены *S.haemolyticus* и *P.aeruginosa*. На 21-й день заболевания были высеяны *S.aureus* и *E.coli*. Все указанные микроорганизмы присутствовали в дыхательных путях в этиологически значимых количествах. У детей вторичное инфицирование сопровождалось ухудшением клинического состояния и затяжным течением заболевания.

Результаты исследования чувствительности штаммов *Sten. maltophilia* к антибиотикам представлены в таблице. Как видно из таблицы, все штаммы *Sten. maltophilia* были полирезистентными.

У 7 недоношенных новорожденных детей были выделены штаммы *Sten. maltophilia* с идентичными биохимическими свойствами и антибиотикограммами. Это позволило предположить наличие госпитального штамма у данных пациентов. Он был чувствителен к ципрофлоксацину, хлорамфениколу и тикарциллин+клавуланату.

Остальные 11 клинических штаммов *Sten. maltophilia* имели индивидуальные антибиотикограммы, но все были чувствительны к тикарциллин+клавуланату. Большинство штаммов сохраняло чувствительность к ципрофлоксацину и хлорамфениколу.

Чувствительность к антибиотикам прочих возбудителей пневмонии была следующей. Штаммы *P.aeruginosa* были чувствительны к колистину, пиперациллину и амикацину. Штаммы *K.pneumoniae* проявляли чувствительность к имипенем/циластатину, меропенему и амикацину. Штаммы *E.coli* были чувствительны к амикацину и β – лактамным антибиотикам широкого спектра. Штаммы *S.aureus* и *S.haemolyticus* были чувствительны к ванкомицину, зивоксу, ципрофлоксацину, цефалоспорином I–II поколения, хлорамфениколу и фузидину. Штаммы

E.faecalis сохраняли чувствительность только к ванкомицину и зивоксу.

Все дети получали комплексное лечение ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Этиологическое лечение проводили с учетом чувствительности возбудителей к антибиотикам. Детям назначали тикарциллин+клавуланат, ципрофлоксацин и бисептол в виде монотерапии или в комплексе с цефалоспорином III поколения, карбапенемами или амикацином при выявлении ассоциаций возбудителей. При обнаружении ассоциантов – грамположительных кокков назначали ванкомицин или зивокс. У всех детей антибактериальную терапию сочетали с назначением препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (октагам, пентаглобин или интраглобин) в течение 3–6 дней. Все дети получали также патогенетическую терапию. Лечение дыхательной недостаточности проводили путем использования аппаратной ИВЛ, затем через назальный катетер, маску и палатку. Продолжительность аппаратной ИВЛ была от 4 до 14 сут.

Новорожденные получали также инфузионную терапию. При гиповолемии и гипотонии 2 детям назначали вазоактивные препараты (допамин и добутамин). При выраженном токсикозе в острую фазу заболевания и при высоком риске развития бронхолегочной дисплазии назначали дексаметазон в начальной дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки с последующим снижением дозы. Четверым детям на 28-й день жизни был поставлен диагноз бронхолегочной дисплазии. Эти дети получали небулайзерные ингаляции салбутамола и пульмикорта.

Для профилактики и лечения дисбиотических нарушений в кишечнике новорожденные получали пробиотики пробифор или бифидумбактерин форте.

Таблица. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Sten. maltophilia* (n=18)

Table. Sensitivity to antibiotics of the strains of *Sten. maltophilia* (n=18)

Антибиотик	S	R	SR
Ампициллин	0	18	0
Ампициллин/сульбактам	0	16	2
Карбенициллин	0	18	0
Цефазолин	0	18	0
Цефотаксим	1	15	2
Цефтазидим	3	14	1
Цефепим	1	15	2
Тикарциллин+клавуланат	18	0	0
Гентамицин	0	18	0
Амикацин	0	18	0
Ципрофлоксацин	10	4	4
Ко-тримоксазол	3	13	2
Сульфаметоксазол + триметоприм	4	8	6
Хлорамфеникол	11	7	0

Примечание. S – штамм чувствительный; R – штамм устойчивый, SR – штамм с промежуточной чувствительностью.

Обсуждение

Развитие ИВЛ-ассоциированной пневмонии находится в тесной связи с неблагоприятными условиями внутриутробного периода, отягощенным анамнезом у матери, осложнениями течения беременности и родов [3, 5]. Возникновению этого заболевания у новорожденных могут предшествовать нарушения ранней адаптации дыхания, сердечно-сосудистой системы и ЦНС [1–3]. Развитие заболевания происходит в условиях ИВЛ с повышенной концентрацией кислорода и давления на вдохе. При этом возможно повреждение клеток дыхательного эпителия. Кроме того, присутствие интубационной трубки в дыхательных путях исключает значительный участок местной защиты слизистой оболочки и способствует активному проникновению микроорганизмов в нижние отделы респираторного тракта. [1–3, 6].

Штаммы *Sten. maltophilia* обладают токсическими свойствами в отношении организма новорожденного. Благодаря способности вырабатывать ряд внеклеточных ферментов — ДНКазу, РНКазу, фибринолизин, липазу, гиалуронидазу, протеазу и эластазу, возбудитель оказывает деструктивное действие на ткани дыхательных путей и других органов, а также способствует распространению инфекционного процесса [8, 9]. Известна также способность патогена высвобождать низкомолекулярные пирогены [8]. Высокая частота моноинфекции, возможно, связана с антагонистиче-

ской активностью возбудителя в отношении других видов условно-патогенных микроорганизмов и грибов [8, 15, 16].

Особенности возбудителя влияют на клинические проявления заболевания. Оно протекает с тяжелым инфекционным токсикозом, длительной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, физикальными изменениями в легких, выраженным угнетением ЦНС, нарушением периферического кровообращения, изменением функций печени и почек, поражением ткани легких с формированием бронхолегочной дисплазии, снижением противоинфекционной защиты, что приводит к затяжному течению заболевания и в отдельных случаях к развитию сепсиса.

Заключение

ИВЛ-ассоциированная пневмония, обусловленная *Sten. maltophilia*, протекает у большинства (72%) новорожденных в виде моноинфекции, чаще в тяжелой и острой формах с выраженным токсикозом, трофическими нарушениями, тяжелой дыхательной недостаточностью, двусторонним поражением легких и бронхов. У 33% детей, преимущественно недоношенных, имеет место смена возбудителя с увеличением тяжести и продолжительности заболевания. В этих случаях пневмония может иметь осложнения в виде сепсиса (6%) и, нередко, бронхолегочной дисплазии (28%). Большинство штаммов *Sten. maltophilia* сохраняет чувствительность к тикарциллин+клавуланату, ципрофлоксацину, хлорамфениколу и котримаксозолу.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cernada M., Brugada M., Golombek S., Elward A. M., Warren D. K., Fraser V. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal Patients: An Update. Neonatology 2014; 105: 98–107. DOI: 10.1159/000355539.
2. Langley J.M., Bradley J.S. Defining pneumonia in critically ill infants and children. Pediatr Crit Care Med 2005; 6 (Suppl): 9–13. DOI: 10.1097/01.PCC.0000161932.73262.D7.
3. Yuan T.M., Chen L.H., Yu H.M. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. J Perinat Med 2007; 35: 334–338. DOI: 10.1186/2047-2994-3-30.
4. Cernada M., Aguar M., Brugada M., Gutiérrez A, López JL, Castell M, Vento M. Ventilator – associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. Pediatr Crit Care Med 2013; 14: 55–61. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318253ca31.
5. Apisarnthanarak A., Holzman-Pazgar G., Hamvas A., Olsen M.A., Fraser V.J. Ventilator – associated pneumonia in extremely preterm neonates in neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcomes. Pediatrics 2003; 112: 1203–1289. DOI: 10.1007/s12098-014-1561-x.
6. Xu X.F., Ma X.L., Chen Z., Shi L.P., Du L.Z. Clinical characteristics of nosocomial infections in neonatal intensive care unit in eastern China. J Perinat Med 2010; 38: 431–437. DOI: https://doi.org/10.1515/jpm.2010.063
7. Guzoglu N., Demirkol F.N., Aliefendioglu D. Haemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in two newborns. J Infect Dev Ctries 2015; 9: 533–535. DOI: 10.3855/jidc.5463.
8. Зубарев А.С. Инфекции, связанные со *Stenotrophomonas maltophilia* у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Интенсивная терапия 2008; 1: 3. <http://icjcorp.ru/2008-01-03.html> Ссылка активна на 13.03.17. [Zubarev A. S. Infections associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in patients of intensive care units and intensive care. Intensive therapy 2008; 1: 3. <http://icjcorp.ru/2008-01-03.html> (in Russ)]
9. Дадха Теграни Азам, Белокрысенко С.С. Выделение и сравнительная оценка методов идентификации клинических штаммов *Stenotrophomonas maltophilia*. Клиническая диагностика 2004; 6: 37–38. [Dadha Tehrani Asam, Belokrisenko S.S. Isolation and comparative evaluation of methods for the identification of clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. Klin lab diagnostika 2004; 6: 37–38. (in Russ).]
10. Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А., Байдильдина Д.Д., Литвинов Д.В., Горонкова О.В. и др. Клинические проявления и исход бактериемии, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*, у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Вopr гематол, онкол и иммунопатол в педиатр 2014; 13(2): 31–41. [Panina M.V., Klyasova G.A., Novichkova G.A., Baydildina D.D., Litvinov D.V., Goronkova O.V. et al. Clinical manifestations and outcome of bacteremia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in children hematological and oncological diseases. Vopr gematol, onkol immunopatol pediatri 2014; 13(2): 31–41. (in Russ)]

11. Чистякова Г.Н., Чарипова Б.Т., Тарасова М.Н., Билимова С.И., Газиева И.А., Ремизова И.И. Особенности клинической и иммунологической адаптации, характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела. Урал мед журн 2012; 11: 22. [Chistyakova G.N., Sharipova B.T., Tarasova M.N., Bilimova S.I., Gasieva I.A., Remizova I.I. Features of clinical and immunological adaptation, the nature of microbial colonization in infants with extremely low body weight. Ural med zhurn 2012; 11: 22. (in Russ)]
12. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в КДЛ лечебно-профилактических учреждений. (Приказ №535 от 22.04.85. Министерства здравоохранения СССР). М: Медицина 1985; 126. [On the harmonization of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical laboratories of medical institutions. (Order No. 535 of 22.04.85. The Ministry of health of the USSR.). Moscow: Meditsina, 1985; 126. <http://docs.cntd.ru/document/420245293> (in Russ)]
13. Vandepitte J., Engbaek K., Piot P., Heuck P., Claus C. Basic laboratory procedures in clinical bacteriology. Geneva: World Health Organization; 1991; 43-51, 117-118.
14. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04 2004. Утверждены Минздравом РФ 04.03. 2004; <http://docs.cntd.ru/document/1200038583>. [Methods of control: Biological and microbiological factors. The definition of sensitivity of microorganisms to antibacterial preparations. Methodical instructions. MUK 4.2.1890-04 2004. Approved by the Ministry of health of the Russian Federation 04.03. 2004; <http://docs.cntd.ru/document/1200038583> (in Russ)]
15. Peters D.L., Lynch K.H., Dennis J.J., Stothard P. The isolation and characterization of two *Stenotrophomonas maltophilia* bacteriophages capable of cross-taxonomic order infectivity. BMC Genomics 2015; 16(1): 664. DOI: 10.1186/s12864-015-1848-y.
16. Dong H., Zhu C., Chen J., Ye X., Huang Yu-P. Antibacterial activity of *Stenotrophomonas maltophilia* endolysin P28 against both gram-positive and gram-negative bacteria. Frontiers in Microbiology 2015; 6: 1299. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01299. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01299.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы

Л.С. Устьянцева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, С.Ю. Захарова, К.П. Шамова, С.В. Бычкова

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

Features of innate and adaptive immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system

L.S. Ust'janceva, G.N. Chistjakova, I.I. Remizova, S.Yu. Zaharova, K.P. Shamova, S.V. Bychkova

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ministry Health of the Russian Federation, Ekaterinburg

С целью оценки клинической адаптации и иммунологических показателей у детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС проведено обследование глубоконедоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела, родившихся в сроке сверхранних (1-я группа, $n=26$) и ранних преждевременных родов (2-я группа, $n=16$). Группу сравнения составили 15 доношенных новорожденных с неосложненным течением раннего периода адаптации, родившихся от условно здоровых женщин. Установлено, что состояние иммунной системы недоношенных детей при рождении вне зависимости от массы тела и гестационного возраста характеризуется снижением абсолютного количества лейкоцитов, повышением процентного содержания лимфоцитов и численности NK-клеток, а также преобладанием Th1-зависимого иммунного ответа (повышение уровня интерферона- γ на фоне снижения продукции интерлейкинов-1 β и -4). Особенностью иммунного ответа новорожденных с экстремально низкой массой тела является нарушение кооперации между клетками врожденного и адаптивного иммунитета, которое проявляется снижением процентного содержания регуляторных CD4+ клеток, ассоциированным с угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов (CD4+CD25+) и моноцитов (CD14+HLA-DR+). Снижение количества циркулирующего в крови ферритина свидетельствует о предрасположенности глубоконедоношенных детей к вирусным и бактериальным инфекциям.

Ключевые слова: недоношенные дети, показатели иммунитета, пуповинная кровь, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы.

Для цитирования: Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 59–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65

For abstract to evaluate the clinical adaptation and immunological parameters in infants with severe hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system, we examined small premature, extremely low birth weight (ELBW) infants with gestational age (GA) of 24 to 27,6 and infants with gestational age of 28 to 31 weeks (group 1, $n=26$ and group 2, $n=16$). The control group consisted of 15 full-term babies with uncomplicated early period of adaptation, born from apparently healthy women. The immune system of preterm infants at birth, regardless of their gestational age and birth weight, is characterized by decrease of the absolute number of white blood cells, increase of the percentage of lymphocytes and the number of NK-cells, as well as the prevalence of Th1-dependent immune response (increased level of γ -interferon against decrease in levels of interleukine – 1 β and interleukine – 4). A specific feature of the immune response of extremely low birth weight infants is abnormal interaction between innate immunity cells and adaptive immunity cells, which is manifested in reduction of the percentage of regulatory CD4+ cells associated with inhibition of the functional activity of T-cells (CD4+CD25+) and monocytes (CD14+HLA-DR+). The decrease in the number of circulating ferritin levels indicates a predisposition of extremely premature infants to viral and bacterial infections.

Key words: premature infants, immunological parameters, umbilical cord blood, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system.

For citation: Ust'janceva L.S., Chistjakova G.N., Remizova I.I., Zaharova S.Yu., Shamova K.P., Bychkova S.V. Features of innate and adaptive immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 59–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65

Проблема недоношенности является одной из важнейших в неонатологии и педиатрии в целом. В России частота рождения недоношенных детей колеблется от 4 до 16 %, при этом с низкой массой тела (менее 2500 г) — от 0,2 до 0,3%, с очень

низкой (менее 1500 г) — от 0,13 до 0,48% и с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) составляет 0,3% [1]. Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза занимает одно из ведущих мест среди неврологических заболеваний у новорожденных.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Устьянцева Людмила Станиславовна — научн. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского НИИ материнства и младенчества
Liudmilaangolt@rambler.ru

Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. научного отделения иммунологии и микробиологии Уральского НИИ материнства и младенчества
Ремизова Ирина Ивановна — к.б.н., ст. научн. сотр. научного отделения иммунологии и микробиологии Уральского НИИ материнства и младенчества

Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., вед. научн. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и недоношенных детей Уральского НИИ материнства и младенчества

Шамова Ксения Павловна — заочный аспирант Уральского НИИ материнства и младенчества

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., рук. симуляционного центра, и.о. ученого секретаря Уральского НИИ материнства и младенчества
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

Гипоксия негативно воздействует на развивающийся головной мозг ребенка, провоцируя возникновение гипоксически-ишемической энцефалопатии, которая определяет высокую летальность в неонатальном периоде, приводит к развитию неврологических осложнений и ухудшает дальнейший прогноз и качество жизни ребенка. В Российской Федерации формирование тяжелой психоневрологической патологии у глубоко недоношенных детей представлено в широком диапазоне: от 12 до 50% [2]. Частота эмоционального и неврологического дефицита в долгосрочном прогнозе у данной категории детей может достигать 100% [3].

В последние годы все большее внимание исследователей уделяется вопросам взаимосвязи иммунной и нервной систем, так как ответ на повреждающий фактор может носить как защитный, так и патологический характер [4, 5]. Степень зрелости морфологического субстрата иммунитета недоношенных детей к моменту рождения зависит от гестационного возраста ребенка, антигенной нагрузки, патологических воздействий, которым подвергается плод при осложненном течении беременности, и нарушения иммунологической взаимосвязи в системе мать—плод—новорожденный [6–8]. Хроническая внутриутробная гипоксия приводит к снижению активности как клеточного, так и гуморального иммунитета в связи с блокадой ферментов, ответственных за синтез тимозина — гормона, принимающего активное участие в управлении иммунными реакциями. У детей, родившихся в тяжелой асфиксии, в первую неделю жизни имеется выраженное угнетение Т- и В-лимфоидных систем с уменьшением числа соответствующих лимфоцитов в крови, снижение лимфокинсинтезирующей способности лимфоцитов и количества их активных форм, снижение уровня иммуноглобулинов Ig класса G при повышении концентрации в сыворотке крови IgM и IgA.

Иммунная система состоит из двух компонентов: врожденного и приобретенного, взаимодействующих между собой. Механизмы врожденного иммунитета, к которым относят систему цитокинов, осуществляющую межклеточное взаимодействие между врожденными и приобретенными компонентами иммунобиологического контроля, обеспечивают элиминацию патогенов и предотвращение инфекции на самых ранних этапах, к которой наиболее восприимчивы дети, перенесшие гипоксию [9–11].

Данные, полученные при изучении популяционного состава лимфоцитов пуповинной крови недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, весьма противоречивы. Одни авторы указывают на большое количество «наивных» Т-лимфоцитов и малое количество клеток памяти при повышенном содержании В-лимфоцитов [7, 12, 13]; другие — на снижение отно-

сительного числа Т-клеток, CD4+ лимфоцитов, соотношения CD4/CD8 популяций и повышение количества натуральных киллеров (NK) по сравнению с показателями у доношенных новорожденных [14]. Некоторыми авторами показано, что у детей, рожденных в сроке ранних преждевременных родов, отмечается интенсивный сдвиг показателей в сторону увеличения количества CD4+, CD8+ лимфоцитов, CD25+ и CD95+ клеток, изменение цитокинового баланса [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических и иммунологических особенностей недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

Характеристика детей и методы исследования

Для достижения поставленной цели исследовали образцы пуповинной крови 42 недоношенных новорожденных с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, родившихся на сроках гестации 24–27,6 и 28–31 нед (1-я и 2-я основные группы). Группу сравнения составили 15 новорожденных детей с неосложненным течением раннего периода адаптации, родившихся от условно здоровых женщин (3-я группа). Роды проходили на базе научных и клинических подразделений Научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (Екатеринбург).

Проведен клинико-статистический анализ 57 обменных карт и историй родов женщин, 57 историй болезни новорожденных детей разного срока гестации. Критерий включения в основные группы: недоношенные дети с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. От всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование биологических материалов ребенка в научных целях.

Состояние детей при рождении оценивалось по шкале Апгар, антропометрическим показателям (масса тела, длина), параметрам газового гомеостаза. Проводился анализ структуры заболеваемости путем рентгенологического исследования легких при помощи рентгенологического аппарата TMX R⁺ (США), нейросонографического исследования головного мозга по стандартным методикам с использованием ультразвукового сканера «PHILIPS HD 15» (США). Анализ эхограммы включал в себя оценку состояния паренхимы головного мозга, желудочковой системы, цистерн и субарахноидального пространства, выраженности извилин, наличия кровоизлияний, кист. Степень поражения ЦНС оценивалась по ультразвуковой картине согласно классификации перинатальных поражений ЦНС Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [15].

Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуорометрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоросцеинизотиоцианатом и фикоэритрином. Определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56). Оценивали уровень экспрессии рецепторов, отражающих степень зрелости клеток (CD45RO+, CD45RA+), а также маркеров активации моноцитов (CD14+HLA-DR+, CD14+CD71+) и лимфоцитов (CD4+CD25+) пуповинной крови. Содержание интерлейкинов (IL) -1b, -8, -4, интерферона- γ (IFN- γ) и ферритина определяли с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Уровень медиаторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителей наборов. Детекцию проводили на иммуноферментных анализаторах «Multiskan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия).

Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 6. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием точного критерия Фишера. В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (δ). В том случае, когда нулевая гипотеза о соответствии распределения признака закону нормального распределения отвергалась и принималась альтернативная, данные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P_{25} и P_{75}). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,017 (при попарном сопоставлении основных групп с группой сравнения).

Результаты и обсуждение

Женщины, родившие недоношенных новорожденных основных групп, были сопоставимы по возрасту, экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, способу родоразрешения. Гестационный возраст детей обследованных групп к моменту рождения составил $26,38 \pm 0,89$, $29,75 \pm 0,68$ и $39,4 \pm 0,82$ нед соответственно. Масса тела новорожденных с экстремально низкой массой тела — $840,15 \pm 102,01$ и $864,25 \pm 126,3$ г, длина тела — $31,92 \pm 2,59$ и $32,93 \pm 3,43$ см соответственно ($p_{1-3, 2-3} < 0,001$ в обоих случаях). Антропометрические

данные доношенных новорожденных — масса тела $3552 \pm 502,61$ г, длина $52 \pm 2,17$ см. Согласно таблице Fenton (2013), в 38,5 и 100% случаев у детей основных групп был отмечен синдром задержки развития ($p_{1-2, 2-3, 1-3} < 0,017$). Оценка по шкале Апгар (на 1-й и 5-й минутах жизни у детей с гестационным возрастом 22–27,6 нед была достоверно ниже аналогичных показателей у детей большего гестационного возраста ($4,19 \pm 1,1$ и $5,92 \pm 0,68$ балла против $4,73 \pm 0,79$ и $6,53 \pm 0,64$ балла во 2-й группе, $7 \pm 0,65$ и $8 \pm 0,45$ балла в 3-й группе; $p_{1-2, 1-3} = 0,008$).

В большинстве случаев недоношенные новорожденные с экстремально низкой массой тела родились в тяжелом состоянии (69,2 и 100% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно; $p_{1-2, 2-3, 1-3} \leq 0,008$). Тяжесть состояния была обусловлена синдромом дыхательных расстройств, неврологической симптоматикой, угрозой реализации внутриутробной инфекции, недоношенностью. Все дети основных групп находились на специальном охранительном режиме выхаживания с использованием кувезов, оксигенотерапии, парентерального питания, расчета вводимой жидкости, зондового вскармливания, ограничением инвазивных манипуляций.

Исследования кислотно-щелочного состояния при рождении установили, что показатель pO_2 крови у всех недоношенных новорожденных был снижен ($51,73 \pm 9,31$, $57,2 \pm 13,1$ мм рт.ст.; $p_{1-2} = 0,028$), что является одной из причин гипоксического поражения головного мозга, при этом у детей меньшего гестационного возраста отмечалось более выраженное снижение pO_2 .

По результатам нейросонографии в первые сутки жизни дети 1-й и 2-й групп имели тяжелую церебральную ишемию, что согласуется с данными ряда авторов [2, 4]. По сведениям литературы, дети с экстремально низкой массой тела различных сроков гестации подвержены развитию пери- и/или интравентрикулярных кровоизлияний, происходящих из сосудистых сплетений желудочков мозга и богато кровоснабженного герминативного матрикса в связи с широкими просветами его сосудов, которые не имеют базальной мембраны и мышечных волокон, что способствует повышенной ранимости [1, 17]. Внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени выявлялись достоверно чаще у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов (табл.1).

В структуре заболеваемости у всех недоношенных детей преобладала сочетанная патология. Респираторный дистресс-синдром, развившийся вследствие количественного дефицита сурфактанта, выявлялся чаще у детей основных групп (см. табл.1). Значимых различий между новорожденными различного гестационного возраста по частоте встречаемости респираторного дистресс-синдрома выявлено не было. Все глубоконедоношенные дети в раннем неонатальном

периоде нуждались в респираторной терапии. На искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с рождения находились 88,5 и 37,5% детей с экстремально низкой массой тела ($p_{1-2} < 0,008$). Дыхательная поддержка методом BNCРАР с рождения проводилась у 11,5 и 62,5% новорожденных 1-й и 2-й основных групп соответственно ($p_{1-2} < 0,008$).

У детей 24–27,6 нед гестационного возраста с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС была зарегистрирована высокая частота инфекционно-воспалительной патологии относительно показателей у недоношенных большего гестационного возраста и доношенных новорожденных (80,1% против 37,5% в основных группах; $p_{1-2} < 0,017$). Пневмония различной локализации, подтвержденная рентгенологически, выявлялась чаще у детей 1-й группы по сравнению с недоношенными 2-й группы. Развитие пневмоний у детей с меньшим гестационным возрастом связано с несовершенством центральной регуляции дыхания, незрелостью легочной ткани, недостаточной бактерицидной активностью сурфактанта, что обуславливает повышенную восприимчивость недоношенных детей к возбудителям инфекций [16]. Сепсис диагностировался только у детей с экстремально низкой массой тела (19,2 и 6,25% случаев).

Исследования пуповинной крови показали (табл.2), что у всех недоношенных детей при сниженном абсолютном количестве лейкоцитов имело место повышение процентного содержания лимфоцитов ($p_{1-3, 2-3} \leq 0,017$) и увеличение численности NK-клеток ($p_{1-3, 2-3} < 0,010$). У новорожденных 1-й и 2-й групп отмечалось уменьшение процентного содержания регуляторных CD4+ лимфоцитов и Т-цитотоксических клеток (CD8+), наиболее выраженное в возрасте гестации 24–27,6 нед ($p_{1-3, 1-2, 2-3} < 0,08$ и $p_{1-3} < 0,010$).

Значение иммунорегуляторного индекса у недоношенных и доношенных детей было смещено в сторону Т-хелперного иммунного ответа, достоверных различий между группами не выявлено. У новорожденных с гестационным возрастом 24–27,6 нед абсолютное количество наивных Т-лимфоцитов было снижено на уровне тенденции.

Наиболее важным результатом активации клеток является экспрессия генов факторов роста и их рецепторов. Формирование высокоаффинного рецептора для IL-2 на поверхности Т-клеток (CD25+) происходит через сутки после действия стимулирующего агента в результате экспрессии гена CD25+ [18]. Необходимо отметить статистически значимое уменьшение количества регуляторных клеток, экспрессирующих IL-2R (CD25+), у новорожденных 1-й группы относительно показателей группы сравнения, что свидетельствует о снижении процессов ранней активации клеток (табл.3).

Запуск иммунного ответа (активация Т-лимфоцита к пролиферации и дифференцировке) осуществляется при сочетанном взаимодействии некоторых молекул на поверхности Т-лимфоцита с рядом комплементарных молекул на поверхности макрофага с образованием супрамолекулярных агрегатов. Выявленная нами низкая экспрессия HLA-DR на моноцитах пуповинной крови у детей, рожденных в сроке сверхранних преждевременных родов, указывает на неэффективное межклеточное взаимодействие между клетками адаптивного и врожденного иммунитета, следствием чего является снижение продукции медиаторов в ответ на антигенную стимуляцию и повышение риска развития респираторного дистресс-синдрома, что согласуется с данными литературы [19].

Таблица 1. Структура заболеваемости детей за период пребывания в стационаре

Table 1. The structure of child morbidity for the period of stay in hospital

Показатель	1-я группа (дети с ЭНМТ, ГВ 24–27,6 нед, n=26)		2-я группа (дети с ЭНМТ, ГВ 28–31 нед, n=16)		3-я группа (доношенные, n=15)		Уровень значимости между группами, p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Респираторный дистресс-синдром	14	58,3	12	75	0	0	$p_{1-3, 2-3} < 0,005$
Церебральная ишемия III степени:	26	100	16	100	0	0	$p_{1-3, 2-3} < 0,0001$
ВЖК I степени	7	26,9	2	12,5	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$
ВЖК II степени	3	11,5	0	0	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$
ВЖК III степени	1	3,9	1	6,25	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$
Сепсис	5	19,2	1	6,25	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$
Пневмония	12	46,2	4	25	0	0	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$
Врожденная анемия	9	34,6	1	6,25	0	0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3, 2-3} > 0,05$

Примечание. ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ГВ – гестационный возраст; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние.

Одной из причин, ухудшающих состояние детей с экстремально низкой массой тела, является анемия, а повторные гемотрансфузии — неотъемлемый компонент традиционной терапии этого контингента новорожденных [14]. У детей с экстремально низкой массой тела с тяжелым поражением ЦНС, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, в 5,5 раза чаще была диагностирована врожденная анемия по сравнению с другой исследуемой группой

(34,6% против 6,25%; $p_{1-2} < 0,05$). Этиология и патогенез ранней анемии недоношенных детей определяются главным образом физиологическими и биохимическими особенностями эритропоэза и его регуляции, а также гестационным возрастом ребенка, поскольку наиболее значимые изменения гемопоэза происходят в последние 3 мес гестации [20]. Проведенные исследования показали, что врожденная анемия наблюдалась достоверно чаще у детей с экстре-

Таблица 2. Показатели клеточного звена иммунитета пуповинной крови недоношенных новорожденных, Me (P25–P75)
Table 2. Indicators of cell immunity cord blood of preterm infants, Me (P25–P75)

Показатель	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=15)	Уровень значимости между группами, p
Лейкоциты · 10 ⁹ /л	5,7 (4,95–6,02)	5,7 (4,9–6,1)	12,55 (9,42–15,86)	$p_{1-3, 2-3} = 0,0001$
Лимфоциты: % · 10 ⁹ /л	66,5 (56,75–73,0) 4,18 (3,08–4,75)	66,0 (63,0–69,0) 3,39 (2,96–4,22)	32,0 (29,0–41,25) 4,18 (3,41–5,01)	$p_{1-3, 2-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,08$
CD3+: % · 10 ⁹ /л	28,0 (13,0–47,0) 1,3 (0,69–1,57)	42,0 (13,0–43,0) 1,46 (1,22–1,62)	39,0 (28,25–54,5) 1,45 (1,04–5,13)	
CD19+: % · 10 ⁹ /л	10,0 (4,75–15,5) 0,41 (0,20–0,99)	14,0 (2,0–19,0) 0,63 (0,31–0,88)	9,0 (4,75–15,0) 0,30 (0,18–0,60)	$p_{2-3} = 0,03$
CD4+: % · 10 ⁹ /л	14,0 (10,0–18,75) 0,67 (0,5–1,03)	25,0 (15,0–34,0) 1,13 (0,92–2,14)	31,5 (23,5–40,0) 1,2 (0,77–1,68)	$p_{1-3} = 0,00002$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,0004$
CD8+: % · 10 ⁹ /л	7,0 (4,0–12,0) 0,33 (0,29–0,39)	9,0 (8,0–13,0) 0,34 (0,3–0,57)	12,0 (7,5–17,5) 0,44 (0,32–0,60)	$p_{1-3} = 0,028$ $p_{1-3} = 0,05$
CD3-CD16+/56+: % · 10 ⁹ /л	7,0 (5,5–14,0) 0,34 (0,22–0,62)	6,0 (6,0–12,0) 0,31 (0,24–0,48)	3,5 (1,0–6,0) 0,13 (0,08–0,23)	$p_{1-3} = 0,0026$ $p_{2-3} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,002$
CD4/CD8	2,46 (1,45–3,33)	2,5 (1,85–3,78)	2,42 (1,73–3,3)	
CD3CD45RA: % абс.	7,5 (4,0–9,0) 0,33 (0,17–0,81)	10,0 (6,0–17,0) 0,47 (0,37–0,81)	12,0 (7,5–15,0) 0,41 (0,23–0,65)	$p_{1-3} = 0,04$
CD45RO: % абс.	2,0 (2,0–3,0) 0,08 (0,08–0,12)	2,0 (1,0–3,0) 0,14 (0,08–0,18)	3,0 (2,0–5,0) 0,12 (0,07–0,23)	

Таблица 3. Особенности функциональной активности Т-лимфоцитов и моноцитов пуповинной крови недоношенных новорожденных, Me (P25–P75)

Table 3. Features of the functional activity of T-lymphocytes and monocytes in preterm infants cord blood, Me (P25–P75)

Показатель	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=15)	Уровень значимости между группами, p
CD4CD25, %	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (1,0–4,0)	5,0 (4,0–5,0)	$p_{1-3} = 0,004$
CD14CD71, %	11,5 (4,0–15,75)	21,0 (13,0–24)	14,0 (7,0–18,5)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,018$
CD14HLA-DR, %	23,5 (17,5–32,0)	58,0 (16,5–63,0)	56,0 (48,5–67,5)	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-2} = 0,03$

Таблица 4. Содержание медиаторов межклеточного взаимодействия пуповинной крови у недоношенных новорожденных, Me (P25–P75)

Table 4. The content of intercellular interaction mediators cord blood of preterm infants, Me (P25–P75)

Показатель	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=15)	Уровень Значимости между группами, p
IL-1 β , пг/мл	1,59 (0,8–3,18)	1,3 (0,0–4,02)	3,44 (3,21–3,73)	$p_{1-3}=0,0009$ $p_{2-3}=0,017$
IL-8, пг/мл	55,0 (25,9–60,0)	44,75 (25,9–69,31)	14,2 (8,86–17,16)	$p_{1-3, 2-3}=0,0001$
IFN- γ , пг/мл	8,11 (5,5–10,03)	10,85 (9,0–11,0)	1,4 (0,87–1,83)	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3, 2-3}=0,0001$
IL-4, пг/мл	0,59 (0,42–0,97)	0,57 (0,49–0,69)	3,33 (2,88–3,49)	$p_{1-3, 2-3}=0,0001$
IFN- γ /IL-4 усл.ед.	11,8 (9,3–18,2)	18,0 (16,4–33,02)	0,46 (0,25–0,63)	$p_{1-3, 2-3}=0,0001$
Ферритин, нг/мл	28,56 (22,8–47,3)	29,53 (23,93–65,5)	59,3 (55,4–130,4)	$p_{1-3}=0,0003$ $p_{2-3}=0,0005$

мально низкой массой тела меньшего гестационного возраста, следствием чего было снижение концентрации ферритина в сыворотке пуповинной крови по сравнению с доношенными новорожденными. Рецептор трансферрина (CD71+) является маркером ранней активации, и повышение уровня его экспрессии отмечается на пролиферирующих клетках. У новорожденных 28–31 нед гестационного возраста количество активированных моноцитов было повышено на уровне тенденции ($p_{2-3}=0,018$).

Исследование противовоспалительных цитокинов показало, что у всех недоношенных новорожденных наблюдалось увеличение концентрации IFN- γ , сопряженное со снижением уровня IL-1 β и IL-4 в пуповинной крови (табл.4).

Одно из наиболее существенных свойств IL-1 – стимуляция пролиферации антигенчувствительных Т-лимфоцитов. Сам по себе IL-1 не является фактором роста для Т-лимфоцитов. Механизм его действия заключается в индукции синтеза IL-2 и IL-4 ростовых факторов, секретируемых Т-хелперами. Кроме того, IL-1 усиливает экспрессию рецепторов к IL-2 и IL-4, что создает условия для аутокринной регуляции пролиферации Т-хелперов [21]. Без достаточного уровня продукции IL-1 нарушаются процессы презентации антигена и, как следствие, тормозится запуск иммунного ответа. Особенности цитокинового профиля и экспрессии рецепторов к цитокинам во многом определяют характер формирования иммунитета. Так, снижение уровня IL-1 β у новорожденных с экстремально низкой массой тела было сопряжено с низкой экспрессией рецептора к IL-2 на CD4+ лимфоцитах, а также снижением процентного содержания Т-хелперов, что свидетельствует об угнетении ранних этапов иммунного ответа.

Известно, что IL-8 является мощным провоспалительным фактором, способствующим повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера,

нарастанию отека головного мозга, что, вероятно, предопределяет риск реализации неврологической патологии [22]. Высокие показатели концентрации IL-8 более 95-го процентиля (20,4 пг/мл, граница нормы) отмечались у всех детей с гестационным возрастом 24–27,6 и 28–31 нед, что, по-видимому, связано с тяжелыми неврологическими нарушениями (церебральной ишемией III степени). Ранее нами было показано, что повышенный уровень IL-8 в пуповинной и периферической крови у доношенных новорожденных, перенесших асфиксию, способствует формированию перинатального поражения ЦНС [11]. У детей с легким и среднетяжелым поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза повышенный уровень этого хемокина наблюдался в 38,1% случаев.

Заключение

Проведенные исследования показали, что у детей с экстремально низкой массой тела с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС при рождении отмечается лейкопения с относительным лимфоцитозом, повышение процентного содержания лимфоцитов и численности NK-клеток, а также снижение продукции IL-1 β , IL-4 и процентного содержания CD4+ клеток на фоне повышения уровня IFN- γ и IL-8 вне зависимости от гестационного возраста.

При этом особенностью иммунного ответа детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, является снижение доли Т-цитотоксических лимфоцитов, уменьшение относительного числа активированных CD14+HLA-DR+ моноцитов и регуляторных CD4+CD25+ клеток, что свидетельствует о нарушении взаимосвязи между клетками врожденного и адаптивного иммунитета на фоне высокой частоты инфекционно-воспалительной патологии (сепсиса, пневмонии).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 51(4): 8–11. [Kulakov V.I., Antonov A.G., Bajbarina E.N. Problems and perspectives of nursing of children with extremely low body weight at the present stage. Ros vestn perinatol pediat 2006; 51(4): 8–11. (in Russ)]
2. Якорнова Г.В., Краева О.А., Чарипова Б.Т., Занина Е.В. Оценка особенностей перинатального периода у детей с ЭНМТ при рождении у женщин с преодоленным невынашиванием. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(6): 52–56. [Jakornova G.V., Kraeva O.A., Charipova B.T., Zanima E.V. Evaluation of the perinatal period in children with ELBW at birth in women with recurrent overcome. Ros vestn perinatol pediat 2014; 59(6): 52–56 (in Russ)]
3. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных. Руководство для врачей. СПб, 2006; 224. [Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. A guide for physicians. SPb, 2006; 224. (in Russ)]
4. Захарова Л.Н., Краева О.А., Чистякова Г.Н. Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(2): 50–55. [Zakharova L.N., Kraeva O.A., Chistyakova G.N. Evaluation of neuron-specific factors in the diagnostics of organic CNS damage in extremely preterm infants. Ros vestn perinatol pediat 2016; 61(2): 50–55. (in Russ)]
5. Бугрым Н.В., Ловгинова И.И. Связь иммунного статуса и заболеваемости к году у детей, перенесших тяжелую асфиксию. ВНМТ 2010; 3: 13–15. [Bugrym N.V., Logvinova I.I. Contact immune status and disease to a year in children with severe asphyxia. VNMT 2010; 3: 13–15. (in Russ)]
6. Лебедева О.В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения. ВНМТ 2015; 2. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5124.pdf> [Lebedeva O.V. The morbidity and mortality of children with very low and extremely low birth weight infants: risk factors and ways to reduce. VNMT 2015; 2. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5124.pdf> (in Russ)]
7. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей. М: Медицина 1996; 125–166. [Stefani D.V., Veltishchev Yu.E. Clinical immunology and immunopathology of childhood. A guide for physicians. M: Meditsina 1996; 125–166. (in Russ)]
8. Каракушикова А.С., Рахимова К.В., Абдуллаева Г.М. Особенности иммунного статуса недоношенных детей с перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде. Педиатрия 2012; 91(1): 21–25. [Karakushikova A.S., Rahimova K.V., Abdullaeva G.M. Features of the immune status of preterm infants with perinatal pathology in the early neonatal period. Pediatrija 2012; 91(1): 21–25. (in Russ)]
9. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. Педиатрия 2007; 86(1): 116–118. [Aleksandrova Yu.N. The role of cytokines in the pathology of the perinatal period. Pediatrija 2007; 86: 1: 116–118 (in Russ)]
10. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Вopr соврем педиатр 2009; 8(4): 95–102. [Litvickij P.F., Sinel'nikova T.G. Innate immunity: mechanisms of implementation and pathological syndromes. Vopr sovrem pediat 2009; 8(4): 95–102. (in Russ)]
11. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Бычкова С.В., Занина Е.В., Чарипова Б.Т. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(2): 66–70. [Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Bychkova S.V., Zanima E.V., Charipova B.T. Pro- and anti-inflammatory mediators in newborns with perinatal pathology. Ros vestn perinatol pediat 2014; 59(2): 66–70. (in Russ)]
12. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Мед акад журн 2013; 13(3): 18–41. (Simbircev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious diseases in humans. Med akad zhurn 2013; 13(3): 18–41. (in Russ)]
13. Gäbler J., Arnold J., Kyewski B. Promiscuous gene expression and the developmental dynamics of medullary thymic epithelial cells. Eur J Immunol 2007; 12: 3363–3372.
14. Сенькевич О.А., Сметанина Е.А., Йилг А.Н. Выбор терапевтической тактики при ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: результаты ретроспективного исследования. Педиатр фармакол 2016; 13(1): 33–37. [Sen'kevich O.A., Smetanina E.A., Yilg A.N. Selection of therapeutic tactics for early anemia of premature infants with very low or extremely low birth weight: retrospective study results. Pediat farmakol 2016; 13(1): 33–37. (in Russ)]
15. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. М, 2000; 40. [Russian Association of Perinatal Medicine Specialists Classification of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Guidelines. Moscow, 2000; 40. (in Russ)]
16. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 283. [Volodin N.N. Neonatology. National guidelines. Moscow: GEHOTAR-Media, 2009; 283. (in Russ)]
17. Шабалов Н.П. Неонатология. Руководство для врачей в 2 т. М: МЕДпресс-информ 2004; 1–2: 640. [Shabalov N.P. Neonatology. A guide for physicians. Moscow: MEDpress-inform 2004; 1–2: 640. (in Russ.)]
18. Хаитов Р.М. Иммунология. + CD. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 320. [Haitov R.M. Immunology. + CD. Moscow: GEHOTAR-MEDIA, 2006; 320. (in Russ)]
19. Prince L.R., Maxwell N.C., Gill S.K., Dockrell D.H. Macrophage Phenotype Is Associated with Disease Severity in Preterm Infants with Chronic Lung Disease. PLoS ONE 2014; 9(8): e103059.
20. Сергеева А.И., Левина А.А., Мамукова Ю.И., Горячкина Л.А., Родионов В.А., Казюкова Т.В. Показатели феррокинетик и состояния эритропоэза при ранней анемии недоношенных детей. Педиатрия 2006; 1: 26–31. [Sergeeva A.I., Levina A.A., Mamukova Yu.I., Gorjachkina L.A., Rodionov V.A., Kazjukova T.V. Indicators and status ferrokinetiki erythropoiesis anemia with early preterm infants. Pediatrija 2006; 1: 26–31. (in Russ)]
21. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант 2008; 552. [Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Cytokines. SPb: Foliant 2008; 552. (in Russ)]
22. Сотникова Н.Ю., Чаша Т.В., Кудряшева А.В., Полумискова Е.В. Иммунологические проблемы у новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы. г. Иваново 2010; 240. [Sotnikova N.Yu., Chasha T.V., Kudrjasheva A.V., Polumiskova E.V. Immunological problems in newborns with perinatal lesions of the central nervous system. Ivanovo 2010; 240. (in Russ)]

Поступила 12.03.17

Received on 2017.03.12

Конфликт интересов:

Авторы не имеют финансирования представленной работы, а также конфликта интересов, включая гранты, гонорары за лекции и консультации и другие возможные формы.

Conflict of interest:

The authors do not have the funding of the presented work, as well as conflicts of interest, including grants, fees for lectures and consultations and other possible forms.

Инвалидность детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г

Е.А. Матвеева¹, О.М. Филькина¹, А.И. Малышкина¹, С.Б. Назаров¹, Н.В. Долотова¹, С.А. Уповалов²

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» МЗ РФ, Иваново;

²ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Ивановской области» Министерства труда и социальной защиты РФ, Иваново, Россия

Disability of infants born with a body weight of less than 1500 grams

E.A. Matveeva¹, O.M. Filkina¹, A.I. Malyshkina¹, S.B. Nazarov¹, N.V. Dolotova¹, S.A. Upovalov²

¹Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russian Federation

²The head office of medical and social examination of the Ivanovo region of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation, Ivanovo, Russian Federation

Проведено сплошное исследование по изучению показателей инвалидности детей раннего возраста Ивановской области, родившихся с массой тела менее 1500 г за период с 2009 по 2013 г. Проанализированы все исходы в инвалидность ($n=50$) у всех детей ($n=411$), родившихся и проживающих в Ивановской области за этот период, с оценкой частоты установления инвалидности, гендерных особенностей, структуры инвалидности, частоты встречаемости отдельных нозологических форм, ставших причиной инвалидности, основных видов нарушения жизнедеятельности и видов стойких расстройств функций организма. Частота установления инвалидности детей с массой тела при рождении менее 1500 г составила 12,17%, среди детей с экстремально низкой массой тела — 17,7%, среди детей с очень низкой массой тела — 10,07%. У детей с экстремально низкой массой тела по сравнению с детьми с очень низкой массой тела риск формирования инвалидизирующей патологии выше (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,041 — 3,546). В структуре инвалидности на первом месте в обеих группах детей стоят болезни нервной системы, на втором — врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, на третьем — болезни органов дыхания. Таким образом, на уровне субъекта Российской Федерации установлены частота и причины инвалидности детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: дети, очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении, ранний возраст, инвалидность, нарушения жизнедеятельности, стойкие расстройства функций.

Для цитирования: Матвеева Е.А., Филькина О.М., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Долотова Н.В., Уповалов С.А. Инвалидность детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-66-70

A continuous research for the study of disability among the infants of the Ivanovo region, born weighing less than 1500, for the period from 2009 to 2013, is conducted. Analyzed all outcomes in disability ($n=50$) of all children ($n=411$), born and living in the Ivanovo region for the period of the assessment rate of establishing disability, gender-sensitive, disability structure, the frequency of occurrence of certain clinical entities that caused the disability, basic kinds violations of life and types of persistent disorder of body functions. The frequency of establishment of disability of children with birth weight less than 1500 was 12.17%, among children with extremely low birth weight (ELBW) — 17.7%, among children with very low birth weight (VLBW) — 10.07%. In children with extremely low birth weight, compared with children with very low birth weight, risk of developing a disabling pathology is higher (OR 1.9; 95% CI 1.041 — 3.546). In the structure of disability in the first place in the group of children with extremely low birth weight, and in the group of children with very low birth weight risk are diseases of the nervous system, on the second — congenital anomalies (malformations), deformations and chromosomal abnormalities, and the third — respiratory diseases. Thus, for the first time set the frequency and causes of disability of infants born with extremely low birth weight and very low birth weight, at the level of the constituent of the Russian Federation.

Key words: infants, very low and extremely low birth weight, , violations of life, persistent disorder of the functions.

For citation: Matveeva E.A., Filkina O.M., Malyshkina A.I., Nazarov S.B., Dolotova N.V., Upovalov S.A. Disability infants born weighing less than 1,500 grams, in the Ivanovo region. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(3): 66–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-66-70

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Матвеева Екатерина Александровна — к.м.н., ученый секретарь Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова, врач-педиатр кабинета катамнеза, SPIN-код: 9857-9100
Филькина Ольга Михайловна — д.м.н., проф., зав отделом здоровья детей Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова
Малышкина Анна Ивановна — д.м.н., доц., директор Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова
Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова
Долотова Наталья Васильевна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела здоровья детей Ивановского НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова
153045 Иваново, ул. Победы, д. 20
Уповалов Сергей Адмиевич — рук. Главного бюро медико-социальной экспертизы по Ивановской области
153012 Иваново, пер. Свободный, д. 4

В последнее десятилетие отмечается увеличение частоты рождения детей с массой тела менее 1500 г, а также их выживаемости. В Ивановской области с 2011 до 2015 г. частота рождения таких детей увеличилась с 1,36 до 1,62%, а выживаемость — с 81,29 до 88,9%. Глубоконедоношенные дети в дальнейшем составляют группу риска по формированию инвалидизирующей патологии [1]. Однако имеющиеся в литературе данные, касающиеся частоты и структуры инвалидности данной категории детей, разрознены и противоречивы. По сведениям литературы, частота инвалидности детей раннего возраста варьирует от 18 до 42% [2–4]. Кроме того, отсутствует информация

о показателях инвалидности таких детей на уровне популяции субъекта Российской Федерации. Учитывая вышеизложенное, важно изучить показатели инвалидности детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г.

Цель исследования: изучить показатели инвалидности детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г, на уровне субъекта Российской Федерации.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава РФ, который является учреждением родовспоможения III уровня для Ивановской области и выполняет функции областного перинатального центра. Все дети, родившиеся в Ивановской области с массой тела менее 1500 г, проходят лечение в специализированном отделении реанимации и интенсивной терапии Ивановского НИИ материнства и детства, специально оборудованного для выхаживания глубоко недоношенных детей и являющегося единственным в Ивановской области.

В 2009–2013 гг. в Ивановской области родились живыми, прошли лечение в отделениях интенсивной терапии и реанимации для новорожденных и патологии новорожденных и недоношенных детей с последующей выпиской под наблюдение амбулаторного звена или переводом в другие лечебно-профилактические учреждения 411 детей с массой тела при рождении менее 1500 г, в том числе 113 детей с экстремально низкой массой тела и 298 детей с очень низкой массой тела при рождении. В результате проведенного совместно с Главным бюро медико-социальной экспертизы по Ивановской области исследования проанализированы все исходы в инвалидность среди этих детей (50 больных: 20 детей с экстремально низкой массой тела при рождении и 30 детей с очень низкой массой тела при рождении). Методы исследования включали проспективное клиническое наблюдение детей до достижения возраста 3 лет, выкопировку данных из форм № 112/у «История развития ребенка», актов и протоколов медико-социальной экспертизы граждан. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного сплошного исследования выявлено, что инвалидность детей с массой тела при рождении менее 1500 г составила 12,17%, среди детей с экстремально низкой массой тела — 17,7%, среди детей с очень низкой массой тела — 10,07%. У детей с экстремально низкой массой тела по сравнению с детьми с очень низкой массой тела риск формирования инвалидизирующей патологии выше (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,10–3,55).

Среди детей-инвалидов, родившихся с экстремально низкой ($n=20$) и с очень низкой ($n=30$) массой тела, инвалидность была установлена в возрасте до 1 года у 64% ($n=13$) и 50% ($n=15$), в возрасте от 1 года до 2 лет — у 29% ($n=6$) и 42% ($n=13$), старше 2 лет — у 7% ($n=1$) и 8% ($n=2$).

При изучении распределения детей-инвалидов, родившихся с массой тела менее 1500 г, в зависимости от места проживания достоверных различий не выявлено. Жителями областного центра были 48% детей, жителями области — 52%.

При изучении гендерных особенностей детей-инвалидов установлено, что в группе с экстремально низкой массой тела они отсутствуют (50% мальчики, 50% девочки), тогда как в группе детей с очень низкой массой тела преобладают ($p<0,05$) мальчики (63%; девочек 37%).

Из 411 детей, рожденных за период 2009–2013 гг. в Ивановской области с массой тела менее 1500 г, мальчиков было 188 (58 — с экстремально низкой массой тела и 130 — с очень низкой массой тела), девочек — 224 (58 — с экстремально низкой массой тела и 166 — с очень низкой массой тела). В группе детей-инвалидов мальчиков было 29 (10 — с экстремально низкой массой тела и 19 — с очень низкой массой тела), девочек — 21 (10 и 11 соответственно). Выявлено, что частота инвалидности в группе детей с экстремально низкой массой тела не зависела от половой принадлежности и составляла 17% как среди мальчиков, так и среди девочек. В группе детей с очень низкой массой тела инвалидность достоверно чаще ($p=0,03$) регистрировалась среди мальчиков (14%), чем среди девочек (7%). В случае очень низкой массы тела у мальчиков риск формирования инвалидизирующей патологии выше, чем у девочек (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,12–5,3).

При изучении структуры инвалидности детей с массой тела при рождении менее 1500 г по классам заболеваний выявлено, что как в группе с экстремально низкой массой тела, так и в группе с очень низкой массой тела на первом месте стоят болезни нервной системы (45 и 70% соответственно), на втором — врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (20 и 17% соответственно), на третьем — болезни органов дыхания (15 и 10% соответственно), на четвертом — болезни глаза и его придаточного аппарата (10 и 3% соответственно). На пятом месте по частоте встречаемости в группе детей с экстремально низкой массой тела стоят болезни уха и сосцевидного отростка (10%), которые отсутствуют в группе детей с очень низкой массой тела при рождении. Структура инвалидности по классам заболеваний в группах детей достоверно не различалась.

При анализе структуры инвалидности по обуславливающему заболеванию (рис. 1) установлено, что в группе детей-инвалидов с очень низкой массой тела при рождении достоверно чаще ($p<0,05$) встречался детский церебральный паралич. В груп-

пе детей-инвалидов с экстремально низкой массой тела при рождении в 10% случаев встречались заболевания, которые отсутствовали в другой группе детей, такие как ретинопатия недоношенных, сенсоневральная тугоухость и врожденная гидроцефалия, ставшие причиной инвалидности.

В соответствии с классификациями, утвержденными приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н, основными видами ограничения жизнедеятельности явились нарушения способности к передвижению — у 86% ($n=17$) детей-инвалидов с экстремально низкой массой тела при рождении и 81% ($n=16$) детей-инвалидов с очень низкой массой тела, нарушение способности к общению — у 57% ($n=11$) и 54% ($n=16$) соответственно, нарушение способности к самообслуживанию — у 57% ($n=11$) и 46% ($n=14$) соответственно. С небольшой частотой выявлялись нарушения способности к обучению — у 14% ($n=2$) детей-инвалидов с экстремально низкой массой тела при рождении и 4% ($n=1$) детей-инвалидов с очень низкой массой тела, нарушение способности контроля за своим поведением — у 5% ($n=1$) и 8% ($n=2$) соответственно, нарушение способности ориентации в пространстве — у 5% ($n=1$) и 3% ($n=1$) соответственно.

Среди видов стойких расстройств функций организма детей-инвалидов раннего возраста с массой тела при рождении менее 1500 г (рис. 2) как в группе детей с экстремально низкой массой тела, так и в группе детей с очень низкой массой тела с наибольшей частотой встречались нарушения статодинамических функций — у 79% ($n=16$) и 69% ($n=21$) соответственно, нарушения психических функций — у 43% ($n=9$) и 46% ($n=14$) соответственно, нарушения речевых и языковых функций — у 36% ($n=7$) и 42% ($n=13$) соответственно. В группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении достоверно чаще ($p<0,001$) отмечались такие виды стойких расстройств функций организма, как нарушение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также сенсорных функций.

Заключение

Изучены показатели инвалидности детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г, в Ивановской области. Выявлено, что у детей с экстремально низкой массой тела при рождении по сравнению с детьми с очень низкой массой тела повышен риск формирования в раннем возрасте инвалидизирующей патологии (ОШ 1,9). В группе детей с очень

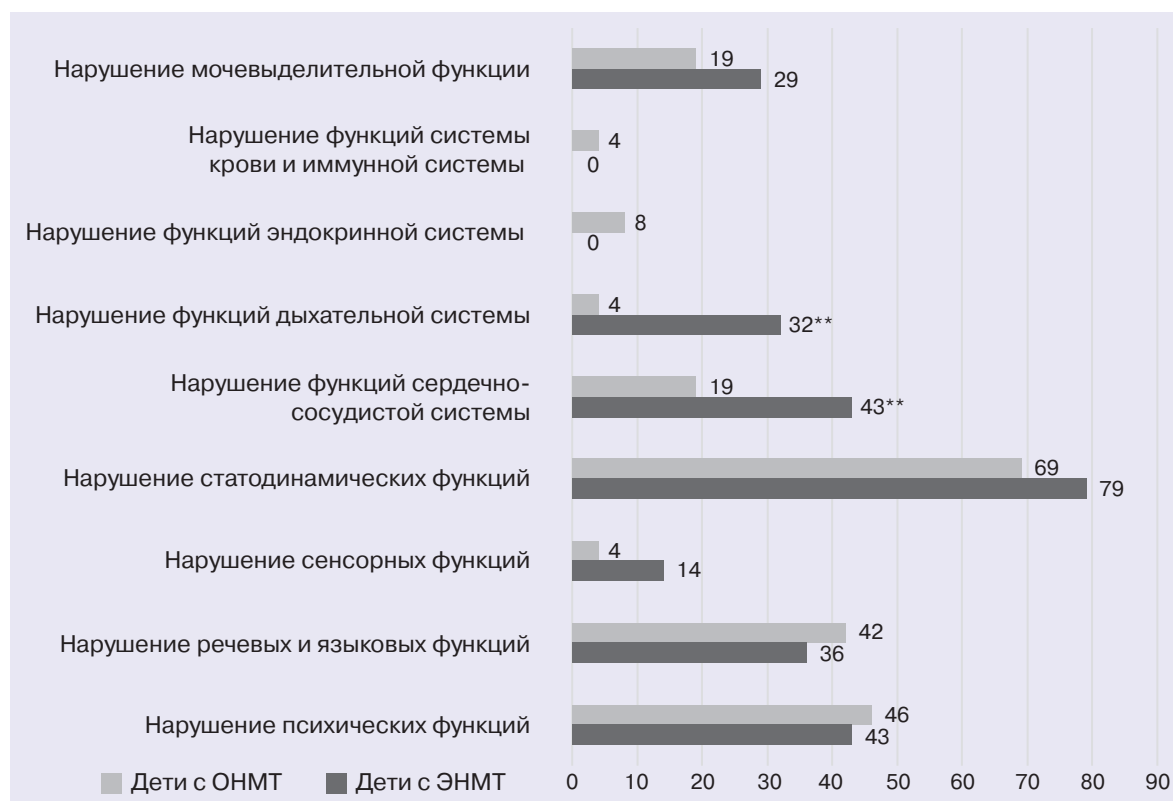


* Достоверность различий между группами $p<0,05$.

Рис. 1. Структура инвалидности детей с массой тела при рождении менее 1500 г по обуславливающему заболеванию, %.

ОНМТ — очень низкая масса тела; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела; ДЦП — детский церебральный паралич.

Fig. 1. Structure of disability of children with birth weight less than 1500 for the causative disease, %.



* Достоверность различий между группами $p < 0,001$.

Рис. 2. Виды стойких расстройств функций организма детей-инвалидов с массой тела при рождении менее 1500 г, %.

Fig. 2. Types of persistent disorders of the body functions of children with disabilities with birth weight less than 1500 g, %.

низкой массой тела при рождении у мальчиков по сравнению с девочками риск развития инвалидизирующей патологии выше (ОШ 2,4). Установление инвалидности у детей с массой тела при рождении менее 1500 г происходит преимущественно в первые два года жизни. В структуре инвалидности в обеих группах детей преобладают болезни нервной системы, врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения и болезни органов дыхания. У детей-инвалидов раннего возраста с массой тела при рождении менее 1500 г определены основные виды ограничения жизнедеятельности, которыми являются нарушения способностей

к передвижению, общению и самообслуживанию. Основными видами стойких расстройств функций организма детей-инвалидов раннего возраста с массой тела при рождении менее 1500 г являются нарушения статодинамических функций, психических функций, речевых и языковых функций. В отличие от детей-инвалидов, родившихся с очень низкой массой тела, у детей-инвалидов с экстремально низкой массой тела при рождении достоверно чаще встречаются такие виды стойких расстройств функций организма, как нарушение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также сенсорных функций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Филькина О.М., Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Гаджимурадова Н.Д. Факторы риска и алгоритм прогнозирования нарушений здоровья к году жизни у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Анализ риска здоровью 2016; 13(1): 69–76. [Fil'kina O.M., Vorobyova E.A., Dolotova N.V., Matveeva E.A., Malysheva A.I., Gadzhimuradova N.D. Risk factors and health disorders prediction algorithm to year of life in children born with very low and extremely low birth weight. Analiz riska zdorov'yu 2016; 13(1): 69–76. (in Russ)]
2. Филькина О.М., Долотова Н.В., Андреюк О.Г., Воробьева Е.А. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни. Вестник Ивановской медицинской академии 2010; 15(3): 49–53. [Fil'kina O.M., Dolotova N.V., Andreyuk O.G., Vorobyova E.A. The incidence of preterm infants born with very low and extremely low birth weight by the end of the first year of life. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii 2010; 15(3): 49–53. (in Russ)]
3. Баркун Г.К., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н., Косенкова Е.Г., Бучкина Т.И. Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник Витебского государственного медицинского университета 2013; 12(2): 63–69. [Barkun G.K., Lysenko I.M., Zhuravleva L.N., Kosenkova E.G., Buchkina T.I. Catamnesis children with very low and extremely low birth weight. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2013; 12(2): 63–69. (in Russ)]

4. Виноградова И.В., Краснов М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни. Вестник современной клинической медицины 2013; 6(1): 20–25. [Vino-

gradova I.V., Krasnov M.V. The health of children with extremely low birth weight in the long-term periods of life. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny 2013; 6(1): 20-25. (in Russ)]

Поступила 12.03.17

Received on 2017.03.12

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей

А.Н. Семячкина¹, Е.Ю. Воскобоева², Т.М. Букина², А.М. Букина², Е.А. Николаева¹, И.С. Данцев¹, М.Н. Харабадзе¹, Ю.И. Давыдова¹

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

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Clinical and genetic characteristics of mucopolidosis II and IIIA types in children

A.N. Semyachkina¹, E.Yu. Voskoboeva², T.M. Bukina², A.M. Bukina², E.A. Nikolaeva¹, I.S. Dantsev¹, M.N. Kharabadze¹, Yu.I. Davydova¹

¹Academician 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

²Medical Genetics Research Center, Moscow, Russia

Статья посвящена редкой патологии из группы болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования — муколипидозу II и IIIA типов. Заболевание отличается большим фенотипическим сходством с мукополисахаридозом.

Цель работы: анализ генофенотипических показателей у российских больных с муколипидозом II и IIIA типов. Активность лизосомных ферментов в плазме (β-глюкуронидазы, общей гексозаминидазы и N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы) измерялась по стандартной методике с использованием хромогенных и флюорогенных субстратов. Геномная ДНК лейкоцитов периферической крови выделялась с помощью набора реактивов Preb 100 (DIAatom™). Амплификация всех экзонов гена *GNPTAB* проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим прямым нерадиоактивным секвенированием по Сэнгеру. Обследованы 50 больных в возрасте от 1,5 до 10 лет. Клиническая симптоматика болезни включала: Гурлер-подобный фенотип, задержку роста, поражение скелета, сердца и сосудов, ЦНС. Муколипидоз II типа (I-клеточная болезнь) отличался более тяжелым течением. Клинический диагноз был подтвержден результатами лабораторных методов исследования: нормальными показателями почечной экскреции гликозаминогликанов (ГАГ), высокой (в 5–15 раз выше нормы) активностью лизосомных гидролаз в плазме крови и выявлением мутаций в гене *GNPTAB*.

Полностью генотипированы 35 пробандов. У 8 больных выявлено только 8 мутантных аллелей; у 7 — мутации не обнаружены. Найдено 6 новых мутаций в экзонах 1 (p.I31N; p.Q36P), 10 (p.L398P), 11 (p.W446X) и 13 (p.S738X; c.2250delT), в том числе частая для российских больных мутация p.S738X (21% аллелей). Наиболее частой (31,4% аллелей) в российской когорте пациентов оказалась известная мелкая делеция c. 3503_3504delTC, приводящая к сдвигу рамки считывания.

Представлено клиническое наблюдение ребенка с муколипидозом II типа (I-клеточная болезнь) с типичной симптоматикой заболевания, обусловленной двумя нонсенс-мутациями гена *GNPTAB*: p.S738X/p.R375X.

В заключение подчеркивается, что идентификация мутаций гена *GNPTAB* обеспечивает прогнозирование тяжести течения болезни, понимание механизмов ее развития, что будет способствовать разработке методов патогенетического лечения, улучшению качества жизни больных и эффективному медико-генетическому консультированию.

Ключевые слова: дети, муколипидоз II типа, муколипидоз III типа, ген *GNPTAB*, мутации p.S738X, c. 3503_3504delTC, лизосомные ферменты, диагностика.

Для цитирования: Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.М., Николаева Е.А., Данцев И.С., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 71–78. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78

The article is devoted to a rare pathology from a group of accumulation diseases with an autosomal recessive type of inheritance — mucopolidosis II and IIIA types. The disease is characterized by a greater phenotypic similarity to mucopolysaccharidosis.

Objective: analysis of genophenotypic parameters in Russian patients with mucopolidosis II and IIIA types. The activity of lysosomal enzymes in plasma (β-glucuronidase, total hexosaminidase and N-acetyl-α-D-glucosaminidase) was measured using a standard technique using chromogenic and fluorogenic substrates. Genomic DNA of peripheral blood leukocytes was isolated using a set of reagents Preb 100 (DIAatom™). Amplification of all exons of the *GNPTAB* gene was carried out by polymerase chain reaction (PCR) followed by direct non-radioactive sequencing by Sanger.

50 patients aged from 1.5 to 10 years were examined. The clinical symptoms of the disease included: a Hurler-like phenotype, growth retardation, skeletal, cardiac and vascular damage, and CNS. Mucopolidosis type II (I-cell disease) was characterized by a more severe course. The clinical diagnosis was confirmed by the results of laboratory methods of investigation: normal parameters of renal excretion of glycosaminoglycans (GAG), high (5–15 times higher than normal) activity of lysosomal hydrolases in blood plasma and detection of mutations in the *GNPTAB* gene.

35 probands are completely genotyped. In 8 patients only 8 mutant alleles were detected; 7 mutations were not detected. Six new mutations in exons 1 (p.I31N; p.Q36P), 10 (p.L398P), 11 (p.W446X) and 13 (p.S738X; c.2250delT) were found, including a frequent mutation for Russian patients p.S738X (21% alleles). The most common (31.4% alleles) in the Russian cohort of patients was a known small deletion c. 3503_3504delTC, leading to a reading frameshift.

A clinical observation of a child with type 2 mucopolidosis (I-cell disease) with typical symptomatology of the disease caused by two nonsense mutations of the *GNPTAB* gene is presented: p.S738X / p.R375X.

In conclusion, it is emphasized that the identification of mutations of the *GNPTAB* gene provides prediction of the severity of the disease course, an understanding of the mechanisms of its development that will contribute to the development of pathogenetic treatment methods, improving the quality of life of patients and effective medical and genetic counseling.

Key words: children, type II mucopolipidosis, type III mucopolipidosis, GNPTAB gene, mutations p.S738X, c. 3503_3504delTC, lysosomal enzymes, and diagnosis.

For citation: Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu., Bukina T.M., Bukina A.M., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I. Clinical and genetic characteristics of mucopolipidosis II and IIIA types in children. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62(3): 71–78 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–71–78

Широкий диапазон нозологических форм болезней накопления (около 50), их фенотипическое сходство, а также плохое знание врачами этой большой группы орфанных заболеваний, как правило, приводят к ошибкам в диагностике и неверному медико-генетическому консультированию семей. Среди наследственных болезней накопления особого внимания заслуживают муколипидозы — болезни, не только имеющие поразительное внешнее сходство с мукополисахаридозами, но и занимающие по частоте второе место после них.

Первые сведения о муколипидозах появились в литературе в конце 60-х годов прошлого столетия. Были описаны наблюдения пациентов, имеющих наряду с внешними признаками мукополисахаридозов ряд специфических особенностей, не свойственных данной группе болезней (гиперплазия десен, симптом «вишневой косточки» на глазном дне, мелкие орбиты, экзофтальм и пр.). Вскоре эти заболевания были выделены в самостоятельную группу болезней накопления и получили название муколипидозов. Первая классификация муколипидозов включала 4 типа: I, II, III и IV [1].

У больных с муколипидозом I типа было обнаружено повышенное содержание сиалоолигосахаридов в моче. Несколько позже был выявлен биохимический дефект — недостаточность фермента альфа-N-ацетил-нейраминидазы (сиалидазы), определен ген *NEUI*,

кодирующий данный фермент, и установлена его локализация на коротком плече хромосомы 6 (6p21.33). На основании полученных данных заболевание было отнесено к группе сиалидозов, и в настоящее время термин «муколипидоз, тип I» практически не употребляется.

Муколипидоз IV типа — болезнь накопления, обусловленная нарушением работы кальциевого канала вследствие мутаций в гене *MCOLN1*, расположенного на коротком плече хромосомы 19 (19p13.2). Заболевание, которое в настоящее время относят к группе ганглиозидозов, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и в основном встречается в популяции евреев-ашкенази (80% всех диагностированных случаев).

Таким образом, согласно современной классификации, муколипидозы представлены двумя типами заболевания — муколипидоз II (I-клеточная болезнь) и муколипидоз III [1]. Последний разделяют на два подтипа — муколипидоз IIIA (псевдогурлерполидистрофия) и муколипидоз IIIC. Муколипидозы II и III обусловлены мутациями генов *GNPTAB* и *GNPTG*, кодирующих фермент N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазу. В результате недостаточности этого фермента происходит нарушение присоединения маннозо-6-фосфата к лизосомным ферментам. Маннозо-6-фосфат является главным опознающим маркером, который доставляет в лизосомы лизосомные ферменты. При отсутствии связи маннозо-6-фосфата с лизосомными ферментами последние не распознаются клеткой и поэтому не поступают в лизосомы, что приводит к их тотальному дефициту [1]. Фермент N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансфераза представлен гексадимером, состоящим из двух альфа-, двух бета- и двух гамма-субъединиц; он базируется на мембране комплекса Гольджи [2].

Установлено, что ген *GNPTAB* расположен на длинном плече хромосомы 12 в локусе 12q23.3, имеет размер 85 тыс. пар нуклеотидов, состоит из 21 экзона, разделенных 20 интронами. Ген *GNPTAB* кодирует альфа- и бета-субъединицы фермента N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, и мутации в этом гене ответственны за формирование клинической картины муколипидозов II (I-клеточная болезнь) и IIIA (псевдогурлерполидистрофия) типов [3]. В настоящее время в гене *GNPTAB* описано 169 мутаций, среди которых почти половину (78) составляют миссенс- и нонсенс-мутации; 70 мутаций представлены мелкими делециями и вставками, на долю сайта-сплайсинга приходится 18 мутаций, тогда как крупных делеций и дупликаций известно всего 3.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. научн. сотр. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Данцев Илья Сергеевич — врач отделения врожденных и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы с нарушением психики у детей НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением врожденных и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы с нарушением психики у детей НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Давыдова Юлия Игоревна — врач отделения врожденных и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы с нарушением психики у детей НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2
Воскобоева Елена Юрьевна — к.м.н., вед. научн. сотр. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра
Букина Татьяна Михайловна — к.б.н., ст. научн. сотр. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра
Букина Анна Михайловна — научн. сотр. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Ген *GNPTG* локализован на коротком плече хромосомы 16 в локусе 16p13.3. Мутации в гене *GNPTG*, избирательно кодирующем гамма-субъединицу фермента N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, ведут к развитию муколипидоза IIС (или III-гамма) типа [4].

Муколипидоз II типа (I-клеточная болезнь) впервые описан J. Leger и R. Demars в 1967 г. Манифестация заболевания начинается с рождения. Клинические проявления во многом сходны с симптоматикой мукополисахаридоза I типа — синдромом Гурлер. Больные резко отстают в росте, имеют выраженные изменения костей черепа и скелета (короткая шея и грудная клетка, врожденный вывих бедра, контрактуры суставов, мелкие глазницы, приводящие, как правило, к умеренному экзофтальму). Наряду с этими признаками, обращают также на себя внимание грубые черты лица, отекающие веки, гиперплазия десен, паховые, пахово-мошоночные и пупочные грыжи, глубокая умственная отсталость. Гепатоспленомегалия и помутнение роговицы обычно отсутствуют или выражены незначительно.

У большинства больных диагностируется поражение сердца. Следует обратить внимание, что у новорожденных детей с муколипидозом нередко первым признаком заболевания может быть кардиомегалия с развитием застойной сердечной недостаточности. Имеются также сообщения о формировании obstructивной (септальной) гипертрофической кардиомиопатии, приводящей к внезапной смерти ребенка. Для детей более старшего возраста наиболее характерно поражение аортального и митрального клапанов с соответствующей клинической симптоматикой.

Для I-клеточной болезни свойственно прогрессирующее течение. Дети с этой формой, как правило, погибают на втором—третьем году жизни от тяжелого поражения бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем [1].

Муколипидоз IIIA типа (псевдогурлерполидистрофия) был впервые описан V. McKusick и соавт. в 1965 г. Этот тип муколипидоза отличается от I-клеточной болезни более поздней манифестацией (чаще на втором году жизни), менее тяжелым течением, нормальным или незначительным снижением интеллекта (у 50% больных), благоприятным жизненным прогнозом (больные обычно доживают до зрелого или пожилого возраста). Заболеванию свойственны: низкий рост, укорочение туловища и верхних конечностей, тугоподвижность суставов, сколиоз, утолщение ключиц, грубые черты лица, помутнение роговицы, грыжи. Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы характеризуется, как правило, повреждением клапанного аппарата сердца с развитием аортальной недостаточности, реже — аортального стеноза [5].

Муколипидоз IIС типа — наиболее легкая и доброкачественная форма болезни.

Цель работы: анализ генофенотипических показателей у российских больных с муколипидозом II и IIIA типов.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 50 больных с муколипидозом II и IIIA типов (19 мальчиков, 31 девочка, возраст больных от 1 года 6 мес до 10 лет). Диагноз был поставлен на основании совокупности фенотипических признаков, результатов биохимических и молекулярно-генетических методов исследования (мутации в гене *GNPTAB*).

Первый этап биохимической диагностики муколипидозов II и IIIA типов базировался на определении показателей почечной экскреции гликозаминогликанов. Нормальное содержание гликозаминогликанов в моче больных свидетельствовало о правильности предполагаемого диагноза муколипидоза и позволяло исключить у больных фенотипически сходные болезни накопления — мукополисахаридозы.

Вторым этапом биохимической диагностики муколипидозов было определение активности ряда лизосомных ферментов в плазме крови. Среди таких ферментов наиболее информативными оказались следующие: бета-D-глюкуронидаза, N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидаза и гексозаминидаза (общая). Повышение активности перечисленных лизосомных гидролаз в 5—15 раз служило важным диагностически подтверждающим маркером муколипидоза.

Измерение активности лизосомных ферментов — бета-глюкуронидазы, гексозаминидазы (общей) и N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидазы проводилось в плазме пациентов по стандартной методике с использованием хромогенных и флюорогенных субстратов [6]. Полученные значения сравнивали с референсными значениями активности ферментов.

Завершающим этапом диагностики являлось молекулярно-генетическое исследование — поиск мутаций в гене *GNPTAB*. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов с помощью набора реактивов для выделения DNA Prep100 (DIAtom™) по инструкции производителя. Амплификацию всех экзонов гена *GNPTAB* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим прямым нерадиоактивным секвенированием по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетический анализ был проведен у всех 50 наблюдавшихся больных с муколипидозом, среди которых полностью генотипировать удалось 35 пробандов. У этих 35 детей было выявлено 70 мутантных аллелей. Восемь больных были генотипированы частично — у каждого пациента обнаружен только 1 мутантный аллель. У 7 пациентов мутаций найти не удалось, что возможно связано с наличием протяженных делеций или перестроек

в гене *GNPTAB*, для обнаружения которых необходимы специальные методы исследования. Анализ выявленных мутаций в гене *GNPTAB* у российских больных суммирован в табл. 1.

В табл. 1 продемонстрировано, что мутация p.S738X, не зарегистрированная в Международной базе данных и впервые выявленная у наблюдавшихся нами больных, может быть отнесена к частым мутациям у детей из России (21% аллелей). Как правило, она ассоциирована с более тяжелой формой болезни — муколипидозом II типа. Мутация приводит к образованию стоп-кодона в середине экзона 13 гена *GNPTAB*, вследствие чего не происходит синтез бета-цепи фермента. Однако при наличии второй, более «легкой» мутации, например, миссенс или микроделеции/дупликации, не приводящей к сдвигу рамки считывания, заболевание может протекать в более благоприятном варианте — муколипидоз IIIA типа.

На рис.1 представлены фенотипические признаки и генотип sibсов 2,5 и 4 лет с клинической симптоматикой муколипидоза IIIA типа. Относительно «мягкий» Гурлер-подобный фенотип, нормальный интеллект и нормальное моторное развитие детей обусловлены, вероятнее всего, наличием миссенс-мутации — p.Q36P, частично компенсирующей патогенность другой, нонсенс-мутации p.S738X.

Самой частой мутацией, обнаруженной в обследованной выборке больных, была мелкая делеция c.3503–3504delTC, приводящая к сдвигу рамки счи-

тывания. По международной базе данных эта мутация ответственна за формирование клинической картины муколипидоза II типа (I-клеточной болезни) [3, 7]. Однако исследования М. Plante и соавт. [8] констатировали, что клиническая симптоматика I-клеточной болезни формируется при наличии у пробанда этой делеции только в гомозиготном состоянии, а также если вторая мутация представлена нонсенс-мутацией или мутацией со сдвигом рамки считывания. По данным этих же исследователей, сочетание делеции c.3503–3504delTC с миссенс-мутацией обуславливало симптоматику муколипидоза IIIA типа.

В нашей выборке ряд больных с указанной делецией в гетерозиготном состоянии также имел и более легкий симптомокомплекс, соответствующий муколипидозу IIIA типа. Объяснить подобный феномен благоприятным действием второй мутации не представляется возможным, так как у этих пациентов обнаружить таковую пока не удалось. На рис. 2 представлены фенотипы двух детей с одинаковой мутацией c.3503–3504delTC, но разной клинической симптоматикой — муколипидозом IIIA (см. рис.2) и II типов (см. рис. 2).

Подобная ситуация, по-видимому, типична и для следующей частой мутации, выявленной у российских больных, — p.R375X, приводящей к образованию стоп-кодона в 10-м экзоне гена *GNPTAB*. Наличие вторых, более «легких» мутаций существенно снижает тяжесть клинической сим-

Таблица 1. Анализ выявленных мутаций в гене *GNPTAB* у российских больных ($n=43$) с муколипидозом II и IIIA типов

Table 1. The analysis of mutations in *GNPTAB* gene in the Russian patients ($n=43$) with mucopolipidosis II and IIIA

Выявленная мутация	Регистрация в Международной базе данных	Количество аллелей у больных из России, абс. (%)	Фенотип по зарегистрированным мутациям, соответствующий Международной базе данных	Фенотип обследованных российских больных
p.S738X (нонсенс-мутация)	Отсутствует	18 (21)	Нет сведений	Муколипидоз тип II; муколипидоз тип IIIA
c.3503–3504del TC (делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания)	Имеется	27 (31,4)	Муколипидоз тип II	То же
p.R375X (нонсенс-мутация)	Имеется	16 (18,6)	То же	То же
Другие единичные миссенс- и нонсенс-мутации (p.R364X; p.C505Y; p.S399Phe)	Имеется	5 (5,8)	То же	То же
Другие единичные миссенс- и нонсенс-мутации (p.I31N, p.Q36P, p.L398P, p.W446X)	Отсутствует	5 (5,8)	Нет сведений	То же
Другие мелкие делеции и вставки (c.1399delG c.1581delC c.3428dupA)	Имеется	6 (6,9)	Муколипидоз тип II	То же
Другие мелкие делеции и вставки (c.2250delT)	Отсутствует	1 (1,2)	Нет сведений	Муколипидоз тип II
Не обнаружено мутаций	—	8 (9,3)	—	—

птоматики болезни и способствует формированию доброкачественной формы патологии — муколипидоза IIIA типа [9].

В связи с редкостью патологии, недостаточным знанием врачами данного орфанного заболевания, его фенотипическим сходством с другими болезнями накопления, в первую очередь с мукополисахаридозами, важностью своевременной диагностики для эффективного медико-генетического консультирования семей приводим клиническое наблюдение, тактику диагностики и симптоматического лечения муколипидоза II типа (I-клеточной болезни) у девочки 1 года 6 мес.

Клиническое наблюдение.

Девочка К., 1 год 6 мес, поступила в клинику психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики впервые с жалобами родителей на задержку психоречевого, моторного и физического развития. При анализе родословной установлено, что брак неродственный, родители молодые и здоровые, в семье есть еще здоровая девочка 11 лет.

Акушерский анамнез матери отягощен рождением от первой беременности доношенного (на 40-й неделе гестации) мертвого мальчика. Причину внутриутробной смерти ребенка установить не удалось.

Пробанд от восьмой беременности, третьих родов в срок (в анамнезе матери 5 медицинских абортов). Беременность протекала с задержкой внутриутробного развития и хронической гипоксией плода. Масса тела при рождении 2550 г, длина — 42 см. Девочка с первых дней жизни по тяжести состояния находилась на искусственном вскармливании. Раннее психомоторное развитие протекало с грубой задержкой: голову держит с 4 мес жизни, самостоятельно не сидит, не ходит, отдельные слоги произносит с 7 мес жизни, первые зубы появились только в 1 год 4 мес.

Согласно медицинской документации, Гурлер-подобный фенотип был отмечен врачами по месту жительства с первых дней жизни ребенка. При совместном осмотре девочки неврологом и генетиком было высказано предположение о наличии у нее мукополисахаридоза I типа, и для уточнения диагноза ребенок был направлен в клинику психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики.

При поступлении ребенка в клинику его состояние расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были дисгармоничными: длина тела — 78 см, соответствовала 25–50-му перцентилю; масса тела — 6 кг 450 г (10–25-й перцентили). Обращали на себя внимание выраженные фенотипические особенности (рис. 3): грубые черты лица, запавшее переносье, полные губы, гиперплазия десен, макроглоссия, мелкие орбиты, умеренный экзофтальм, мегалоцефалия, короткая шея, тугоподвижность крупных и мелких суставов. Волосы очень светлые, глаза серые; роговица с визуальными

признаками помутнения. Психомоторное развитие девочки резко снижено: речь практически отсутствует (говорит несколько слов и слоги), сидит с поддержкой, самостоятельно не стоит, не ходит. Мышечный тонус низкий; ограничение активных и пассивных движений в крупных суставах. Сухожильные рефлексы с рук и ног равномерно снижены.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило синусовую тахикардию с частотой сердечных сокращений 146–154 в минуту; вертикальное положение электрической оси сердца; неполную блокаду правой ножки пучка Гиса; диффузное нарушение процессов реполяризации миокарда



Рис. 1. Фенотип и генотип сибсов 2,5 лет (слева) и 4 лет (справа) с муколипидозом IIIA типа.

Гурлер-подобный фенотип, тугоподвижность локтевых и межфаланговых суставов, нормальный интеллект, генотип p.Q36P/p.S738X. Согласие родителей на публикацию фото детей получено.

Fig. 1. Phenotype and genotype of sibs 2,5 (at the left) and 4 years (on the right) with mucopolipidosis IIIA type: «Hurler-like» phenotype, rigidity of elbow and interfalangeal joints, normal intelligence, genotype p.Q36P/p.S738X. The consent of parents to the publication of a photo of the children is received.

во II, III, aVF и V4–V6 отведениях в виде сглаженности/инверсии зубца T. На эхокардиограмме констатированы дегенеративные изменения аортального клапана с недостаточностью I-й степени; митральная регургитация 1,5+ (нельзя исключить краевой миксоматоз створок); тенденция к дилатации левого желудочка без нарушения систолической функции; повышение трабекулярности левого желудочка.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек позволило обнаружить нормальные размеры печени с обычной эхогенностью паренхимы; увеличение размеров селезенки: 6,5 x 2,4 см, объем 34,5 см³. Почки расположены в типичном месте, их подвижность и размеры в пределах нормы; паренхима обычной эхогенности, дифференцирована, не утолщена. Лоханки не расширены.



При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностирована умеренная смешанная гидроцефалия, зоны перивентрикулярного повышения МР-сигнала, вероятнее всего, гипоксически-ишеми-



Рис. 2. Фенотип больных с одинаковой делецией (с.3503–3504delTC) в экзоне 19 гена *GNPTAB*, но разной клинической симптоматикой — муколипидозом IIIA (а) и II (б) типов.

Согласие родителей на публикацию фото детей получено.

Fig. 2. Phenotype of patients with the same deletion (с.3503–3504delTC) in the exon 19th of the *GNPTAB* gene, but different clinical symptomatology — with mucopolipidosis IIIA (a) and mucopolipidosis II (б). The consent of parents to the publication of a photo of the children is received.

ческого генеза. МРТ грудного отдела позвоночника выявила сглаженность поясничного лордоза, формирование кифотического искривления на уровне ThXI–LII, угловую деформацию на уровне LIII–LIV с углом, открытым кпереди. Форма тел позвонков не изменена, структура их не нарушена. Межпозвонковые пространства равномерны. Протрузий дисков нет. Спинальный мозг однородной структуры. Поясничное утолщение хорошо выражено, расположено на уровне ThXII. Дуральное пространство несколько расширено и изменено в терминальном отделе. Конечные ветви спинного мозга, передняя продольная связка и паравертебральные мягкие ткани не изменены.

Рентгенологические исследования шейного отдела позвоночника и черепа констатировали его гидроцефальную форму с уплощением основания, нормальным турецким седлом, склерозированием костей основания черепа и уплощением покровных костей. Наряду с этим, отмечено выпрямление физиологического лордоза, отсутствие визуализации точки окостенения бугорка передней дуги атланта, смещение зубовидного отростка кзади; резкое уплощение тел позвонков, подчеркнутость их плотной замыкательной пластинки, значительное расширение межпозвонковых дисков и смещение тел позвонков.

Полученные результаты свидетельствовали о нестабильности костных элементов в краниоцервикальном отделе.

Рентгенография голеней и коленных суставов показала варусную деформацию костей голеней, их укорочение, выраженный системный остеопороз. Эпифизы не изменены, зоны роста четкие, соотношение костей в суставах сохранное. Рентгенологическое исследование тазобедренных суставов выявило расширение крыльев и гипоплазию основания подвздошных костей, дисплазию эпифизов, истончение шеек, деформацию диафизов бедер, остеопороз. Обнаружены также расширения пространства в ацетабулярных суставах, входа в малый таз и передней щели симфиза. Диагностированы недоразвитие костной минерализации и шеечно-диафизарная варусная деформация. Все перечисленные рентгенологические изменения, по заключению врача-рентгенолога, свойственны муколипидозам, в большей степени II типа.

Осмотр окулиста выявил помутнение роговицы обоих глаз.

Клинические анализы крови и мочи были без патологических изменений. Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ, нормальные. Результаты исследования

Таблица 2. Показатели активности (в нмоль/мл/ч) трех плазменных лизосомных ферментов у больного ребенка
 Table 2. Activity (nM/ml/h) of three plasma lysosomal enzymes in the patient

Лизосомный фермент	Выявлено	Норма
Бета-D-глюкуронидаза	1497,6	38,3-126,5
N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидаза	2115,9	257,9-611,1
Гексозаминидаза (общая)	5014,4	523,1 – 1865,1

аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи соответствовали физиологическим значениям. Уровень гормонов щитовидной железы, тиротропного гормона и соматомедина С в сыворотке крови не превышал установленных норм.

Таким образом, анамнестические данные (пренатальное формирование основных симптомов болезни), совокупность фенотипических признаков (низкие показатели массы и длины тела при рождении, Гурлер-подобный фенотип, грубая задержка психоречевого и моторного развития, гиперплазия десен, контрактуры крупных и мелких суставов, помутнение роговицы) и результаты проведенного обследования (дегенеративные изменения аортального клапана, недостаточность I степени; пролапс и миксоматоз митрального клапана, показатели рентгенографических методов исследования) более всего соответствовали диагнозу муколипидоза II типа, или I-клеточной болезни. Требовалось проведение дифференциального диагноза с болезнями, характеризующимися сходной клинической симптоматикой.

Наличие у пробанда уже при рождении Гурлер-подобного фенотипа позволило врачам по месту жительства ребенка заподозрить одну из наиболее частых форм болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования — мукополисахаридоз I типа, или синдром Гурлер. Исследование показателей почечной экскреции гликозаминогликанов констатировало их нормальные значения, что позволило окончательно исключить все типы мукополисахаридозов, включая синдром Гурлер.

Однако Гурлер-подобный фенотип характерен также для другой болезни накопления, в первую очередь, муколипидоза, особенно II типа (I-клеточная болезнь). Для уточнения диагноза в плазме крови ребенка была определена активность трех лизосомных гидролаз: бета-D-глюкуронидазы, N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидазы и гексозаминидазы (общей). Установлено повышение активности в плазме крови всех трех лизосомных гидролаз более чем в 5–10 раз от средних физиологических значений (табл. 2). Результаты данного исследования убедительно свидетельствовали о наличии у ребенка орфанной болезни накопления — муколипидоза II типа (I-клеточной болезни).

Завершающим этапом диагностики послужило молекулярно-генетическое исследование — поиск мутаций в гене *GNPTAB*. При проведении молекулярно-генетического анализа обнаружены две

нонсенс-мутации гена *GNPTAB*, одна из которых — p.S738X, как уже отмечалось выше (см. табл. 1), не описана в Международной базе данных, но оказалась частой у российских больных (21% аллелей). Сведения о второй нонсенс-мутации p.R375X имеются в литературе. Установлено, что у больных из России она встречается также достаточно часто и на ее долю приходится 18,6% аллелей. Очевидно, что наличие у ребенка двух нонсенс-мутаций (p.R375 и p.S738X) обусловило формирование наиболее тяжелой формы заболевания — муколипидоза II типа, или I-клеточной болезни.

В клинике девочка получала медикаментозные препараты, направленные на улучшение сердечно-сосудистой деятельности (панангин, предуктал, магнерот), ЦНС (пикамилон), опорно-двигательного аппарата (альфаD₃-Тева, остеогенон). Курс лечения включал также общий лечебный массаж и физиотерапию (электростимуляция мышц спины).

Семье проведено эффективное медико-генетическое консультирование, сообщено о высоком (25%) риске повторного рождения у супружеской пары детей с муколипидозом II типа. Запланировано проведение молекулярно-генетического обследования сибса пробанда с целью определения гетерозиготного носительства мутантного аллеля гена *GNPTAB*.



Рис. 3. Девочка 1 год 6 мес с I-клеточной болезнью (муколипидоз II типа).

Описание в тексте. Согласие родителей на публикацию фото ребенка получено.

Fig. 3. The girl of 1 y. 6 months with an I-cell disease (mucopolidosis II). The description is in the text. The consent of parents to the publication of a photo of the child is received.

Заключение

Таким образом, следует подчеркнуть, что муколипидозы относятся к группе орфанных болезней накопления, которые требуют внимания педиатров, генетиков, кардиологов, невропатологов, ортопедов и врачей других специальностей. Основные клинические проявления заболевания довольно специфичны, что дает возможность раннего установления диагноза после проведения дифференциальной диагностики с фенотипически сходными патологическими состояниями, в первую очередь с мукополисахаридозами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kornfield S., Sly W.S. I-cell disease and pseudo-hurler polydystrophy: disorders of lysosomal enzyme phosphorylation and localization. In: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (eds) / The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New-York 2001; 3469–3482.
2. Tiede S., Storch S., Lubke T., Henrissat B., Bargal R., Raas-Rothschild A., Braukle T. Mucopolipidosis II is caused by mutations in GNPTA encoding the alpha/beta GlcNAc-1-phosphotransferase. Nat Med 2005; 11: 1109–1112. DOI: 10.1038/nm1305.
3. Kudo M., Brem M.S., Canfield W.M. Mucopolipidosis II (I-cell disease) and mucopolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-1-phosphotransferase alpha/beta -subunits precursor gene. Am J Hum Genet 2006; 78(3): 451–463. DOI: 10.1086/500849.
4. Tiede S., Cantz M., Raas-Rothschild A., Muschol N., Bürgler F., Ullrich K., Braulke T. A novel mutations in UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTAG) in two siblings with mucopolipidosis type III alters a used glucosylation site. Hum Mutat 2004; 24: 535–536. DOI: 10.1002/humu.9293.
5. Tiede S., Muschol N., Reutter G., Cantz M., Ullrich K., Braulke T. Missense mutations in N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase alpha/beta subunit gene in a patient with mucopolipidosis III and mild clinical phenotype. Am J Med Genet A 2005; 137A(3): 235–240. DOI: 10.1002/ajmg.a.30868.
6. Blau N., Duran M., Gibson K.M. Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer book, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2008; 860.
7. Bell C.J., Dinwiddie D.L., Miller N.A., Hateley S.L., Ganusova E.E., Mudge J., Langley R.J., Zhang L. et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. Sci Transl Med 2011; 3(65): 65ra4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001756.
8. Plante M., Claveau S., Lepage P., Lavoie E.M., Brunet S., Roquis D., Morin C., Vézina H., Laprise C. et al. Mucopolipidosis II: a single causal mutation in the N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gene (GNPTAB) in a French Canadian founder populations. Clin Genet 2008; 73(3): 236–244. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00954.x.
9. Tappino B., Chuzhanova N.A., Regis S., Dardis A., Corsolini F., Stroppiano M., Tonoli E., Beccari T. et al. Molecular characterization of 22 novel UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase alpha- and beta-subunit (GNPTAB) gene mutations causing mucopolipidosis types IIalpha/beta and II-1alpha/beta in 46 patients. Hum Mutat 2009; 30(11): E956–973. DOI: 10.1002/humu.21099.

Поступила 14.04.17

Received on 2017.04.17

Конфликт интересов:

Работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Генетический полиморфизм и патогенез наследственных болезней обмена веществ у детей»; № госрегистрации 115022070015.

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

Conflict of interest:

The work was carried out with funding within the framework of the State «Genetic polymorphism and pathogenesis of hereditary metabolic diseases in children»; number of state registration 115022070015.

The authors of this article confirmed the absence another conflict of interests which should be reported.

Протеинурия и B_{12} -дефицитная анемия в структуре синдрома Имерслунд–Гресбека: клиническое наблюдение

Э.Ф. Андреева¹, Н.Д. Савенкова¹, А.А. Мясников², Е.Н. Суспицын¹, Э.Р. Харисова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

²ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия

Proteinuria and B_{12} -deficiency anemia in the structure of Imerslund–Gräsbeck syndrome: case report

E.F. Andreeva¹, N.D. Savenkova¹, A.A. Myasnikov², E.N. Suspitsyn¹, E.R. Kharysova¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg

²Republic Karelia hospital named after V. A. Baranov, Petrozavodsk, Russia

В статье представлены данные литературы, посвященной редкому генетическому синдрому Имерслунд–Гресбека. Обсуждены патогенетические основы, особенности клинической картины, течения и лечения данного синдрома у детей. Представлено собственное клиническое наблюдение синдрома Имерслунд–Гресбека у девочки 8 лет. Составлена сводная таблица описанных в литературе мутаций у пациентов разных этнических групп. Авторами указано на важность молекулярно-генетического исследования генов *CUBN* и *AMN* у детей, имеющих протеинурию и B_{12} -дефицитную анемию, с целью подтверждения синдрома Имерслунд–Гресбека. Пациенты с данным синдромом нуждаются в пожизненной заместительной терапии кобаламином, наблюдении нефролога и гематолога.

Ключевые слова: дети, протеинурия, B_{12} -дефицитная анемия, синдром Имерслунд–Гресбека.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Мясников А.А., Суспицын Е.Н., Харисова Э.Р. Протеинурия и B_{12} -дефицитная анемия в структуре синдрома Имерслунд–Гресбека: клиническое наблюдение. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(3): 79–84. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–79–84

The article presents literature data and a clinical case on the rare Imerslund–Gräsbeck syndrome. The pathogenetic foundations, the features of the clinical picture, course and treatment of this syndrome in children are discussed. Own clinical observation of the syndrome of Imerslund–Gräsbeck in a 8 years girl is presented. We presented a summary table with described in the literature of mutations in different ethnic groups. The authors indicated the need for molecular genetic studies of genes *CUBN* and *AMN* in children with the combination of proteinuria and B_{12} -deficiency anemia to diagnose the Imerslund–Gräsbeck syndrome. Patients with the Imerslund–Gräsbeck syndrome require lifelong replacement therapy with cobalamin, observation by a nephrologist and a hematologist.

Key words: children, proteinuria, B_{12} -deficiency anemia, children, Imerslund–Gräsbeck syndrome.

For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D., Myasnikov A.A., Suspitsyn E.N., Kharysova E.R. Proteinuria and B_{12} -deficiency anemia in the structure of Imerslund–Gräsbeck syndrome: case report. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(3): 79–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–79–84

Синдром Имерслунд–Гресбека (Imerslund–Gräsbeck syndrome); синонимы: мальабсорбция кобаламина энтероцитом, повреждение рецептора внутреннего фактора энтероцита, мегалобластная анемия – селективная мальабсорбция витамина B_{12} с протеинурией,

ювенильная мегалобластная анемия. Синдром Имерслунд–Гресбека характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Проявления синдрома – мегалобластная анемия с дефицитом витамина B_{12} , часто в сочетании с протеинурией при отсутствии патологии со стороны органов мочевой системы [1, 2]. В 1960 г. независимо друг от друга синдром впервые описали О. Imerslund [1] у членов норвежской семьи и финский исследователь R. Gräsbeck [2]. По мнению R. Gräsbeck распространенность синдрома составляет менее 6:1 000 000 населения. Случаи синдрома Имерслунд–Гресбека описаны преимущественно у народов, населяющих Скандинавский полуостров (Финляндия, Норвегия), однако встречаются редкие описания у уроженцев Средиземноморского региона, в основном из стран Ближнего Востока и Северной Африки. Систематика синдрома Имерслунд–Гресбека: по OMIM 261100, МКБ10 – D51.1 [3, 4].

Развитие B_{12} -дефицитной анемии при синдроме Имерслунд–Гресбека связано с нарушением всасывания витамина B_{12} в подвздошной кишке, которое

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Андреева Эльвира Фаатовна – педиатр-нефролог, к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета A-Elvira@yandex.ru

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Суспицын Евгений Николаевич – генетик, к.м.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Харисова Эмилия Ринатовна – врач-интерн каф. факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Мясников Александр Абрамович – гематолог, к.м.н., зав. гематологическим отделением Республиканской больницы имени В.А. Баранова 185019 Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, д.3

обусловлено мутациями в одном из двух генов: *cubilin* (*CUBN*, 10p12.1) и *amnionless* (*AMN*, 14q32). Гены *CUBN* и *AMN* кодируют белки, образующие cuba-рецептор B_{12} -внутреннего фактора энтероцитов подвздошной кишки, который регулирует канальцевую реабсорбцию белка в эпителии проксимальных почечных канальцев [5–8].

Мутация с.208-2A>G гена *AMN* произошла примерно 13 600 лет назад в Северной Месопотамии, распространилась до начала периода неолита (приблизительно 9500 лет до нашей эры) и является причиной более 1/2 случаев синдрома Имерслунд–Гресбека среди арабов, турков, евреев-сефардов и других выходцев Ближнего Востока [9]. По сведениям литературы представлена сводная таблица известных мутаций генов *CUBN* и *AMN* у пациентов с данным синдромом [7–14].

Примерно в половине случаев при синдроме Имерслунд–Гресбека встречается умеренная протеинурия, которая имеет персистирующий характер, не достигает степени нефротического синдрома, не прогрессирует с возрастом в хроническую болезнь почек. При использовании методов иммуноблоттинга и электрофореза белков мочи установлено, что протеинурия у пациентов с данным синдромом связана с потерей белков с низкой молекулярной массой — апополипро-

теина AI, трансферрина, витамин D-связывающего белка и альбумина [8]. По результатам световой микроскопии в биоптатах почек у пациентов патологии не выявлено, по результатам электронной микроскопии обнаруживают признаки мезангиальной пролиферации клубочков [15]. Реже описаны аномалии развития органов мочевой системы (удвоение мочеточников, подковообразная почка) [1].

Дефицит кобаламина проявляется макроцитарной анемией, панцитопенией, отставанием в физическом и психомоторном развитии, неврологическими нарушениями [5, 16–18]. Анемия появляется не с рождения, чаще с 1 года до 5 лет, характеризуется пойкилоцитозом, анизоцитозом. Появляются эллиптоциты, макроциты, макроovalоциты, дакриоциты — каплевидные, слезовидные эритроциты [17]. Избыточное употребление фолиевой кислоты может уменьшать лабораторные признаки B_{12} -дефицитной анемии, но усиливать неврологические проявления [19].

Недостаток витамина B_{12} влияет на все делящиеся клетки; наиболее восприимчивы быстроделющиеся клетки, например эпителий слизистой оболочки, сперматозоиды [2]. Появляется все больше доказательств того, что субклинический дефицит кобаламина способствует развитию атеросклероза, бесплодия, деменции и остеопороза [19, 20–23]. Описаны случаи

Таблица. Мутации генов *CUBN* и *AMN* у пациентов с синдромом Имерслунд–Гресбека (составлено по данным литературы) [7–14]

Table. Mutations of the genes *CUBN* and *AMN* in patients with Imerslund–Grasbeck Syndrome (based on data of the literature) [7–14]

Вид мутации (ген)	Этническая группа	Ссылки
с.434G>A; p.Gly145Glu (<i>CUBN</i>)	Бедуины Саудовской Аравии	[10, 12]
с.1010C>T; p.Pro337Leu (<i>CUBN</i>)	Немцы, выходцы Западной Европы	[10, 12]
Полиморфизм с.1165C>A (<i>CUBN</i>)	Уроженка Италии	[7]
с.2594G>A; p.Ser865Asn (<i>CUBN</i>)	Албанцы, турки, шотландцы	[12]
с.2614_2615delGA, p.D872fs (<i>CUBN</i>)	Евреи-ашкенази	[12, 13]
с.3330-439C>G (<i>CUBN</i>)	Шведы	[11, 12]
C.3335G>A (p.Gly1112Glu) (<i>CUBN</i>)	Уроженцы Туниса	[8]
с.3890C>T; p.Pro1297Leu (<i>CUBN</i>)	Финны	[8, 11]
с.4115C>G; p.Thr1372Arg (<i>CUBN</i>)	Турки	[12]
с.35delA, p.Gln12Argfs, с.206 T>A, p.Met69Lys (<i>AMN</i>)	Европейцы	[14]
с.43+1G>T и с.701G>T (<i>AMN</i>)	Евреи-ашкенази	[12]
с.208-2A>G (<i>AMN</i>)	Итальянцы, арабы иорданского происхождения, евреи-сефарды, турки, испанцы, уроженцы Туниса	[7–9, 12]
с.1006+11_1008del (<i>AMN</i>)	Марокканцы	[8]
с.1006+34_48del15bp (<i>AMN</i>)	Французы, уроженцы Судана, испанцы, американцы	[12]
с.1041_1042delinsCTC (<i>AMN</i>)	Итальянцы	[8]

синдрома Иммерслунд–Гресбека у пациентов с сахарным диабетом [21], болезнью Дауна [6].

С целью подтверждения дефицита V_{12} используют определение продуктов его метаболизма (дефицит V_{12} сопровождается повышением уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в крови). При уточнении причины дефицита кобаламина проводят дифференциальную диагностику в основном с алиментарной недостаточностью и врожденным/приобретенным дефицитом фактора Касла, исключают дифиллоботриоз и другие гельминтозы, целиакию. Для исключения дефицита фактора Касла проводят анализ внутреннего фактора в желудочном соке, пробы с использованием меченного радиоактивной меткой V_{12} (тест Шиллинга), фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с биопсией слизистой желудка для исключения атрофического гастрита, определение наличия антител к париетальным клеткам желудка. Для подтверждения синдрома Иммерслунд–Гресбека необходимо молекулярно-генетическое исследование.

С лечебной целью осуществляют коррекцию дефицита V_{12} : ежедневные внутримышечные инъекции гидроксикобаламина 1 мг/сут №10, затем пожизненное введение 1 мг/сут 1 раз в месяц [5, 22]. Пожизненная коррекция дефицита витамина V_{12} приводит к нормализации показателей крови, но не уменьшает степень протеинурии [15, 16, 23].

Клиническое наблюдение

Девочка М. (2008 г. рождения), уроженка республики Карелия, поступила впервые в плановом порядке в I педиатрическое (нефрологическое) отделение клиники ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. Родители ребенка предъявляли жалобы на бледность и сухость кожи, ломкость ногтей, изменения в анализах мочи.

Семейный анамнез (см. рисунок) не отягощен по заболеваниям, сопровождающимся анемией и/или желтухой, и по патологии органов мочевой системы. Летальные исходы в раннем детском возрасте у родственников II(1), II(2) со стороны отца и онкологическое заболевание желудочно-кишечного тракта у дедушки со стороны матери I(2) пробанда. Полусибс IV(2) 1997 г. рождения — здоров.

Из анамнеза известно, что беременность матери протекала на фоне токсоплазмоза, роды вторые, в срок, масса тела ребенка при рождении 2940 г, длина — 48 см, сразу после рождения определялась выраженная бледность кожных покровов. В возрасте 2 мес выявлена анемия тяжелой степени (Hb 43 г/л, эр. $1,25 \times 10^{12}/л$, Ht 13,3%) с аплазией эритроидного ростка и напряжением мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков по результатам пункции костного мозга, при отсутствии данных о гемолизе и отрицательной реакции Кумбса. С этого возраста подтвержден гипертензионно-гидроцефальный синдром, темповая задержка психомоторного развития. С заместительной

целью проведены три гемотрансфузии.

У девочки в возрасте 5 мес сохранялись признаки гиперрегенераторной (Ret 25%) анемии легкой степени тяжести (Hb 99 г/л, эр. $3,0 \times 10^{12}/л$), дефицита массы 11%, рахита, задержки психомоторного развития, синдрома внутричерепной гипертензии, инфантилизма токсоплазмозом (высокие титры IgG к токсоплазме). Окулистом подтверждена частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз, нистагм слабовидящих, гиперметропия высокой степени обоих глаз, сходящееся альтернирующее косоглазие. В связи с выявленным дефицитом железа (сывороточное железо 5,0 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки — ОЖСС 47,1 мкмоль/л, процент насыщения трансферрина железом 10,6%), анемия расценена как железодефицитная, назначены препараты железа (сульфат железа II, актиферрин), но терапия отменена в связи с диспепсическими явлениями.

В связи с сохраняющимися изменениями в анализах крови (Hb от 76 до 110 г/л, однократно до 121 г/л) в возрасте 2 лет обследована в отделении гематологии. У пациентки выявлены дефицит массы тела (23%), тахикардия, макроцитарная (средний объем эритроцитов — MCV 118 фл), гиперрегенераторная (Ret 10%), гиперхромная (среднее содержание гемоглобина в эритроците — MCH 38,7 пг), анемия средней степени тяжести (Hb 78 г/л, эр. $2,0 \times 10^{12}/л$), анизо-, пойкилоцитоз, нормальные показатели железо-комплекса (сывороточное железо 13,0 мкмоль/л, ОЖСС 47 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность сыворотки — ЛЖСС 34 мкмоль/л), ферритин (115 нг/мл). По клинко-лабораторным данным не подтвержден гемолитический характер анемии, по пункции костного мозга установлен мегалобластный характер эритроидного ростка. В связи с нарастанием анемии выполнена трансфузия отмытых эритроцитов. В анализах крови (после

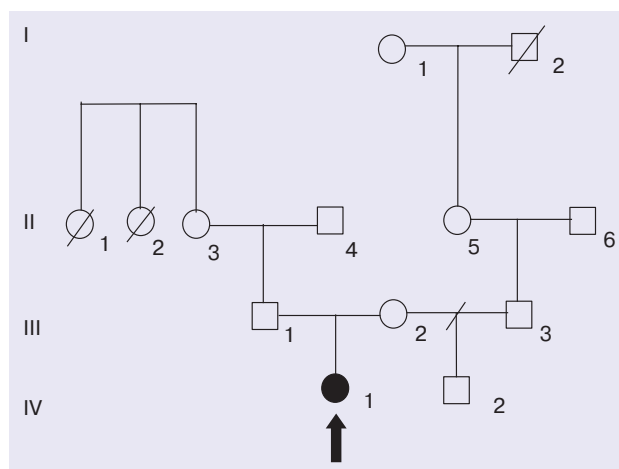


Рисунок. Родословная семьи пациентки М. (2008 г. рождения) с синдромом Иммерслунд–Гресбека.

Figure. The pedigree of a family of the patient M. (2008 year of birth) with Imerslund-Grasbeck syndrome

трансфузии отмытых эритроцитов) при мегалобластном характере эритроидного роста в пунктате оказались повышены показатели фолиевой кислоты (54,4 нмоль/л), а витамина B_{12} в пределах нормы (211 пмоль/л). В ходе повторного обследования в 2,5 года (Hb 88 г/л, эр. $2,2 \times 10^{12}/л$, макроцитоз, гиперхромия) впервые доказан дефицит витамина B_{12} (150 пмоль/л), при нормальном содержании фолиевой кислоты в крови. С этого момента ребенок находится на постоянной заместительной терапии витамином B_{12} (внутримышечные инъекции цианокобаламина в дозе 200 мкг ежедневно). После начала терапии максимально на 7-е сутки развился ретикулоцитарный криз (Ret 82%) с нормализацией показателей крови (Hb 106 г/л, эр. $2,75 \times 10^{12}/л$, Ht 30%, B_{12} 649 пмоль/л). Кратность введения определялась под контролем анализа крови, на момент госпитализации внутримышечное введение цианокобаламина осуществлялось в дозе 250 мкг ежемесячно.

Микрогематурия впервые была выявлена в возрасте 1 года (проводилось лечение по поводу синехий малых половых губ), в возрасте 5 лет обнаружена протеинурия (однократно до 2,34 г/л в утренней порции), микрогематурия (до 2–3 в поле зрения). В возрасте 7 лет проходила обследование по месту жительства, состояние ребенка расценено как нефропатия на фоне недифференцированной тканевой дисплазии. Выявлена сопутствующая патология — частичная атрофия зрительного нерва, нарушение осанки. По результатам экскреторной урографии цистографии патология органов мочевой системы у девочки не была выявлена. По месту жительства назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительно без положительного эффекта.

Пациентка наблюдается офтальмологом и неврологом. По результатам компьютерной томографии головного мозга органической патологии не выявлено. В связи с отставанием в психомоторном развитии девочка обучается в специализированной школе.

При поступлении в клинику в возрасте 8 лет самочувствие было удовлетворительным. Физическое развитие соответствовало возрасту (масса тела 30,5 кг; длина тела 126 см; $S = 1,1 м^2$). Выявлено нарушение осанки, сутулость, плосковальгусная установка стоп, диффузная мышечная гипотония, горизонтальный нистагм. Кожные покровы бледные, истончены, пониженной влажности и эластичности; пальцы рук и ног длинные, тонкие, продольная бороздчатая исчерченность; «лакированная» поверхность ногтей, слоистость и ломкость ногтевых пластин, тонкие, редкие волосы. Бледность слизистых оболочек; период сменного прикуса, постоянные зубы «шиповидной» формы. Девочка плохо переносит жаркое время года в связи с нарастанием сухости кожных покровов, сопровождающейся зудом.

При офтальмологическом обследовании диагностирован двусторонний центральный очаговый хориоретинит в рубцовой стадии, частичная атрофия

зрительных нервов обоих глаз. В психоневрологическом статусе отмечены смешанные специфические расстройства психологического развития, задержка психического развития, нарушение процесса формирования речи и письма (общее недоразвитие речи 3-го уровня, дизартрия, заикание легкой степени).

В клиническом анализе крови (забор крови через 7 дней после инъекции B_{12}) обнаружены анемия легкой степени тяжести (Hb 103 г/л, эр. $2,87 \times 10^{12}/л$, Ht 29,6%), гиперрегенераторная (Ret 19%), гиперхромная (MCH 35,9 пг), макроцитарная (MCV 103 фл), снижение уровня гаптоглобина (менее 0,08 г/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы (264 ЕД/л). Показатели сывороточного железа, трансферрина, ферритина, общего и непрямого билирубина без отклонений от нормы. Содержание фолиевой кислоты (17 нмоль/л) и витамина B_{12} (794 пмоль/л) в пределах нормы. Других изменений в биохимическом анализе крови, сдвига кислотно-основного состояния крови, снижения скорости клубочковой фильтрации, изменений в показателях гормонов щитовидной железы, кортизола, ренина, паратгормона не выявлено.

Глистных инвазий (аскаридоз, описторхоз, трихинеллез, эхинококкоз, токсокароз) не обнаружено. В общем анализе мочи определялась персистирующая протеинурия (суточная потеря белка 0,63 г/м² в сутки), глюкозурии не было. В общем анализе мочи максимальная протеинурия достигала 3,73 г/л, минимальная 0,3 г/л, суточная потеря белка 0,69 г/сут (0,63 г/м² в сутки). Посев мочи (трижды) отрицательный. Экскреция с мочой кальция 12 мг/сут, фосфатов 0,2 г/сут, оксалатов 9 мг/сут, уратов 0,1 мг/сут.

Проведенные исследования показали отсутствие антител к париетальным клеткам и фактору Касла и не подтвердили наличия аутоиммунного гастрита как причины дефицита витамина B_{12} . По данным аудиометрии нарушения слуха у пациентки не выявлено.

При проведении молекулярно-генетического исследования (прямое секвенирование по Сэнгеру) с учетом происхождения девочки генетический поиск был ограничен повторяющимися мутациями в гене *CUBN*, распространенными в Финляндии: p.Pro1297Leu, c.1230+1G>A и p.Gly613fs. Указанные мутации не выявлены.

Обсуждение и заключение

Нами представлено клиническое наблюдение редкого наследственного синдрома Имерслунд—Гресбека у девочки 8 лет. За полвека с момента первого описания зарегистрировано около 300 случаев, не у всех пациентов заболевание протекает с протеинурией и не всем проведено молекулярно-генетическое подтверждение [1–13]. Наблюдавшемуся нами ребенку диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных данных: сочетание протеинурии и B_{12} -дефицитной анемии, сроки появления которых соответствуют сведениям литературы [1, 8, 15]. Проводимая заме-

стительная терапия цианокобаламином привела к положительной динамике массоростовых параметров, улучшению показателей крови, уменьшению протеинурии, что отмечено в других работах [15, 16, 23]. На наличие протеинурии при синдроме Иммерслунд–Гресбека указано другими авторами [24–26].

По результатам обследования у пациентки не выявлено врожденной аномалии органов мочевой системы и нефротического синдрома. Мочевой синдром характеризовался персистирующей протеинурией. Показаний к проведению биопсии почки не выявлено. В литературе отсутствуют клинико-лабораторные данные, свидетельствующие об иммунокомплексном и аутоиммунном гломерулонефрите при синдроме Иммерслунд–Гресбека [1, 2, 5].

Согласно сведениям литературы, показатели железо-комплекса у пациентов указывают на отсутствие дефицита железа в крови и в тканевом депо. У нашей пациентки сниженный уровень гаптоглобина и повышенный показатель лактадегидрогеназы можно объяснить внутрисосудистым гемолизом макроци-

тов. У девочки были исключены глистная инвазия, атрофический гастрит, которые могли явиться причиной В₁₂-дефицитной анемии. Изменения ЦНС и зрительного анализатора, вероятно, обусловлены перенесенной внутриутробной токсоплазмозной инфекцией. Отсутствие распространенных в Финляндии мутаций p.Pro1297Leu, c.1230+1G>A и p.Gly613fs гена *CUBN* диктует необходимость продолжения молекулярно-генетического исследования и поиска других мутаций генов *CUBN* и *AMN*.

Сведения литературы и собственные данные свидетельствуют о необходимости наблюдения ребенка гематологом и нефрологом, проведения пожизненной терапии цианокобаламином. Прогноз для жизни благоприятный. При выявлении у детей протеинурии и макроцитарной гиперхромной анемии необходимо исключать синдром Иммерслунд–Гресбека, проводить определение содержания витамина В₁₂ в крови, молекулярно-генетическое исследование с анализом генов *CUBN* и *AMN*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Imerslund O.* Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr Scand* 1960; 1:1–115.
2. *Gräsbeck R., Gordin R., Kantero I. et al.* Selective vitamin B₁₂ malabsorption and proteinuria in young people. *Acta Med Scand* 1960; 167:289–296.
3. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. <http://mkb-10.com>. [International Classification of Diseases and Related Health Problems. <http://mkb-10.com>. (in Russ)]
4. OMIM; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=261100>
5. *Gräsbeck R.* Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B₁₂ malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 17. DOI: 10.1186/1750-1172-1-17.
6. *Del Baldo G., Marabini C., Albano V. et al.* Imerslund-Grasbeck Syndrome (selective B12 malabsorption): Think about it also in Down's syndrome! *Digestive and Liver Disease* 2016; 48 (4), 274. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.088>
7. *De Filippo G., Rendina D., Rocco V., Esposito T., Gianfrancesco F., Strazzullo P.* Imerslund-Gräsbeck syndrome in a 25-month-old Italian girl caused by a homozygous mutation in AMN. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 58. DOI: 10.1186/1824-7288-39-58.
8. *Storm T., Zeitz C., Cases O., Amsellem S., Verroust P.J., Madсен M. et al.* Detailed investigations of proximal tubular function in Imerslund-Gräsbeck syndrome. *BMC Med Genet* 2013; 14: 111. DOI: 10.1186/1471-2350-14-111.
9. *Beech C.M., Liyanarachchi S., Shah N.P., Sturm A.C., Sadiq M.F., de la Chapelle A., Tanner S.M.* Ancient founder mutation is responsible for Imerslund-Gräsbeck Syndrome among diverse ethnicities. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 74. DOI: 10.1186/1750-1172-6-74.
10. *Tanner S.M., Li Z., Bisson R., Acar C., Oner C., Oner R. et al.* Genetically heterogeneous selective intestinal malabsorption of vitamin B12: founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in Scandinavia and the Middle East. *Hum Mutat* 2004; 23(4): 327–333. DOI: 10.1002/humu.20014.
11. *Aminoff M., Carter J.E., Chadwick R.B., Johnson C., Gräsbeck R., Abdelaal M.A. et al.* Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia1. *Nat Genet* 1999; 21(3): 309–313. DOI: 10.1038/6831.
12. *Tanner S.M., Sturm A.C., Baack E.C., Liyanarachchi S., de la Chapelle A.* Inherited cobalamin malabsorption. Mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 56. DOI: 10.1186/1750-1172-7-56.
13. *Luder A.S., Tanner S.M., de la Chapelle A., Walter J.H.* Amnionless (AMN) mutations in Imerslund-Gräsbeck syndrome may be associated with disturbed vitamin B(12) transport into the CNS. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(3): 493–496. DOI: 10.1007/s10545-007-0760-2.
14. *Montgomery E., Sayer J.A., Baines L.A., Hynes A.M., Vega-Warner V., Johnson S., Goodship J.A., Otto E.A.* Novel compound heterozygous mutations in AMN cause Imerslund-Gräsbeck syndrome in two half-sisters: a case report. *BMC Med Genet* 2015; 16: 35. DOI:10.1186/s12881-015-0181-2.
15. *Broch H., Imerslund O., Monn E., Hovig T., Seip M.* Imerslund-Gräsbeck anemia. A long-term follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73(2): 248–253.
16. *Goudarzipour K., Zavvar N., Behnam B., Ahmadi M.A.* Imerslund-Grasbeck syndrome in a 5-year-old Iranian boy. *Indian J Nephrol* 2016; 26(6): 455–457. DOI: 10.4103/0971-4065.175984.
17. *Laxminarayana K.P.H., Yeshvanth S.K., Shetty J.K., Permi H.S., Rao C.* Unusual Cause of Childhood Anemia: Imerslund-Grasbeck Syndrome. *J Lab Physicians* 2011; 3(2): 113–115. DOI: 10.4103/0974-2727.86845.
18. *Krzemień G., Turczyn A., Szmigielska A., Roszkowska-Blaim M.* Vit. B₁₂ deficiency in children (Imerslund-Gräsbeck syndrome in two pairs of siblings). *Dev Period Med* 2015; 19(3 pt 2): 351–355.
19. *Gräsbeck R., Tanner S.M.* Juvenile selective vitamin B₁₂ malabsorption: 50 years after its description—10 years of genetic testing. *Pediatr Res* 2011; 70: 222–228. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182242124.
20. *Lin S.H., Sourial N.A., Lu K.C., Hsueh E.J.* Imerslund-Grasbeck syndrome in a Chinese family with distinct skin lesions refractory to vitamin B12. *J Clin Pathol* 1994; 47(10): 956–958.

21. Madhavan S., Vijayakumar M., Rajajee S., Nammalwar B.R. Imerslund-Grasbeck Syndrome: Association With Diabetes Mellitus. *Indian Pediatrics* 2009; 46: 251–253.
22. Gräsbeck R. Megaloblastic anaemia. *Hematology* 2005; 10: 227–228. DOI: 10.1080/10245330512331390384.
23. Сатаева М.С., Астапкевич Л.А., Рахимбекова Г.А., Ахматуллина С.К., Клодзинский А.А., Нefeldова Е.Д., Маслова Н.В. Синдром Имерслунд–Гресбека – второе из древнейших аутомно-рецессивных заболеваний человека. *Клиническая медицина Казахстана* 2013; 27(1): 79–81 [Sataeva M.S., Astapkevich L.A., Rakhimbekova G.A., Akhmatullina S.K., Klodzinskij A.A., Nefedova E.D., Maslova N.V. Syndrome Imerslund–Gresbek – is the second of the oldest autosomal recessive diseases. *Klinicheskaya meditsina Kazahstana* 2013; 27(1): 79–81. (in Russ)]
24. Nielsen R., Christensen E.I. Proteinuria and events beyond the slit. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 813–822. DOI: 10.1007/s00467-009-1381-9.
25. Настаушева Т.Л., Ситникова В.П., Швырев А.П., Стахурлова Л.И., Стеньшинская Е.В., Звягина Т.Г. и др. Протеинурия у детей и подростков: генез, диагностический алгоритм, принципы терапии. *Нефрология* 2011; 2: 70–76. [Nastausheva T. L., Sitnikova V.P., Shvyrev A.P., Stakhurlova L.I., Sten'shinskaya E.V., Zvyagina T.G. et al. Proteinuria in children and adolescents: aetiology, diagnostic algorithms, treatment principles. *Nefrologiya* 2011; 2: 70–76. (in Russ)]
26. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. Руководство для врачей. Спб: Питер, 2001; 384. (Papayan A.V., Zhukova L.Yu. Anemia in children. A guide for physicians. Spb: Piter, 2001; 384. (in Russ)]

Поступила 06.03.17

Received on 2017.03.06

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки статьи.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Математическая модель диагностики перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде

Л.В. Шалькевич¹, А.Н. Тырсин², Д.В. Остроушко³, О.В. Шалькевич³

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь;

²Уральский энергетический институт Уральского федеративного университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия;

³Государственное учреждение «РНПЦ "Мать и дитя"», Минск, Беларусь

Mathematical model of diagnostics of perinatal damage of the central nervous system in infants in the neonatal period

L.V. Shalkevich¹, A. N. Tyrsin², D.V. Ostroushko³, O.V. Shalkevich³

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

²Ural Federal University named after first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

³Mother and Child National Research Center, Minsk, Belarus

Рассматриваются вопросы актуальности и своевременности диагностики перинатальных нарушений ЦНС у новорожденных. Цель исследования: определить достоверное распознавание развития энцефалопатии новорожденных в возрасте первых 2 нед жизни по данным неврологического осмотра и нейросонографии с доплерометрией церебральных сосудов. Исследовались особенности неврологического статуса и данных нейросонографии с доплерометрией церебральных сосудов у 58 детей с перинатальной патологией нервной системы и у 23 здоровых детей неонатального периода. Проанализированы 10 признаков неврологического статуса и 10 параметров нейросонографии у каждого из новорожденных. По результатам полученных данных разработано прогностическое правило путем проведения дискриминантного анализа исследуемых признаков, позволяющее на первой неделе жизни диагностировать энцефалопатию новорожденного с чувствительностью и специфичностью 95%. Его применение способствует своевременному выявлению и началу терапии детей из группы риска по развитию грубой неврологической дисфункции и профилактике роста инвалидности среди детского населения.

Ключевые слова: перинатальное поражение центральной нервной системы, нейросонография, доплерометрия, прогностическое правило, профилактика инвалидности.

Для цитирования: Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Остроушко Д.В., Шалькевич О.В. Математическая модель диагностики перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 85–91. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–85–91

Questions of relevance and timeliness of diagnostics of perinatal disturbances of the central nervous system in newborns are considered in the article. Research objective was to determine the reliable recognition of the development of newborn encephalopathy at the age of the first two weeks of life according to neurological examination and neurosonography parameters with Doppler study of cerebral vessels. Features of the neurology status and data of ultrasonic examination of brain with Doppler study of cerebral vessels in 58 newborns with pathology of the nervous system and 23 healthy newborns are investigated. 10 signs of the neurological status and 10 parameters of ultrasonic examination are analyzed. By results of the obtained findings, prognostic rule is developed, governed by application of discriminant analysis of the studied signs, allowing to diagnose encephalopathy in newborn with sensitivity and specificity of 95% in the first week of life. Its application promotes timely identification and the beginning of therapy at infants from risk group of development of severe neurological dysfunction and preventing the growth of disability among infants.

Key words: perinatal damage of the central nervous system, ultrasonic examination of brain, Doppler study of cerebral vessels, prognostic rule, disability prevention.

For citation: Shalkevich L.V., Tyrsin A.N., Ostroushko D.V., Shalkevich O.V. Mathematical model of diagnostics of perinatal damage of the central nervous system in infants in the neonatal period. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(3): 85–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–85–91

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Шалькевич Леонид Валентинович — к.м.н., доц., зав. кафедрой детской неврологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

ORCID ID: 0000-0002-8099-8143

220053 Республика Беларусь, Минск, ул. Орловская, д. 66, корп. 1.

Тырсин Александр Николаевич — проф. кафедры прикладной математики Уральского энергетического института

620002 Россия, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Остроушко Дария Валерьевна — врач-педиатр Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя»

ORCID ID: 0000-0003-4981-2088

Шалькевич Ольга Викторовна — врач функциональной диагностики Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя»

220053 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Орловская, д. 66, корп. 4

В настоящий момент перед современной неврологией детского возраста стоит множество нерешенных задач, в частности ранняя диагностика энцефалопатии новорожденных (перинатального поражения ЦНС). Особенности функционирования их нервной системы определяют специфику оценки границ нормы, патологии и пограничных состояний, поскольку определенные клинические состояния (тремор, угнетение, мышечная скованность и др.) могут быть как проявлением физиологии, так и ранними маркерами развития заболевания [1]. Одним из базовых факторов корректной диагностики

состояния новорожденного ребенка является стандартизация условий ее проведения, позволяющая минимизировать возможные отклонения исследуемых признаков. Данные условия отражены в работах Н. Prechtl, D. Beintama [2] и Т. Brazelton [3]. Кроме этого, разработано множество шкал, позволяющих снизить субъективизм при проведении неврологического обследования: шкалы Т. Brazelton [3], Н. Prechtl [4] и Л. Dudowitz [5]. Определением понятий границ нормы и патологии занимался Г.Г. Шанько [6], который определил ранний неонатальный период как адаптационный, и незначительные отклонения в поведении новорожденного не рассматривались им как симптомы заболевания. А.Б. Пальчик и соавт. [7, 8] разработал, и положение о транзиторных физиологических изменениях (физиологических адаптационных состояниях), встречающихся почти у 50% здоровых новорожденных.

В контексте понятия болезни для новорожденных детей органические церебральные нарушения проявляются отсутствием нормальных ответных реакций и их положительной динамики при повторных исследованиях неврологического и соматического статуса, а также данных параклинических методов диагностики. Такие состояния объединены понятием «энцефалопатия новорожденного», в основе которого лежит недостаточное поступление кислорода к тканям мозга, а ведущим патогенетическим звеном служит нарушение церебральной микроциркуляции в антенатальном и интранатальном периодах. Тесная взаимосвязь между гипоксией и патологией мозгового кровотока составляет замкнутый порочный круг, приводящий к морфологическим изменениям тканей головного мозга, клинически проявляющимся отклонениями психоневрологического статуса.

Исходы энцефалопатии новорожденного могут быть как благоприятными, так и крайне неблагоприятными, проявляющимися стойкими двигательными нарушениями, объединенными понятием «детский церебральный паралич», что сопряжено с инвалидностью, ограничением трудовой деятельности лица, осуществляющего уход за ребенком, экономическими и социальными нагрузками. Раннее выявление новорожденных из группы риска по развитию энцефалопатии еще на этапе родильных домов представляет одну из приоритетных задач перинатальной неврологии. Ее решение возможно путем совместной оценки результатов клинических и параклинических методов, доступных медицинским учреждениям первичного звена. К таким простым и в то же время эффективным методам относится нейросонография (НСГ) с доплерометрией сосудов головного мозга, позволяющая проводить многократные динамические наблюдения за показателями гемодинамики у ребенка и совместно с оценкой клинической картины своевременное диагностирование начала развития неврологической патологии.

Цель исследования: определить достоверное распознавание развития энцефалопатии новорожденного (перинатального поражения ЦНС) в возрасте первых 2 нед жизни по данным неврологического осмотра и показателям НСГ с доплерометрией церебральных сосудов и в случае достаточной статистической достоверности формализовать процедуру распознавания с построением решающего правила.

Характеристика детей, материалы и методы исследования

В основную группу вошли 58 детей с энцефалопатией новорожденного: синдромом угнетения ЦНС (31 ребенок) и синдромом нервно-рефлекторной возбудимости (27 детей). Контрольную группу составили 23 здоровых новорожденных. Клиническое наблюдение за новорожденными детьми и описание их соматического статуса осуществлялось по общепринятым схемам, принятым в педиатрии. Комплексная оценка неврологических и поведенческих признаков выполнялась по стандартной методике трижды: на 7–8-е и 26–28-е сутки жизни, а также в трехмесячном возрасте. Исследование проводилось на пеленальном столике в спокойном состоянии ребенка через 1–1,5 ч. после кормления при естественном освещении и соблюдении температурного режима.

Нами предложена оценка неврологического статуса, включающая 10 признаков с балльной оценкой от 0 до 3 (табл. 1).

С целью определения размеров боковых желудочков мозга, а также характера изменения церебрального кровотока у детей основной и контрольных групп при каждом осмотре проводилась НСГ с доплерометрией сосудов головного мозга на аппарате Voluson 730Expert с секторным датчиком РА6-8. Исследование позволяло изучать изображения функционирующего мозга, а также микроциркуляцию церебральных сосудов с использованием импульсно-волновых дуплексных доплеровских систем путем визуализации сосуда, установления в его просвете контрольного объема и получения доплеровской кривой, отражающей кровоток в сосуде. Исследовался кровоток в передней мозговой артерии, базилярной артерии, а также в вене Галена. При количественной оценке кривых скоростей кровотока использовались следующие показатели доплеровской кривой:

V_s — максимальная систолическая скорость;

V_d — минимальная диастолическая скорость.

На основании полученных данных рассчитывался индекс резистентности (ИР), отражающий степень сопротивления току крови части сосудистого русла, лежащего дистальнее места исследования [9]. При этом высокий его показатель коррелирует с повышением резистентности сосудов головного мозга и снижением скоростей кровотока, низкий — со снижением резистентности и повышением скоростей кровотока.

Расчет проводился по следующей формуле:

$$IP = (V_s - V_d) / V_s.$$

На основании визуализации размеров желудочков с целью оптимизации расчета прогнозных показателей в динамике нами предложены два показателя, рассчитанные эмпирическим путем: индекс размера боковых желудочков № 1 (ширина S + ширина D) • (глубина S + глубина D)/100, и индекс размера боковых желудочков № 2 ((ширина S • глубина S) + (ширина D • глубина D)) / (глубина S + глубина D), где S и D – передние рога левого и правого боковых желудочков, измеренные в коронарной плоскости.

Результаты

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы Statistica 6.1. Каждому показателю неврологического статуса, а также данным доплерометрии было присвоено обозначение X с определенным числом (табл. 2).

Мы исследовали возможность достоверного распознавания детей с энцефалопатией новорожденного с синдромом угнетения ЦНС ($Z_0 = 0$) и синдромом нервно-рефлекторной возбудимости ($Z_0 = 1$), а также здоровых новорожденных ($Z_0 = 2$). При этом дети с энцефалопатией новорожденного были объединены в одну статистическую группу. Решение поставленной задачи состояло в попытке различить между собой группы пациентов с энцефалопатией новорожденного ($Z_0 = 3$) и группы здоровых детей ($Z_0 = 2$) путем многомерной классификации (распознавания) двух групп (кластеров) по показателям $X_1 - X_{20}$.

Суть решения состояла в нахождении такой совокупности показателей из исходного множества ($X_1, X_2, \dots, X_{19}, X_{20}$), которая позволила статистически достоверно распознать различия в этих двух группах.

Данная задача решалась с помощью дискриминантного анализа в программе Statistica 6.1. Использовалась нисходящая пошаговая процедура сокращения статистически незначимых признаков. Статистическая значимость (достоверность) результата оценивалась на основе вычисляемой на каждом шаге F -статистике построенной модели и по p -уровням каждого из признаков модели.

При помощи дискриминантного анализа выявили информативные признаки $X_4, X_5, X_9, X_{10}, X_{19}$. В табл. 3 представлены результаты анализа данных. Здесь использованы признаки, p -уровень которых оказался меньше 0,065. Это означает, что их статистическая достоверность выше 0,935. Следует отметить, что достоверность от 0,935 до 0,95 оказалась только у двух признаков: X_4, X_{19} . У остальных шести показателей статистическая достоверность оказалась выше 0,95. Критическое значение F -статистики для уровня значимости $\alpha = 0,05$ равно 2,337. Расчетное значение $F_{\text{расч}}(5,75) = 44,729$ значительно превышает критическое значение, что свидетельствует о статистической достоверности распознавания обучающей выборки с достоверностью выше 0,95. Согласно табл. 3, распознавание двух групп ($Z_0 = 3$) и ($Z_0 = 2$) выполнено успешно, расчетное значение F -статистики статистически значимо.

После получения вышеописанных данных произведено построение решающего правила, построенное по обучающему множеству X_0 , которое образуют па-

Таблица 1. Балльная оценка неврологических признаков у новорожденных основной и контрольной групп

Table 1. Numerical evaluation of neurologic signs in newborns of basic and control groups

Признак	Балльная оценка
Сенсорные реакции	Отсутствие реакции на осмотр – 0 баллов, снижение реакции на осмотр – 1 балл, нормальная реакция на осмотр – 2 балла, повышенная возбудимость при осмотре – 3 балла
Мышечный тонус	Снижен – 0 баллов, неустойчивый – 1 балл, слегка повышен – 2 балла, спастика – 3 балла
Рефлекс Моро	Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла
Рефлекс опоры	Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла
Рефлекс Галанта	Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла
Тракция	Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла
Лабиринтно-тонический рефлекс	Нет – 0 баллов, тоническое разгибание мышц шеи с приподниманием головы – 1 балл, тоническое разгибание мышц шеи с приподниманием головы и верхнего плечевого пояса – 2 балла, тоническое разгибание мышц шеи с приподниманием головы и верхнего плечевого пояса, руки расположены вдоль туловища – 3 балла
Лабиринтно-установочный рефлекс	Нет – 0 баллов, да/нет – 1 балл, да – 2 балла
Сухожильно-периостальные рефлексы	Низкие – 0 баллов, физиологические – 1 балл, высокие – 2 балла, клонусы – 3 балла
Патологические движения	Нет – 0 баллов, тремор подбородка – 1 балл, тремор подбородка и конечностей – 2 балла

пациенты с известными диагнозами, и предназначенное для классификации состояний новых пациентов. При этом в многомерном пространстве признаков построили разделяющую поверхность и воспользовались логистической регрессией. При расчете коэффициентов модели логистической регрессии в программе Statistica 6.1 использован алгоритм «Quasi-Newton», реализующий известный метод

Ньютона–Рафсона численной минимизации второго порядка [10]. Практика расчета логистической регрессии показала наибольшую вычислительную устойчивость и достоверность полученных результатов с помощью алгоритма «Quasi-Newton» по сравнению с другими алгоритмами.

Учитывая существенные признаки, полученные ранее с помощью дискриминантного анализа,

Таблица 2. Условное обозначение данных неврологического статуса и НСГ с доплерометрией церебральных сосудов

Table 2. Symbolic notation of neurological status data and ultrasound examination of brain with Doppler study of cerebral vessels

Признак	Условное обозначение
Мышечный тонус	X1
Рефлекс Моро	X2
Рефлекс опоры	X3
Рефлекс Галанта	X4
Проба на тракцию	X5
Лабиринтно-тонический рефлекс	X6
Лабиринтно-установочный рефлекс	X7
Сухожильно-периостальные рефлекссы	X8
Патологические движения	X9
Сенсорные реакции	X10
Индекс размера боковых желудочков №1 (ширина S + ширина D) • (глубина S + глубина D)/100	X11
Индекс размера боковых желудочков №2 [(ширина S • глубина S) + (ширина D • глубина D)] / (глубина S + глубина D)	X12
Субарахноидальное пространство, мм	X13
Вена Галена, см/с	X14
ПМА, см/с: V_s	X15
V_d	X16
ИР	X17
АБ, см/с: V_s	X18
V_d см/с	X19
ИР см/с	X20

Примечание. ПМА — передняя мозговая артерия; АБ — базилярная артерия; ИР — индекс резистентности; V_s — максимальная систолическая скорость; V_d — минимальная диастолическая скорость.

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа для группы пациентов с энцефалопатией новорожденного ($Z0 = 3$) и группы здоровых детей ($Z0 = 2$), лямбда Уилкса $l = 0,251$, F -статистика $F(5,75) = 44,729$

Table 3. Discriminant analysis result for group of patients with infant encephalopathy ($Z0 = 3$) and group of healthy children ($Z0 = 2$), Wilks' lambda $l = 0,251$, F-statistics $F(5,75) = 44,729$

Признак ($n=81$)	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,75)	p-level	Toler	1-Toler (R-Sqr.)
X4	0,263433	0,953315	3,67283	0,059116	0,879515	0,120485
X5	0,347842	0,721978	28,88121	0,000001	0,872337	0,127663
X9	0,306907	0,818276	16,65612	0,000111	0,908714	0,091286
X10	0,444993	0,564357	57,89466	0,000000	0,885634	0,114366
X19	0,262898	0,955254	3,51317	0,064777	0,975334	0,024666

рассчитываем интегративный прогностический индекс (ИПИ) по формуле:

$$Z = b_0 + b_4 X_4 + b_5 X_5 + b_9 X_9 + b_{10} X_{10} + b_{19} X_{19}, \quad (1)$$

где коэффициенты b_j приведены в табл. 4.

Таблица 4. Коэффициенты прогностического правила
Table 4. Prognostic rule ratio

Коэффициент	Значение
b_0	-50,0389
b_4	-0,167013
b_5	9
b_9	-5,35120
b_{10}	23,89875
b_{19}	1

Если рассчитанный по прогностическому правилу (1) результат будет меньше нуля, то у ребенка прогнозируется наличие заболевания с вероятностью

$$P_0 = \frac{e^{-Z}}{1 + e^{-Z}} \quad (2).$$

Если рассчитанный по прогностическому правилу (1) результат будет больше нуля, то у ребенка прогнозируется отсутствие заболевания с вероятностью

$$P_1 = \frac{1}{1 + e^{-Z}} \quad (3).$$

Очевидно, что $P_0 + P_1 = 1$.

В табл. 5 в целом для всей серии (81 ребенок) приведены результаты классификации выборки больных и здоровых детей с помощью прогностического правила (1).

Согласно табл. 5, наблюдается только одно несоответствие с исходными данными: пациент № 37 из группы с энцефалопатией новорожденных распознан как здоровый с вероятностью 0,6326, ребенок № 69 из группы «здоровые» отнесен к таковым с вероятностью 0,6326. Данные несоответствия можно объяснить следующим: при дальнейшем наблюдении за новорожденным у него диагностирована врожденная пневмония и признаки угнетения нервной системы представляли собой проявлениями текущего инфекционного процесса.

Укажем также на ребенка № 69, который в неонатальном периоде не имел неврологических нарушений, однако вероятность того, что он отнесен к группе здоровых, равна 0,6326 (незначительно превышает пороговый уровень 0,5). При наблюдении ребенка в трехмесячном возрасте выявлено отклонение неврологического статуса в виде повышения мышечного тонуса, выраженного тремора подбородка, что потребовало проведения курса лечения.

Можно также отметить ребенка № 70 из группы «здоровые», который отнесен к здоровым с вероятностью 0,7599. При осмотре предположительно здорового ребенка были выявлены признаки врожденной колобомы, что впоследствии также подтверждено заключением окулиста. Заболевание является генетически обусловленным, у ребенка имелись признаки отклонения, в том числе и неврологического характера.

Ниже предлагаем описание клинических случаев новорожденных акушерских наблюдательных отделений родильных домов, к которым применялось разработанное прогностическое правило для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

Ребенок А. (№ 68) 2015 г. рождения, родился от второй беременности вторых родов. Беременность протекала на фоне анемии у матери в III триместре. Ребенок родился в срок 39 нед: масса тела 3200 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8/8. При исследовании неврологического статуса в родильном доме на 7-е сутки жизни выявлены признаки невыраженного угнетения ЦНС, проведена НСГ с доплерометрией сосудов головного мозга. Применено прогностическое правило, которое выявило ИПИ

$$Z_{68} = -50,0389 - 0,167013 \cdot 1 + 9 \cdot 2 - 5,3512 \cdot 0 + 23,89875 \cdot 1 + 1 \cdot 16 = 7,52581 > 0.$$

Следовательно, наблюдение № 68 отнесено к классу здоровых новорожденных ($Z_0 = 2$) с вероятностью

$$P_1(Z_{68}) = \frac{1}{1 + e^{-7,52581}} = \frac{1}{1 + 0,000539} = 0,999461$$

Ребенок отнесен к «здоровым» с вероятностью 0,999461 и выписан домой. При дальнейшем наблюдении в 27 дней жизни и в трехмесячном возрасте нервно-психическое развитие соответствовало возрасту.

Ребенок В. (№36) 2015 г. рождения, родился от первой беременности первых родов. Беременность протекала на фоне кандидозного кольпита у матери и угрозы преждевременных родов в III триместре. Ребенок родился в срок – 38 нед: масса тела 3000 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 8/8. При исследовании неврологического статуса в родильном доме на 7-е сутки жизни выявлены признаки легкого возбуждения ЦНС, проведена НСГ с доплерометрией сосудов головного мозга.

Применено прогностическое правило, которое выявило ИПИ

$$Z_{36} = -50,0389 - 0,167013 \cdot 0 + 9 \cdot 2 - 5,3512 \cdot 2 + 23,89875 \cdot 1 + 1 \cdot 12 = -6,90401 < 0.$$

Следовательно, наблюдение № 36 отнесено к классу больных новорожденных ($Z_0 = 3$) с вероятностью

$$P_0(Z_{36}) = \frac{e^{6,90401}}{1 + e^{6,90401}} = \frac{996,2585}{1 + 996,2585} = 0,998997.$$

Таблица 5. Результаты классификации выборки больных и здоровых детей с помощью прогностического правила
 Table 5. Classification results of selecting sick and healthy children using prognostic rule

№	Observed	Predicted	№	Observed	Predicted	№	Observed	Predicted
1	0	0	28	0	0	55	0	0
2	0	0	29	0	0,000008	56	0	0,000001
3	0	0,050181	30	0	0,000026	57	0	0
4	0	0,311042	31	0	0,001269	58	0	0
5	0	0	32	0	0,000004	59	1	1
6	0	0	33	0	0,000001	60	1	1
7	0	0	34	0	0	61	1	0,999989
8	0	0	35	0	0	62	1	0,999996
9	0	0	36	0	0,001003	63	1	1
10	0	0	37	0	0,632638	64	1	0,999909
11	0	0	38	0	0,000068	65	1	0,999998
12	0	0	39	0	0	66	1	1
13	0	0	40	0	0	67	1	1
14	0	0,005918	41	0	0,000004	68	1	0,999461
15	0	0	42	0	0,000495	69	1	0,632638
16	0	0,000007	43	0	0,000001	70	1	0,759869
17	0	0	44	0	0	71	1	0,999759
18	0	0,000001	45	0	0	72	1	1
19	0	0	46	0	0	73	1	0,820119
20	0	0	47	0	0,000003	74	1	1
21	0	0,005918	48	0	0	75	1	1
22	0	0,000001	49	0	0	76	1	0,923492
23	0	0	50	0	0,000027	77	1	1
24	0	0,000003	51	0	0	78	1	1
25	0	0,000007	52	0	0,000001	79	1	1
26	0	0,015047	53	0	0	80	1	1
27	0	0	54	0	0	81	1	1

Примечание. № — порядковый номер ребенка в общей выборке; Observed — принадлежность наблюдений к одной из групп: 0 — группа с энцефалопатией новорожденного ($Z_0 = 3$), 1 — группа здоровых новорожденных ($Z_0 = 2$); Predicted — вычисляемая по формуле (3) вероятность P_1 отнесения наблюдения (ребенка) к группе «здоровые» ($Z_0 = 2$). При $P_1 > 0,5$, ребенок будет классифицирован как здоровый с вероятностью P_1 ; при $P_1 < 0,5$, ребенок будет классифицирован как больной с вероятностью $P_0 = 1 - P_1$.

Ребенок с вероятностью 0,998997 отнесен к группе больных и госпитализирован в неврологическое отделение, где впоследствии был подтвержден диагноз энцефалопатии новорожденного.

Выводы

1. Сочетание совокупности признаков клинической картины и данных доплерометрии церебральных сосудов позволяет достоверно судить о начале развития патологического процесса еще

на первых неделях жизни ребенка, благодаря проведению дискриминантного анализа исследуемых признаков и расчету интегративного прогностического индекса.

2. Применение рассчитанного решающего правила при работе с новорожденными поможет врачам первичного звена определить наличие энцефалопатии новорожденного и своевременно организовать перевод пациента в специализированный стационар для проведения лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шанько Г.Г., Ивашина Е.Н., Шалькевич Л.В. Посиндромная медикаментозная терапия гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных. Медицина 2005; 2: 61–63. [Shanko G.G., Ivashina Y.N., Shalkevich L.V. Medicinal therapy of different hypoxic-ischemic encephalopathy syndromes in newborns. Meditsina 2005; 2: 61–63. (in Belarus)]
2. Prechtl H.F.R. и Beintama D.J. The neurological examination of the full-term newborn infant. Clinics in developmental medicine 1964; 12: 74–276.
3. Brazelton T.B. Neonatal Behavioral Assessment Scale. London: Mac Keith Press, 2011; 125.
4. Prechtl H.F.R. The behavioral states of the newborn (a review). Brain Res 1974; 76: 185–212.
5. Dudowitz L.M.S. Clinical assessment of the infant nervous system. Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery, Edinburgh 1988; 42–58.
6. Улезко Е.А., Шанько Г.Г., Недзьведь М.К. Энцефалопатия новорожденного и родовая черепно-мозговая травма. Минск: Харвест 2009; 34–47. [Ulezko E.A., Shanko G.G., Nedzved' M.K. Encephalopathy of the newborn and perinatal craniocerebral damage. Minsk: Chrvest 2009; 34–47. (in Belarus)]
7. Пальчик Б.А., Шабалов Н.П., Шумилина А.П. Современные представления о перинатальной энцефалопатии. Рос педиатр журн 2001; 1: 31–35. [Palchik B.A., Shabalov N.P., Shumilina A.P. Modern ideas of perinatal encephalopathy. Russ Pediatr J 2001; 1: 31–35. (in Russ)]
8. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Москва: МЕДпресс-информ 2013; 12–17. [Palchik B.A., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Moscow: MEDpress-inform 2013; 12–17. (in Russ)]
9. Зубарева Е.А., Лобанова Л.В. Оценка артериального кровотока в остром периоде перинатальных поражений головного мозга: диагностическое и прогностическое значение метода. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2002; 3: 41–49. [Zubareva E.A., Lobanova L.V. Assessment of arterial blood flow in the acute period of perinatal brain lesions: diagnostic and prognostic value of the method. Ultrasound and functional diagnostics 2002; (3): 41–49. (in Russ)]
10. Пантелеев А.В., Летова Т.А. Методы оптимизации в примерах и задачах. М: Высшая школа 2008; 544. [Panteleev A.V., Letova T.A. Optimization methods in examples and tasks. Moscow: Vysshaja shkola 2008; 544. (in Russ)]

Поступила 15.03.17

Received on 2017.03.15

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Нейрофизиологические показатели в диагностике рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита у детей

В.Б. Войтенков¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}, Г.П. Иванова¹, В.Н. Команцев¹, А.В. Климкин¹

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

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Neurophysiology parameters in diagnostics of multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in children

V.B. Voitenkov¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, E.Yu. Skripchenko^{1,2}, G.P. Ivanova¹, V.N. Komantsev¹, A.V. Klimkin¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency, Russia, St.Petersburg

²St.Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St.Petersburg

Целью исследования явилась оценка значения нейрофизиологических методов в диагностике состояния зрительных, соматосенсорных и моторных путей при рассеянном склерозе и остром диссеминированном энцефаломиелите у детей. Материал и методы. Обследованы 23 ребенка с дебютом рассеянного склероза, 16 детей с дебютом острого диссеминированного энцефаломиелита и 20 неврологически здоровых детей группы сравнения. У всех детей проведено неврологическое обследование, МРТ головного мозга, исследование ликвора (изоэлектрофокусирование на олигоклональные полосы IgG), транскраниальная магнитная стимуляция, исследование зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов.

Результаты. У пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с неврологически здоровыми и пациентами с острым диссеминированным энцефаломиелитом зарегистрированы достоверные нейрофизиологические различия: повышена асимметрия проведения по моторным путям на спинальном уровне, замедлено проведение по соматосенсорным путям на спинальном уровне и понижена функциональная активность нейронов соматосенсорной коры. По данным зрительных вызванных потенциалов, более чем в половине случаев имелось увеличение латентности пика P100. При рассеянном склерозе в 54% случаев наблюдалось достоверное нарушение проведения по зрительным путям. Нейрофизиологические изменения в 58% случаев носили демиелинизирующий характер, нарушения аксонального типа встречались в 37% случаев.

Выводы. Нейрофизиологические методы диагностики, такие как транскраниальная магнитная стимуляция, зрительные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы, высокоинформативны для дифференциальной диагностики рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита.

Ключевые слова: дети, рассеянный склероз, острый диссеминированный энцефаломиелит, транскраниальная магнитная стимуляция, соматосенсорные вызванные потенциалы, зрительные вызванные потенциалы.

Для цитирования: Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Климкин А.В. Нейрофизиологические показатели в диагностике рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 92–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-92-98

Our research objective was to evaluate the importance of neurophysiological methods in diagnosing the state of visual, somatosensory and motor pathways condition in the early stages of multiple sclerosis (MS) and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children. Materials and methods. Twenty-four children with a debut of multiple sclerosis, 15 children with debut of acute disseminated encephalomyelitis and 20 neurologically healthy children of the comparison group were examined. All patients were evaluated by neurologist, brain MRI and CSF analysis (isoelectrofocusing to oligoclonal IgG, oligoclonal bands test), visual evoked potentials (VEP), transcranial magnetic stimulation (TMS) and somatosensory evoked potentials (SSEP).

Results. In children with MS asymmetry of the conduction along the motor pathways on the spinal level was higher than in patients with ADEM and controls, functional state of somatosensory cortex neurons was lower and conduction along somatosensory pathways on the spinal level was slower — all differences significant. According to the visual evoked potentials, in more than half of the cases, there was an increase in the latency of the P100 peak. Also in MS group there was a significant disruption of the visual pathway in 54% of the cases. Neurophysiological changes in 58% of cases were demyelinating, and violations of the axonal type occurred in 37% of cases.

Conclusions. Neurophysiological diagnostic methods such as transcranial magnetic stimulation, visual evoked potentials, somatosensory evoked potentials are highly informative for the differential diagnosis of multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. More pronounced spinal lesions in early stages of MS than in ADEM in children may be the cause of the neurophysiologic differences, and prevalence of the sensory system involvement at this stage may be the reason behind more extended SSEP abnormalities comparing with TMS. VEP changes may reflect primary demyelinating course of the disease on the early stages of MS. VEP, SSEP and TMS may be recommended as standard way of evaluation and diagnostic of ADEM and MS in children.

Key words: children, multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, transcranial magnetic stimulation, somatosensory evoked potentials, visual evoked potentials.

For citation: Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Klimkin A.V. Neurophysiology parameters in diagnostic of multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(3): 92–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-92-98

В последние годы в 2 раза возросла частота органического поражения ЦНС у детей, связанного как с воспалительными, так и с гипоксически-ишемическими процессами, следствием которых является демиелинизация и/или дегенерация нервных волокон [1, 2]. Энцефалиты, острые диссеминированные энцефаломиелиты и рассеянный склероз являются наиболее частыми заболеваниями ЦНС у детей [3]. Тяжесть поражения нервной системы, быстрота развития заболевания, высокая летальность (4–30%) и частота инвалидизации у детей обуславливают актуальность изучения этих заболеваний. Наличие общих причинно-значимых факторов, ряда универсальных патогенетических механизмов, схожесть клинических проявлений в дебюте заболевания, отсутствие абсолютных диагностически значимых критериев обуславливают необходимость своевременной дифференциальной диагностики для выбора тактики ведения, что определяет исход заболевания [1–3].

Для комплексной нейрофизиологической оценки состояния нервной системы у детей целесообразно селективное исследование основных проводящих систем, чаще всего поражающихся при рассеянном склерозе и острых диссеминированных энцефаломиелитах: зрительной, соматосенсорной и двигательной. Нарушение зрения считается одним из частых симптомов дебюта рассеянного склероза [4]. Стандартным методом оценки проведения по зрительным путям является исследование зрительных вызванных потенциалов. У взрослых с рассеянным склерозом в 88% случаев среди имевших в анамнезе ретробульбарный неврит и в 19% случаев среди не имевших его по данным зрительных вызванных потенциалов выявляются изменения, характерные для субклинического поражения зрительных путей [5]. Изменения латентности основного пика P100 могут регистрироваться в течение ряда лет даже в случае полного разрешения ретробульбарного неврита [6, 7].

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Войтенков Владислав Борисович — к.м.н., зав. отделением функциональных методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России vlad203@inbox.ru

Скрипченко Наталья Викторовна ORCID— д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, зам. директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России orcid.org/0000-0001-8927-3176

Иванова Галина Петровна — д.м.н., вед. научный сотрудник — руководитель отдела интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России

Команцев Владимир Николаевич — д.м.н., рук. отдела функциональной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России

Климкин Андрей Васильевич — к.м.н., мл. научн. сотр. отдела функциональной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России

197022 СПб, ул. профессора Попова, д.9.

Скрипченко Елена Юрьевна — доц. кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Для оценки состояния проводников моторной и соматосенсорной систем применяются методы соматосенсорных вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции [8]. В литературе сведения о применении указанных методов у детей с рассеянным склерозом и острым диссеминированным энцефаломиелитом в дебюте заболевания единичны [9, 10]. Известно, что у пациентов детского возраста с хроническим течением лейкоэнцефалитов по сравнению с острым течением отмечалось достоверное увеличение времени центрального сенсорного проведения на спинальном уровне и снижение корковых амплитуд [3]. Опыт авторов статьи позволяет полагать, что с помощью соматосенсорных вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции возможно выявление различий между характером течения и распространенностью патологического процесса при воспалительном поражении ЦНС, а также уточнение характера патологического процесса, преимущественно демиелинизирующего или аксонального поражения проводящих путей в его дебюте [3]. Однако до настоящего времени не определена роль нейрофизиологических методов в дифференциальной диагностике энцефалита, острого диссеминированного энцефаломиелита и рассеянного склероза у детей, что и явилось предметом исследования в настоящей работе.

Цель работы: исследование состояния зрительных, соматосенсорных и моторных путей при остром диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей с помощью нейрофизиологических методов, таких как зрительные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция.

Характеристика детей и методы исследования

В ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за период 2009–2016 гг. обследованы 59 детей: 39 пациентов (19 девочек и 20 мальчиков, средний возраст 14 лет) с демиелинизирующими заболеваниями (23 — с острым диссеминированным энцефаломиелитом и 16 — с рассеянным склерозом). 20 детей группы сравнения (11 девочек, 9 мальчиков, средний возраст 13 лет), не имели признаков вовлечения центральной либо периферической нервной системы. Всем пациентам проводился неврологический мониторинг, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, исследование ликвора (изоэлектрофокусирование на олигоклональные полосы IgG). Критериями включения были наличие множественных очагов на МР-томограмме, положительные анализы ликвора и возраст на момент обследования моложе 18 лет. Критериями исключения явились отрицательные результаты МРТ, анализа ликвора и возраст на момент обследования старше 18 лет.

У всех пациентов проводился дифференциальный диагноз между дебютом острого диссеминированного

энцефаломиелита и рассеянного склероза: за всеми пациентами, входившими в исследование, осуществлялось динамическое наблюдение в течение 2–3 лет с использованием клинического, лабораторного и нейрорадиологического мониторинга. Для постановки диагноза рассеянного склероза использовались международные критерии McDonald, 2005/2010 [11].

В клинической картине у детей с диагнозом острого диссеминированного энцефаломиелита в 24% случаев имели место судороги, нарушение чувствительности церебрального генеза — в 57%, спинального — в 11%, мозжечковые расстройства — в 85%, пирамидные нарушения церебрального генеза — в 87%, спинального — в 22%, ретробульбарный неврит — в 13%, глазодвигательные симптомы (III, IV, VI пары черепных нервов) — в 22%, тогда как при рассеянном склерозе указанная симптоматика наблюдалась в 0,93, 40, 88, 90, 38, 40, 43% случаев соответственно. Среди детей с диагнозом острого диссеминированного энцефаломиелита по шкале EDSS легкая степень инвалидизации (EDSS до 2,5 балла включительно) имела место у 25%, средняя степень (EDSS 3–5,5 балла) — у 45% тяжелая степень (EDSS 6,0 баллов и более) — у 30%. Среди детей с рассеянным склерозом по шкале EDSS легкая степень инвалидизации была у 36%, средняя степень выявлялась у 52%, тяжелая степень — у 12%.

Транскраниальная магнитная стимуляция проводилась согласно общепринятым стандартным процедурам [12]. Использовался транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МСД, стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре и миограф Нейро-МВП 4 (фирма «Нейрософт», Россия). Регистрировались вызванные моторные ответы с рук (*m. abductor pollicis brevis*) и ног (*m. abductor hallucis*), их порог, латентность, амплитуда и форма, рассчитывалось время центрального моторного проведения, асимметрия этого показателя между сторонами при исследовании с рук и ног. Исследование коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов проводилось при стимуляции срединного нерва на уровне запястья (*c n. medianus*) и большеберцового нерва (*n. tibialis*) на уровне медиальной лодыжки.

Учитывались потенциалы N13, N20, N22, P37, межпиковый интервал N13–N20 и N22–P37, отражающий время центрального сенсорного проведения. Исследование зрительных вызванных потенциалов проводилось на шахматный паттерн по стандартной методике [13]. Известно, что паттерн размером больше 30° активизирует магноцеллюлярный путь, в то время как паттерн меньшего размера вызывает активацию парвоцеллюлярного пути [14]. Для активизации обоих путей применялся шахматный паттерн среднего размера. Оценивались амплитуда и латентность основного пика P100 при стимуляции сначала левого, затем правого глаза. При получении результатов рассчитывалась разница амплитуд и латентностей P100 между сторонами. Всего в группе детей с рассеянным склерозом обследовано 48 глаз, в группе сравнения — 54 глаза.

Статистический анализ и обработка полученных данных проводились с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, 22 версия. Уровень значимости был принят $p < 0,05$. По каждой группе просчитывались среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, достоверность различия между группами непараметрическим U-критерием Манна–Уитни. Полученные результаты сравнивались между группами. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica для Windows. Для оценки демографических показателей групп использовались описательные статистические методики. Т-критерий Стьюдента применялся для нормально распределенных параметров, в случае неправильного распределения применялся тест Манна–Уитни. Величина $p < 0,05$ расценивалась как статистически достоверная.

Результаты и обсуждение

Полученные показатели времени центрального сенсорного проведения и амплитуды корковых пиков соматосенсорных вызванных потенциалов приведены в табл. 1. Выявлено, что между детьми с рассеянным склерозом и из группы сравнения наблюдались достоверные различия ($p < 0,01$) по времени центрального сенсорного проведения *n. tibialis*, а также амплитудам

Таблица 1. Показатели проведения по путям соматосенсорной чувствительности у пациентов с рассеянным склерозом, острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОДЭМ) и у детей группы сравнения

Table 1. Conduction along the somatosensory pathways in children with multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis and controls

Группа	N13–N20, мс		N22–P37, мс		N20–P25, мкВ		P37–N45, мкВ	
	справа	слева	справа	слева	слева	справа	справа	слева
Контроль	5,4±0,5	5,6±0,6	16,01±2,3	16,9±2,1	6,62±2,7	6,1±2,4	4,2±1,67	5,1±2,1
Рассеянный склероз	6,7±1,44	7,39±2,2	21,41±4,19*,#	20,21±3,93*,#	3,05±1,82*,#	3,24±2,20*,#	1,85±1,75*,#	1,79±0,98*,#
ОДЭМ	5,68±0,49	5,83±1,4	16,32±3,9	16,29±3,4	4,96±2,81	5,98±2,9	3,98±2,1	5,42±1,83

Примечание. Различие достоверно ($p < 0,01$) по сравнению: * — с группой контроля; # — с группой острого диссеминированного энцефаломиелита.

корковых пиков соматосенсорных вызванных потенциалов n. tibialis и n. medianus. Полученные различия показателей у пациентов с острым диссеминированным энцефаломиелитом и детей группы сравнения не достигали степени достоверности.

По показателям амплитуды вызванного моторного ответа и по проведению по моторным путям достоверных различий между группами с рассеянным склерозом, острым диссеминированным энцефаломиелитом и группой сравнения не зарегистрировано (табл. 2, 3).

В ходе исследования (табл. 4) выявлено, что между группами рассеянного склероза и группой сравнения наблюдались достоверные различия по показателю асимметрии времени центрального моторного проведения. У детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом отличие показателей от группы сравнения недостоверно. Полученные результаты исследования зрительных путей представлены в табл. 5.

В отличие от работы А.Л. Куренкова и соавт. (2001) [10] в нашей группе пациентов с рассеянным склерозом не было выявлено достоверных отличий по времени центрального моторного проведения от группы сравнения. В отличие от цитируемой работы (где этот показатель составлял 23,55 мс), время центрального моторного проведения с m.abductor hallucis в нашей группе составляло 16,95–18,2 мс. Возможно, это связано с большей продолжительностью заболевания в цитируемой работе в отличие от нашей группы, все исследования в которой проводились в дебюте рассеянного склероза.

Достоверных различий по разнице амплитуд зрительных вызванных потенциалов между сторонами у обследованных нами детей группы сравнения и группы рассеянного склероза выявлено не было, в то время как разница латентностей различалась достоверно ($p < 0,05$). Данные зрительных вызванных потенциалов у пациентов с рассеянным склерозом и острым диссеминированным энцефаломиелитом достоверно друг от друга не отличались ни по одному из исследованных показателей; в дальнейшем рассматриваются только показатели у пациентов с установленным впоследствии диагнозом рассеянного склероза. Отмечено, что в дебюте обоих заболеваний пациенты с рассеянным склерозом имеют достоверно более медленное проведение на спинальном участке путей соматосенсорной чувствительности и достоверно меньшую функциональную активность нейронов соматосенсорной коры, а также достоверно более выраженную асимметрию проведения по моторным путям на спинальном уровне. Эти признаки более выраженной дисфункции проведения по спинальным путям у пациентов с дебютом рассеянного склероза могут обуславливать клинические аспекты течения двух заболеваний. Несмотря на имеющиеся описания тяжелого поражения спинного мозга в дебюте острого диссеминированного энцефаломиелита [15], чаще подобная локализация наблюдается в начале развития рассеянного склероза [16]. По данным нейровизуализации, спинальные очаги регистрируются у 60% детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом [17] и у 70–90% – с рассеянным склерозом [18, 19]. У пациентов с продолжительно-

Таблица 2. Показатели проведения по моторным путям (в мс) у пациентов с рассеянным склерозом, острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОДЭМ) и у детей группы сравнения

Table 2. Conduction along the motor pathways in children with multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis and controls

Группа	Латентность ВМОк АРВ		Латентность ВМОс АРВ		Латентность ВМОк АН		Латентность ВМОс АН	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Контроль	21,37±1,85	21,71±1,38	11,22±0,67	11,24±0,72	36,73±3,39	36,86±3,36	20,01±1,81	20,21±0,91
Рассеянный склероз	21,17±3,24	20,88±2,47	11,31±0,87	11,28±1,01	42,04±4,81	42,07±5,01	21,7±2,61	21,75±2,5
ОДЭМ	20,31±1,19	20,46±2,12	11,19±0,96	11,09±1,04	40,25±2,39	39,6±2,94	22,06±2,31	22,88±2,1

Примечание. Здесь и в табл. 3: ВМОк – вызванный моторный ответ корковый; ВМОс – вызванный моторный ответ сегментарный; АРВ – abductor pollicis brevis (с рук); АН – abductor hallucis (с ног).

Таблица 3. Показатели активности нейронов моторной коры, шейного и поясничного утолщений спинного мозга (в мВ) у пациентов с рассеянным склерозом, острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОДЭМ) и у группы сравнения

Table 3. Activity parameters for the neurons of motor cortex, cervical and lumbar parts of the spinal cord in children with multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis and controls

Группа	Амплитуда ВМОк АРВ		Амплитуда ВМОс АРВ		Амплитуда ВМОк АН		Амплитуда ВМОс АН	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Контроль	2,84±1,21	2,91±1,02	9,37±1,8	8,62±1,65	1,52±1,14	1,82±1,09	5,97±1,9	4,81±1,63
Рассеянный склероз	2,76±1,72	2,89±1,64	9,84±2,27	8,32±1,82	1,17±0,58	1,24±0,51	6,19±2,81	6,59±2,7
ОДЭМ	3,08±1,23	3,31±1,54	9,07±2,14	9,69±1,38	1,65±0,91	1,6±0,94	8,71±1,96	6,73±1,64

Таблица 4. Показатели асимметрии проведения по моторным путям (в мс) у пациентов с рассеянным склерозом, острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОДЭМ) и у детей группы сравнения

Table 4. Parameters of asymmetry of conduction along the motor pathways in children with multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis and controls

Группа	ВЦМП АРВ		ВЦМП АН		Асимметрия ВЦМП	
	справа	слева	справа	слева	АРВ	АН
Контроль	9,36±1,43	9,07±2,22	16,37±1,27	16,23±1,51	0,81±0,43	1,01±0,46
Рассеянный склероз	9,64±2,91	9,59±2,98	19,81±4,84	19,72±5,21	2,5±2,01	3,69±1,12*, #
ОДЭМ	9,44±1,81	9,29±2,43	18,2±2,69	16,95±1,97	1,1±0,98	1,76±0,84

Примечание. ВЦМП – время центрального моторного проведения; различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению: * – с группой контроля; # – с группой острого диссеминированного энцефаломиелита.

Таблица 5. Характеристика зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) у детей с рассеянным склерозом, острым диссеминированным энцефаломиелитом (ОДЭМ) и у группы сравнения

Table 5. Visual evoked potentials parameters in children with multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis and controls

Параметр ЗВП	Рассеянный склероз	Группа сравнения	Группа ОДЭМ
Среднее значение P100, мс	111,5±6,3*	97,6±3,9	107,3±8,4*
Среднее значение амплитуды P100, мкВ	6,8±3,3*	11,8±6,3	7,16±5,7*
Средняя разница латентности P100 между сторонами, мс	13,3±15,9*	1,05±1,02	16,12±11,4*
Средняя разница амплитуды P100 между сторонами, мкВ	2,07±2,4	2,9±1,5	2,14±1,99

Примечание. * – Различие достоверно по сравнению с группой сравнения, $p < 0,05$.

стью рассеянного склероза до 2 лет в 73% случаев выявляются очаги поражения на грудном уровне и в 87,5% – на шейном [3, 20]. Более высокая частота очагов на шейном уровне является одним из дифференциальных признаков рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита [3]. С другой стороны, для острого диссеминированного энцефаломиелита более характерна энцефалопатия и больший размер очагов [21]. Асимметрия проведения может объясняться тем, что для рассеянного склероза типичны асимметричные очаги, в то время как при остром диссеминированном энцефаломиелите чаще (82%) регистрируются симметричные билатеральные очаги [22].

Также достоверные различия между группами сравнения и рассеянного склероза наблюдались по данным зрительных вызванных потенциалов. Изменения в основном проявлялись замедлением проведения, что расценивается как признаки демиелинизирующего поражения; снижение амплитуд наблюдалось реже. Нарушение зрения в дебюте рассеянного склероза регистрируется часто, также характерно прогрессирующее нарастание двигательных расстройств, однако прогрессирующая слепота встречается очень редко. Причины этой первичной восприимчивости зрительного анализатора с последующей его устойчивостью к патологическому процессу при рассеянном склерозе остаются мало изученными [23]. Существует мнение, что рассеянный склероз, дебютировавший ретробульбарным невритом, впоследствии имеет более доброкачественное течение, чем рассеянный склероз с други-

ми клиническими вариантами начала процесса [24]. Возможно, устойчивость зрительного пути к хроническим поражениям после острой атаки обусловлена их меньшей анатомической протяженностью, более высокой активностью процессов нейропластичности в зрительной коре по сравнению с моторной [25] и более сложной межцентральной интеграцией, которая необходима для осуществления акта движения [23]. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Транскраниальная магнитная стимуляция может применяться для оценки состояния не только моторной, но и зрительной системы; возможно ее привлечение для оценки пластичности зрительной коры в данном случае [26].

Таким образом, в ходе исследования установлено, что у детей с рассеянным склерозом по сравнению с неврологически здоровыми детьми и пациентами с острым диссеминированным энцефаломиелитом на стадии дебюта заболевания регистрируются достоверные нейрофизиологические различия: при рассеянном склерозе достоверно повышена асимметрия проведения по моторным путям на спинальном уровне и замедлено проведение по соматосенсорным путям на спинальном уровне, понижена функциональная активность нейронов соматосенсорной коры. Не исключено, что выявленные различия обусловлены более выраженным очаговым поражением спинного мозга, характерным для рассеянного склероза, (по клиническим и нейровизуализационным данным) по сравнению с острым диссеминированным энцефаломиелитом. Более выраженные изменения соматосенсорных вызванных потенциалов, по сравнению

с данными транскраниальной магнитной стимуляции, могут быть обусловлены преобладанием поражения сенсорной системы на ранних стадиях рассеянного склероза. Выявлено, что при рассеянном склерозе у детей, в том числе без признаков ретробульбарного неврита, более чем в половине случаев — в 13 (54%) из 24 — наблюдается достоверное нарушение проведения по зрительным путям. Эти

изменения преимущественно носят демиелинизирующий характер. Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать более широкое применение нейрофизиологических методик исследования проводящих путей моторной, соматосенсорной и зрительной систем у детей в дебюте рассеянного склероза и острого диссеминированного энцефаломиелита с целью дифференциальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Гузева В.И.* Федеральное руководство по детской неврологии. М: СИМК. 2016; 656. [Guzeva V.I. Federal guidebook on pediatric neurology. Moscow: SIMK 2016; 656 (in Russ)]
2. *Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы. СПб: Политехника 2016; 623. [Skoromets A.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A. Topic diagnostic of nervous system diseases. Saint-Petersburg: Politehnika 2016; 623 (in Russ)]
3. *Скрипченко Н.В.* Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. М: «Комментарий» 2016; 352. [Skrichenko N.V. Demyelinating disease of nervous system in children. Moscow: Kommentariy 2016; 352 (in Russ)]
4. *Duquette P., Murray T.J., Pleines J., Ebers G.C., Sadovnick D., Weldon P., Warren S., Paty D.W., Upton A., Hader W.* Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111: 359–363.
5. *Sakai R.E., Feller D.J., Galetta K.M., Galetta S.L., Balcer L.J.* Vision in Multiple Sclerosis (MS): The Story, Structure-Function Correlations, and Models for Neuroprotection. *J Neuroophthalmol* 2011; 31(4): 362–373. DOI: 10.1097/WNO.0b013e318238937f.
6. *Игнатова Ю.Н., Смагина И.В., Гридина А.О., Сидоренко В.А.* Ретробульбарный неврит у больных рассеянным склерозом. Бюллетень сибирской медицины 2009; 8(3–2): 115–117. [Ignatova Yu.N., Smagina I.V., Gridina A.O., Sidorenko V.A. Retrobulbar neuritis in patients with multiple sclerosis. *Byulleten' sibirskoj meditsiny* 2009; 8(3–2): 115–117 (in Russ)]
7. *Коваленко А.В., Бисага Г.Н., Коваленко И.Ю.* Изменения зрительного анализатора при рассеянном склерозе, клиника и методы диагностики. Вестник Российской военно-медицинской академии 2012; 2: 128–135. [Kovalenko A.V., Bisaga G.N., Kovalenko I.Yu. Visual analyser in multiple sclerosis: clinic and diagnosis. *Vestnik rossiyskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2012; 2: 128–135 (in Russ)]
8. *Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б., Савина М.В., Иванова Г.П.* Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей. Журн инфектол 2013; 5(2): 55–62. [Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Voitenkov V.B., Savina M.V., Ivanova G.P. Evoked potentials of the brain in children with neuroinfections. *Zhurn infektol* 2013; 5(2): 55–62 (in Russ)]
9. *Dan B., Christiaens F., Christophe C., Dachy B.* Transcranial Magnetic Stimulation and Other Evoked Potentials in Pediatric Multiple Sclerosis. *Pediatric Neurology* 2000; 22: 136–138.
10. *Куренков А.Л., Быкова О.В., Маслова О.И., Бойко А.Н., Соколов П.Л., Никитин С.С.* Применение транскраниальной магнитной стимуляции для оценки состояния кортико-спинального тракта у детей с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2001; 4: 148–151. [Kurenkov A.L., Bykova O.V., Maslova O.I., Boyko A.N., Sokolov P.L., Nikitin S.S. Transcranial magnetic stimulation for cortico-spinal tract evaluation in children with multiple sclerosis. *Almanah klinicheskoy meditsiny* 2001; 4: 148–151 (in Russ)]
11. *Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
12. *Никитин С.С., Куренков А.Л.* Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М: САШКО 2003; 378. [Nikitin S.S., Kurenkov A.L. Magnetic stimulation in diagnostic and treatment of nervous system diseases. Moscow: Sashko 2003; 378 (in Russ)]
13. *Гнездицкий В.В., Пирадов М.А.* Нейрофизиология комы и нарушения сознания. Иваново: ПресСто 2015; 528. [Gnezdicky V.V., Piradov M.A. Neurophysiology of coma and consciousness disturbances. Ivanovo: PresSto 2015; 528 (in Russ)]
14. *Ceslea G.G.* Evoked potential techniques in the evaluation of visual function. *J Clin Neurophysiol* 1984; 31(1): 55–76.
15. *Monden Y., Yamagata T., Kuroiwa Y., Takahashi T., Mori M., Fukuda T. et al.* A case of ADEM with atypical MRI findings of a centrally-located long spinal cord lesion. *Brain Dev* 2012; 34: 380–383. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.06.010.
16. *Sheremata W., Tornes L.* Multiple sclerosis and the spinal cord. *Neurol Clin* 2013; 31(1): 55–77. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.09.007.
17. *Visudibhan A., Tuntiyathorn L., Vaewpanich J., Sukjit P., Khongkatithum C., Thampratankul L., Chiemchanya S., Visudhiphan P.* Acute disseminated encephalomyelitis: A 10-year cohort study in Thai children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14(6): 513–518. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.02.010.
18. *Thorpe J.W., Kidd D., Moseley I.F., Thompson A.J., MacManus D.G., Compston D.A., McDonald W.I., Miller D.H.* Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996; 119: 709–714.
19. *von Meyenburg J., Wilm B.J., Weck A., Petersen J., Gallus E., Mathys J., Schaetzle E. et al.* Spinal cord diffusion-tensor imaging and motor-evoked potentials in multiple sclerosis patients: Microstructural and Functional Asymmetry. *Radiology* 2013; 18(7): 327–329. DOI: 10.1148/radiol.13112776.
20. *Okuda D.T., Melmed K., Matsuwaki T., Blomqvist A., Craig A.D.* Central neuropathic pain in MS is due to distinct thoracic spinal cord lesions. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1(8): 554–561. DOI: 10.1002/acn3.85.
21. *Trabatti C., Foiadelli T., Spartà M.V., Gagliardone C., Rinaldi B., Delmonte M., Lozza A., Savasta S.* Paediatric clinically isolated syndromes: report of seven cases, differential diagnosis and literature review. *Childs Nerv Syst* 2016; 32(1): 69–77. DOI: 10.1007/s00381-015-2959-0.
22. *Lu Z., Zhang B., Qiu W., Kang Z., Shen L., Long Y., Huang J., Hu X.* Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *PLoS One* 2011; 6(8): e22766. DOI: 10.1371/journal.pone.0022766.
23. *Hickman S.J., Raoof N., MacLean R.J., Gottlob I.* Vision and multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2014; 3: 3–16. DOI: 10.1016/j.msard.2013.04.004.

24. Доценко Е.В., Леонов Г.А. О поражении черепно-мозговых нервов в дебюте рассеянного склероза. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2001; (3–4): 179–187. [Dotsenko Y.V., Leonov G.A. About a defeat of brain nerves in a debut of a multiple sclerosis. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik 2001; (3–4): 179–187 (in Russ)]
25. Toosy A.T., Mason D.F., Miller H.D. Optic neuritis. Lancet Neurol 2014; 13(1): 83–99. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70259-X.
26. Войтенков В.Б., Мálly J., Скрипченко Н.В., Клишкин А.В. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая и терапевтическая методика. Неврологический журнал 2015; 20(5): 4–13. (Voytenkov V.B., Málly J., Skripchenko N.V., Klimkin A.V. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and therapeutic tool. Neurological Journal 2015; 20(5): 4–13 (in Russ)]

Поступила 08.03.17

Received on 2017.03.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Новые подходы к диагностике атопического дерматита у детей

О.Е. Федорцов, О.Н. Мочульская

Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского» Минздрава Украины, Тернополь, Украина

New approaches to the diagnosis of atopic dermatitis in children

O. E. Fedorciv, O. M. Mochulskaya

I. Ya. Horbachevskiy Ternopol State Medical University of Ministry of Health in Ukraine, Ternopol, Ukraine

В структуре аллергических заболеваний особое место занимает атопический дерматит, который часто в дальнейшем трансформируется в другие формы аллергии, существенно снижает качество жизни детей, требует длительного и этапного лечения. Цель работы: установить состояние показателей иммунного статуса и медиаторов аллергического воспаления и оценить диагностические возможности дерматоскопии и ультразвукового исследования (УЗИ) кожи у детей с атопическим дерматитом. Исследовали показатели клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый статус и медиаторы воспаления, морфологические особенности изменений кожи по данным результатов дерматоскопии и ультразвукового исследования у 128 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, страдающих атопическим дерматитом. Оценка тяжести течения атопического дерматита проводилась полуквантитативным методом по индексу SCORAD.

У детей с атопическим дерматитом были выявлены изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса и сывороточных иммуноглобулинов, которые зависели от степени тяжести клинического течения заболевания. По результатам обследования установлено наличие нескольких дерматоскопических вариантов повреждения кожи на фоне атопического дерматита. При исследовании эхограмм участков кожи, пораженных атопическим дерматитом, отмечали утолщение всех слоев кожи, наличие широкой гипоехогенной полоски между эпидермисом и дермой и диффузное снижение эхогенности дермы. Сделан вывод, что иммунограмму, дерматоскопию и УЗИ кожи можно использовать для верификации и уточнения клинического диагноза атопического дерматита у детей, контроля и оценки эффективности лечения, а также для экспертизы качества оказанной медицинской помощи.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, иммунитет, дерматоскопия, ультразвуковое исследование кожи

Для цитирования: Федорцов О.Е., Мочульская О.Н. Новые подходы к диагностике атопического дерматита у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 99–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-99-104

Atopic dermatitis (AD) takes special place in the structure of allergic diseases as it is one of the most prevalent and very first allergic manifestation, it often transforms into other allergic forms, decreases children's life quality independent of the age and also needs long term and staged treatment. Purpose of work is to establish the status of immune status parameters and mediators of allergic inflammation and to assess the diagnostic capabilities of dermatoscopy and ultrasound examination of the skin in children with atopic dermatitis. Parameters of cellular and humoral immunity, cytokine status, inflammatory mediators, morphological features of skin changes according to results of dermatoscopy and ultrasound examination were investigated in 128 children with atopic dermatitis aged from 1 to 18 years. Assessment of clinical course's severity of atopic dermatitis was conducted by semiquantitative method using SCORAD index. In this article presents the results of immunological examination in children with AD and in healthy children aged from 1 to 18 years. Changes of parameters of cellular, humoral immunity, cytokine status and serum immunoglobulins dependent on severity of clinical course were found in children with atopic dermatitis. Atopic dermatitis is a chronic disease with very polymorphic manifestations in skin. According to the results we can conclude about presence of several dermatoscopy variants of skin damage on background of atopic dermatitis. In the study of echograms of skin areas affected by atopic dermatitis was noted thickening of all layers of skin, presence of hypoechoic wide band between the epidermis and the derma, diffuse decrease of derma echogenicity. Immunogram, dermatoscopy and ultrasound diagnostic of skin can be used in diagnostic process for verification and clarification of clinical diagnosis, evaluating of treatment effectiveness and examination of medical services quality.

Key words: children, atopic dermatitis, immunity, dermatoscopy, ultrasound diagnostic of skin

For citation: Fedorciv O. E., Mochulskaya O. M. New approaches to the diagnosis of atopic dermatitis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(3): 99–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-99-104

Настоящее время характеризуется значительным ростом распространенности аллергических заболеваний во всем мире [1–3]. В структуре аллер-

гических заболеваний особое место занимает атопический дерматит, поскольку он является одним из наиболее частых и первых проявлений аллергии, часто трансформируется в другие формы аллергии, существенно снижает качество жизни детей независимо от возраста, требует длительного, этапного лечения и реабилитации [1, 2, 4]. Заболеваемость атопическим дерматитом в мире составляет до 5–10% среди взрослого населения и до 20–30% среди детей и подростков [3, 5, 6]. Кожа при атопическом дерматите — не только «зеркало атопии», но и «entry point» (входные ворота) для следующих системных

© О.Е. Федорцов, О.Н. Мочульская 2017

Адрес для корреспонденции: Федорцов Ольга Евгеньевна — д.м.н., проф. кафедры детских болезней с детской хирургией Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я. Горбачевского; ORCID id: orcid.org/0000-0002-2544-1887

Мочульская Оксана Николаевна — асс. кафедры детских болезней с детской хирургией Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я. Горбачевского; ORCID id: orcid.org/0000-0002-0426-9715 46001 Украина, Тернополь, майдан Воли, д. 1

аллергических заболеваний [3, 7, 8]. Доказана патофизиологическая связь между тяжелым течением atopического дерматита у детей, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, что составляет так называемую аллергическую (атопическую) триаду [2, 8, 9].

В механизмах патогенеза и развития atopического дерматита важную роль играют нарушения синтеза ряда веществ и функции определенных клеток [1, 2, 4, 5]. В связи с этим перспективным направлением исследований остается изучение особенностей иммунных механизмов формирования atopического дерматита у детей, а именно показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса, что особенно актуально [3, 4, 5, 7].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении atopического дерматита, многие аспекты этой проблемы остаются дискуссионными, поскольку не удается избежать субъективизма в оценке кожных проявлений и реакции на проводимую терапию [6, 10–13]. Перспективными методами могут быть дерматоскопия и ультразвуковое исследование кожи (УЗИ) [11–13].

Дерматоскопия — неинвазивный инструментальный метод визуальной оценки поверхности кожи с использованием оптических приборов (дерматоскопов), позволяет визуализировать структуры эпидермиса и сосочкового слоя кожи, которые невидимы для невооруженного глаза [12, 14–18]. Оптические методы исследования кожи обладают высокой информативностью и разрешением [12, 18, 19].

Более глубокие слои кожи позволяет визуализировать УЗИ кожи, в основе которого лежит принцип сканирования тканей ультразвуком в режиме импульс-эхо [11, 13, 19]. Ультразвуковые волны являются механическими колебаниями, и поэтому изображения, полученные с помощью ультразвука, отличаются от оптических [11, 13, 19, 20].

Цель исследования: установить состояние показателей иммунного статуса и медиаторов аллергического воспаления и оценить диагностические возможности дерматоскопии и УЗИ кожи у детей с atopическим дерматитом.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 128 детей, больных atopическим дерматитом, и 40 практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 18 лет. Всем детям были проведены общеклинические методы исследования: оценка жалоб, анамнестических данных, объективного статуса пациентов с определением показателей физического развития, общие клинико-лабораторные и биохимические, а также иммунологические, аллергологические, инструментальные методы исследования, такие как УЗИ кожи и дерматоскопия.

Иммунологическое обследование включало оценку показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета с определением концентрации субпопу-

ляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) методом проточной цитофлюориметрии на проточном цитофлюориметре Epics-XL производства Beckman Coulter (США), сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgE, IgG) методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА «Тест-система для определения иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови человека» производства ООО НВЛ «Гранум», Украина), показателей цитокинового статуса — интерлейкинов (IL) -2, -4, -6, -10, гамма-интерферона (INF- γ) методом твердофазного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) (ИФА «Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации гамма-интерферона в сыворотке крови», «Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкинов в сыворотке крови» ЗАО «Вектор-Бест», Россия), уровня гистамина сыворотки крови методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА тест-система «Histamine ELISA», Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Германия). Оценка тяжести течения atopического дерматита проводилась полуколичественным методом по индексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), который разработан Европейской рабочей группой экспертов [9]. Значения индекса SCORAD могут варьировать в диапазоне от 0 (нет проявлений поражения кожи) до 103 баллов (максимально выраженные проявления atopического дерматита).

Для дерматоскопии использовался дерматоскоп Heine ceruu mini 3000 LED («Heine Optotechnik», Германия) и специальное масло для иммерсии («Heine Optotechnik», Германия). Для ультрасонографии использовали ультразвуковые сканеры Siemens Sonoline Adara, GE logiq 100 Pro и Medison SonoAce 8000 Prime с линейными датчиками переменной частоты. Исследование проводилось в М- и В-режиме, а также с применением доплеровских методик.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью стандартных алгоритмов вариационной статистики, для расчетов использовалась компьютерная программа Excel (Microsoft Office, США) и Statistica 6.0 и online калькулятор SISA (Simple Interactive Statistical Analysis); рассчитывался t -критерий Стьюдента (разница считалась достоверной, если $p \leq 0,01$ или $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Распределение в соответствии с возрастными формами atopического дерматита у детей было следующим: младенческая — 15,63%, детская — 54,69%, подростковая формы — 29,69%. Распределение по степени тяжести течения заболевания: легкая — 53,91%, средняя — 35,16%, тяжелая формы — 10,94%. Ограниченно-локализованная форма патологического процесса была отмечена у 55,47% пациентов, распространенная — у 35,16%, диффузная — у 9,38%. Среди клинико-морфологических форм atopического дерматита

у обследуемых детей чаще наблюдалась эритематозно-сквамозная с лихенификацией — у 50,78% больных, экссудативная — у 9,38%, эритематозно-сквамозная — у 16,41%, лихеноидная — у 22,66%, пруригинозная — у 0,78%. Течение атопического дерматита было осложнено стафилострептодермией в 17,19% случаев. Заболевание возникло на фоне врожденного ихтиоза кожи у 2,34 % детей. При анализе показателей клеточного иммунитета обнаружено, что общее количество лейкоцитов у детей с атопическим дерматитом не превышало нормы, но возрастало в случае тяжелого течения (согласно индексу SCORAD), и показатели были выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

У всех пациентов с атопическим дерматитом отмечалось достоверное снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов (CD3), одновременно был характерен рост количества Т-лимфоцитов хелперов (CD4) при снижении количества Т-лимфоцитов супрессоров (CD8), $p<0,05$, причем более выраженным это было при тяжелом течении болезни. Вследствие дисбаланса между CD4 и CD8 лимфоцитами иммунорегуляторный индекс увеличивался ($p<0,05$), что происходило в соответствии с возрастанием тяжести течения атопического дерматита. Наблюдала статистически вероятное увеличение количества В-лимфоцитов (CD19), а также количества Т-лимфоцитов натуральных киллеров (CD16), $p<0,05$.

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом в зависимости от тяжести заболевания и у здоровых детей контрольной группы ($M\pm m$)

Table 1. Concentration of lymphocytes subpopulation in children with atopic dermatitis depending on the severity of clinical course and in children of control group ($M\pm m$)

Тяжесть течения атопического дерматита	Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	Показатель					
		CD3, %	CD4, %	CD8, %	CD16, %	CD19, %	CD4/CD8
Легкая	6,25 $\pm$ 0,37*	70,81 $\pm$ 0,15*	47,93 $\pm$ 0,13*	22,88 $\pm$ 0,12*	14,82 $\pm$ 0,08*	15,04 $\pm$ 0,16*	2,09 $\pm$ 0,12*
Средняя	6,29 $\pm$ 0,48*	71,58 $\pm$ 0,21*	52,69 $\pm$ 0,17*	18,88 $\pm$ 0,21*	16,88 $\pm$ 0,13*	17,77 $\pm$ 0,14*	2,79 $\pm$ 0,19*
Тяжелая	8,75 $\pm$ 0,80*	72,02 $\pm$ 0,30*	55,68 $\pm$ 0,26*	17,19 $\pm$ 0,38*	18,61 $\pm$ 0,32*	19,57 $\pm$ 0,15*	3,24 $\pm$ 0,32*
Контрольная группа	5,37 $\pm$ 0,19	72,37 $\pm$ 0,12	44,52 $\pm$ 0,20	27,84 $\pm$ 0,22	13,18 $\pm$ 0,08	12,05 $\pm$ 0,13	1,59 $\pm$ 0,21

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 5, 6: * $p<0,05$ между показателями детей с атопическим дерматитом и здоровых детей.

Таблица 2. Цитокиновый статус и уровень INF- γ у детей контрольной группы и у детей с атопическим дерматитом в зависимости от тяжести течения заболевания ($M\pm m$)

Table 2. Cytokine status and concentration of interferon gamma in children of control group and in children with atopic dermatitis depending on the severity of clinical course ($M\pm m$)

Тяжесть течения атопического дерматита	Показатель, нг/л				
	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	INF- γ
Легкая	3,62 $\pm$ 0,05*	1,33 $\pm$ 0,02*	5,13 $\pm$ 0,11*	7,30 $\pm$ 0,12*	6,13 $\pm$ 0,12*
Средняя	3,07 $\pm$ 0,04*	2,02 $\pm$ 0,08*	8,28 $\pm$ 0,20*	9,99 $\pm$ 0,34*	3,94 $\pm$ 0,15*
Тяжелая	2,10 $\pm$ 0,14*	3,66 $\pm$ 0,19*	16,85 $\pm$ 0,99*	16,75 $\pm$ 1,70*	2,30 $\pm$ 0,29*
Контрольная группа	5,65 $\pm$ 0,15	0,44 $\pm$ 0,02	1,99 $\pm$ 0,14	5,33 $\pm$ 0,12	8,14 $\pm$ 0,10

при тяжелой — $7,85 \pm 0,39$ мкг/л (контрольная группа — $0,50 \pm 0,04$ мкг/л; $p < 0,05$). Следовательно, уровень гистамина сыворотки крови может выступать маркером степени выраженности аллергического воспаления.

Всем больным, помимо стандартных клинко-лабораторных исследований, проводились дерматоскопия и УЗИ кожи. Исследование выполнялось на всех пораженных участках кожи, проводилось сравнение с неповрежденными участками, определялось состояние сосудов кожи. Отдельные кожные симптомы идентифицировали с соответствующими морфологическими элементами сыпи на пораженных участках кожи больных детей согласно с данными выполненной дерматоскопии (табл. 4).

Наиболее частыми кожными симптомами и морфологическими элементами сыпи были: эритема/гиперемия, эксориации/расчесы, воспаленные сально-волосяные фолликулы с перифолликулярной гиперемией, усиленный сетчатый рисунок кожи с лихенизацией/лихенификацией, чешуйки и сухость кожи, корки, экссудация/мокнущия, а также у большинства детей отмечались настоящий и ненастоящий полиморфизм высыпаний, отек кожи с папулами, фолликулярный гиперкератоз. Значительно реже наблюдались ксероз, трещины, атрофия сально-волосяных фолликулов, гнойные корки, желтые гранулы, гиперкератоз и др. Вместе с тем оценивали сосудистый рисунок, который определялся по состоянию сосудов кожи. Диффузное расширение сосудов кожи и вокруг сально-волосяных фолликулов было обнаружено у 60,16% обследованных, единичные расширенные пунктирные сосуды — у 22,66%, а структурно не измененные гомогенные, однопоточные сосуды — у 21,09% детей ($p < 0,05$).

Таким образом, по данным дерматоскопии можно сделать вывод о наличии нескольких вариантов повреждения кожи на фоне атопического дерматита, а именно экссудативного, эритематозно-сквамозного эритематозно-сквамозного с лихенификацией, лихеноидного, пруригинозного. Эти данные дополняют классические клинические формы заболевания. Выраженность изменений кожи зависела от степени тяжести клинического течения атопического дерматита по шкале SCORAD ($p < 0,05$).

Таблица 3. Уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) у детей контрольной группы и у детей с атопическим дерматитом в зависимости от тяжести течения заболевания ($M \pm m$)

Table 3. Concentration of serum immunoglobulins in children of control group and in children with atopic dermatitis depending on the severity of clinical course ($M \pm m$)

Тяжесть течения атопического дерматита	Показатель		
	IgA, г/л	IgE, МЕ/мл	IgG, г/л
Легкая	$1,54 \pm 0,05^*$	$306,62 \pm 9,95^*$	$10,26 \pm 0,08^*$
Средняя	$1,45 \pm 0,32^*$	$403,67 \pm 12,29^*$	$10,85 \pm 0,15^*$
Тяжелая	$0,72 \pm 0,04^*$	$784,90 \pm 65,93^*$	$13,24 \pm 0,39^*$
Контрольная группа	$2,20 \pm 0,04$	$27,85 \pm 2,10$	$8,36 \pm 0,14$

Эхографическая картина здоровой кожи была следующей: поверхность эпидермиса ровная, вся толщина эпидермиса визуализировалась по фронту сканирования, толщина эпидермиса равномерная, проведение эхосигнала от поверхности в дерму не прерывалось, эхогенность эпидермиса была однородной, внутренний контур эпидермиса ровный, отмечено четкое отграничение от дермы, толщина и эхогенность дермы равномерная. Толщина кожи зависела от анатомической области и возраста детей (табл. 5). Степень выраженности ультразвуковых изменений кожи определялась периодом заболевания и локализацией процесса (табл. 6).

Заключение

Для детей с атопическим дерматитом характерны нарушения клеточного иммунитета с развитием дисбаланса между отдельными субпопуляциями лимфоцитов. Течение аллергодерматоза сопровождается уменьшением общего количества Т-лимфоцитов с повышением количества Т-хелперов, снижением количества Т-супрессоров, соответствующим увеличением иммунорегуляторного индекса, а также ростом количества В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов натуральных киллеров. Анализ показателей гуморального иммунитета у детей, больных атопическим дерматитом, показал снижение концентрации сывороточного IgA, возрастание концентрации сывороточных IgE и IgG. Отмечены изменения в цитокиновой системе: снижение концентрации IL-2, увеличение концентрации IL-4, -6, -10, зависевшие от тяжести течения заболевания. У детей с атопическим дерматитом обнаружено снижение концентрации INF- γ . Концентрация гистамина в сыворотке крови повышалась при атопическом дерматите в соответствии с ростом тяжести заболевания.

В работе продемонстрирована диагностическая ценность дерматоскопии и УЗИ кожи при атопическом дерматите у детей. Эти объективные методики исследования кожи позволяют изучить строение кожи *in vivo* в режиме «реального времени» и оперировать количественными результатами оценки, необходимыми для соблюдения принципа доказательности.

Таблица 4. Частота отдельных кожных симптомов и морфологических элементов сыпи согласно результатам дерматоскопии у детей, больных атопическим дерматитом

Table 4. Frequency of specific skin symptoms and morphological elements of rashes according to the results of dermatoscopy in children with atopic dermatitis

Кожные симптомы и морфологические элементы сыпи	Частота выявления (n=128)	
	абс.	%
Эритема / гиперемия	125	97,66
Отек / папула	69	53,91
Микровезикуляция	19	14,87
Экссудация / мокнутия	82	64,06
Пустулы	15	11,72
Корки	84	65,63
Гнойные корки, желтые гранулы	22	17,19
Эксориации / расчесы	116	90,63
Лихенизация / лихенификация	99	77,34
Чешуйки / сухость кожи	88	68,75
Ксероз	31	24,22
Гиперкератоз	24	18,75
Фолликулярный гиперкератоз	54	42,19
Трещины	29	22,66
Вторичная гиперпигментация	19	14,84
Настоящий полиморфизм высыпаний	71	55,47
Воспаленные сально-волосяные фолликулы	76	59,38
Перифолликулярная гиперемия	101	78,91
Атрофия сально-волосяных фолликулов	35	27,34
Сосудистый рисунок: гомогения, однотипные сосуды	27	21,09
расширение сосудов вокруг сально-волосяных фолликулов	77	60,16
единичные пунктирные сосуды	29	22,66

Таблица 5. Толщина кожи (в мм) у детей контрольной группы

Table 5. Thickness of skin (mm) in children of control group

Толщина кожи	Возраст, годы		
	1–3 n=6 (15%)	4–11 n=26 (65%)	12–18 n=8 (20%)
На лице	0,88±0,05*	0,87±0,02*	1,00±0,03*
На верхних конечностях	0,72±0,03*	1,20±0,02*	1,31±0,04*
На нижних конечностях	0,72±0,03*	1,20±0,31*	1,56±0,03*

Таблица 6. Толщина кожи (в мм) в зависимости от локализации патологического процесса у детей с атопическим дерматитом

Table 6. Thickness of skin (mm) depending on localization of pathological process in children with atopic dermatitis

Толщина кожи	Возраст, годы		
	1–3 n=20; (15,63 %)	4–11 n=70; (54,69 %)	12–18 n=38; (29,69 %)
На лице	2,20±0,03*	2,46±0,03*	2,89±0,04*
На верхних конечностях	2,12±0,03*	2,83±0,04*	3,61±0,04*
На нижних конечностях	2,15±0,02*	2,63±0,03*	3,20±0,04*

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Беш Л. В. Атопический дерматит у детей. Здоровье ребенка, 2012; 2: 37. [Besh L.V. Atopic dermatitis in children. Zdorov'e rebenka 2012; 2: 37 (in Russ)]
2. Беш Л. В. Атопічний дерматит у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок. Здоров'я України, 2013; Тематичний номер, алергологія: 52–53. [Besh L.V. Atopic dermatitis in children: analysis of diagnostic and tactical mistakes. Zdorov'ya Ukrainy 2013; allergology: 52–53. (in Ukr)]
3. On behalf of the World Allergy Organization (WAO), the authors of the WAO White Book on Allergy 2011–2012: Executive Summary express their gratitude to the charity, Asthma, Allergy, and Inflammation Research (AAIR) for support in the production of this publication. United States of America, 2012; 220.
4. Давлетбаева Г.Р. Иммуные нарушения у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническими заболеваниями. Вестн соврем клин мед 2015; 8(4): 56–64. [Davletbaeva H.R. Immune disorders in children with atopic dermatitis in combination with chronic diseases. Vestn sovrem klin med 2015; 8(4): 56–64 (in Russ)]
5. Невозинская З.А., Плиева К.Т., Корсунская И.М. Возможности контроля над течением атопического дерматита. Consilium Medicum 2016; Дерматология 49–53. [Nevozynskaia Z.A., Plieva K.T., Korsunskaya I.M. The ability to control atopic dermatitis. Consilium Medicum 2016; Dermatologia 49–53 (in Russ)]
6. Макаренко Л.А. Неинвазивная диагностика в дерматологии. Рос журн кожн и венерич бол 2013; 2: 40–45. [Makarenko L.A. Non-invasive diagnostics in dermatology. Ros zhurn kozhn venerich bol 2013; 2: 40–45 (in Russ)]
7. Дутчак Г.М. Особенности течения атопического дерматита у детей. Здоровье ребенка 2011; 6: 33–35. [Dutchak H.M., Synoverska O.B. Features of clinical course of atopic dermatitis in children. Zdorov'e rebenka 2011; 6: 33–35 (in Russ)]
8. Охотникова О.М. Механизмы формирования и клинические особенности течения «аллергического марша» у детей. Здоровье Украины 2010; Тематичний номер, квітень: 16–17. [Okhotnikova O.M. Mechanisms of formation and clinical peculiarities of «allergic march» in children. Zdorov'e Ukrainy 2010; thematic volume: 16–17 (in Ukr)]
9. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatol 1993; 186(1): 23–31.
10. Дмитерко С.В. Перспективи застосування дерматоскопії при іхтіозі. Вісник Вінницького національного медичного університету 2013; 1: 81–86. [Dmyterko S.V. Prospects of dermatoscopy for ichthyosis. Vistnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu 2013; 1: 81–86 (in Ukr)]
11. Дворяковский И.В., Кудрявцева А.В., Ларина К.А., Дворяковская Г.М., Сузак А.Б. и др. Ультразвуковая оценка кожи у здоровых детей и детей с атопическим дерматитом. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2009; 2: 52–59. [Dvoriakovskiy I.V., Kudriavtseva A.V., Larina K.A., Dvoryakovskaya G.M., Sugak A.B. et al. Ultrasound skin evaluation in healthy children and children with atopic dermatitis. Ultrazvukovaia i funktsionalnaia diahnostika 2009; 2: 52–59 (in Russ)]
12. Malvey J., Puig S., Braun R. P. Handbook of Dermoscopy. New York, Taylor & Francis, 2006; 95.
13. Зубейко К.А., Курлович М.В., Смысленова М.В., Привалова Е.Г. Ультразвуковое исследование кожи. Радиология – практика 2014; 6(48): 40–49. [Zubeiko K.A., Kurlovych M.V., Smyslenova M.V. Privalova E.G. Ultrasound skin research. Radiolohiya – Praktika 2014; 6(48): 40–49 (in Russ)]
14. Dzhor R., Soyer H. P., Ardzentsiano D. Dermatoscopy. Read Elsevier 2010; 244.
15. Савоскина В.А. Дерматоскопическая картина и гистологические корреляции при некоторых дерматологических заболеваниях. Клин иммунол, алергол, инфектол 2013; 8(67): 9–22. [Savoskina V.A. Dermatoscopic picture and histological correlation for some dermatological diseases. Klin immunol, allerhol, infektol 2013; 8(67): 9–22 (in Russ)]
16. Kittler H., Rosendahl C., Cameron A. Dermatoscopy – An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis. Facultas Verlags & Buchhandels AG, 2011; 334.
17. Суйд К., Гончарова Я.А. Опыт применения дерматоскопии в педиатрической дерматологии. Здоровье ребенка 2011; 8: 35. [Suid K., Honcharova Ya.A. Experience of using dermatoscopy in pediatric dermatology. Zdorov'e rebenka 2011; 8: 35 (in Russ)]
18. Lee J.B., Hirokawa D. Dermatoscopy: An overview. Part I: Non-Melanocytic Lesion. Skinmed 2010; 8: 265–272.
19. Безуглый А.П., Бикбулатова Н.Н., Шугинина Е.А., Белков П.А., Хабутдинова Н.Р. и др. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача-косметолога. Вестн дерматол и венерол, 2011; 3: 142–152. [Bezuglyi A.P., Bikbulatova N.N., Shuhinina E.A., Belkov P.A., Khabutdinova N.R. et al. Ultrasound skin investigation in practice of doctor-cosmetologist. Vestn dermatol venerol 2011; 3: 142–152 (in Russ)]
20. Jasaitiene D., Valiukeviciene S., Linkeviciute G., Raisutis R., Jasiuniene E., Kazys R. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(4): 375–382. DOI: 10.1111/j.1468–3083.2010.038.

Поступила 14.02.17

Received on 2017.02.14

Конфликт интересов:

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interests

Источник финансирования: работа финансировалась из ресурсов авторов.

Source of funding: This work was funded by the author's resources.

Здоровье детей по результатам анкетирования родителей

И.М. Островский, Е.В. Прохоров, М.Ю. Нарижный

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

Health of children from the results of the parents questionnaire

I.M. Ostrovskiy, E.V. Prokhorov, M.Yu. Narizhnyi

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Здоровье является одним из основных условий, определяющих полноценное развитие ребенка. Цель работы — выяснить состояние здоровья детей большого города и изменения этих показателей за 16 лет. Метод исследования — анкетирование родителей детей от 1 года до 17 лет. В анкете содержится 20 вопросов и 94 варианта ответов, которые статически обработаны в сравнении с результатами аналогичного исследования 2000 г.

Результаты и выводы. Проведено анкетирование 582 респондентов. Полученные данные свидетельствуют об изменении состояния здоровья детей. За последние 6 лет увеличилось количество детей, вскармливаемых грудью до полутора лет, и уменьшилось количество детей, получающих грудное вскармливание в течение от 1 до 3 мес. Выявлен ряд факторов, отрицательно влияющих на здоровье детей: инфицирование беременной, патологическая беременность, малая продолжительность грудного вскармливания, перенесенные заболевания, курение во время беременности и в доме, отрицательное отношение к прививкам, длительное время, проводимое у электронной техники.

Ключевые слова: дети, здоровье, патологическая беременность, вскармливание, анкетирование родителей.

Для цитирования: Островский И.М., Прохоров Е.В., Нарижный М.Ю. Здоровье детей по результатам анкетирования родителей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62:(3): 105–111. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-105-111

Health is one of the main conditions that determine the adequate child development. Work objective: to find out the state of health of the children of the city and the changes in these parameters for 16 years. The method of research is the questionnaire survey of parents of children from one year to 17 years. The questionnaire contains 20 questions and 94 answer choices, which are statically processed in comparison with the results of a similar study in 2000.

Results and conclusions: 582 respondents were questioned. The findings indicate a change in the health status of children. Over the past 6 years, the number of children breastfed up to one and a half years has increased and the number of children receiving breastfeeding for 1 to 3 months has decreased. A number of factors have been identified that negatively affect the health of children: infection pregnant, pathological pregnancy, short duration of breastfeeding, previous illnesses, smoking during pregnancy and in the home, a negative attitude toward vaccinations, and a long time spent with electronic equipment.

Key words: children, health, pathological pregnancy, breastfeeding, questionnaire survey of parents.

For citation: Ostrovskiy I.M., Prokhorov E.V., Narizhnyi M.Yu. Health of children from the results of the parents questionnaire. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2017; 62:(3): 105–111 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-105-111

Здоровье — одно из основных условий, определяющих полноценное развитие ребенка [1]. Здоровье детского населения напрямую влияет на будущие социально-демографические и социально-культурные показатели развития населения страны [2, 3]. Имеет место постоянное снижение числа абсолютно здоровых детей во всех возрастно-половых группах, что подтверждается данными официальной статистической отчетности и результатами выборочных научных исследований [4, 5]. Изучение показателей, характеризующих здоровье детского населения, служит одной из основных задач системы

здравоохранения, а фундаментально-ориентированные и прикладные исследования закономерностей формирования здоровья и жизнедеятельности детей являются приоритетными направлениями научных исследований в педиатрии [6].

В настоящее время признано, что фундамент здоровья человека закладывается в раннем онтогенезе, причинно-следственная связь между заболеваемостью беременных и их новорожденных детей не вызывает сомнений. Так, доказана связь между появлением на свет детей с врожденными аномалиями и перенесенной матерью во время беременности такой вирусной инфекции, как грипп, ветряная оспа, герпес, корь и др. [7].

Общеизвестно отрицательное влияние вредных привычек родителей на состояние здоровья детей. Малыши, рожденные от курящих матерей, более восприимчивы к инфекциям дыхательных путей и к другим респираторным заболеваниям. С. Russell и соавт. констатировали большую частоту вагинальных кровотечений во время ранней беременности у курящих женщин по сравнению с некурящими. По данным

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Островский Игорь Максимович — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Прохоров Евгений Викторович — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького
imo54@mail.ru

Нарижный Максим Юрьевич — студент Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького
83048 Украина, Донецк, просп. Ильича, д. 16

ВОЗ, вредное воздействие курения матерей во время беременности сказывается на здоровье детей в течение первых 6 лет жизни [8].

Значительное влияние на состояние здоровья ребенка имеет характер вскармливания в первые месяцы жизни. Естественное вскармливание наиболее физиологично, и преимущества его несомненны. Дети, которые вскарммливались грудным молоком до 6 мес жизни, имели достоверно меньший риск заболеть инфекциями дыхательных путей и кишечными инфекциями на первом году жизни [9].

Отсутствие грудного вскармливания не только нарушает формирование адекватного иммунного ответа ребенка, что само по себе способствует возникновению аллергических реакций, но и приводит к раннему и/или продолжительному контакту с высокоаллергенным продуктом — коровьим молоком. По последним данным, аллергия на коровье молоко стабильно занимает второе место (после аллергии на куриное яйцо) как в Европе, так и в США и Японии [10].

Искусственное вскармливание значительно увеличивает риск аллергических заболеваний даже у тех детей первого года жизни, которые не имеют к ним наследственной предрасположенности. Проведенное ранее в Донецке исследование установило, что с увеличением сроков грудного вскармливания частота развития аллергических реакций обратно пропорционально уменьшалась, достигая минимума среди детей, получавших грудное вскармливание до возраста 1 — 1,5 года. При этом сроки прекращения естественного вскармливания у детей-аллергиков достоверно коррелировали со временем возникновения аллергических реакций [11–13].

Цель: представилось актуальным и целесообразным оценить по данным анкетирования состояние здоровья детей крупного промышленного города и его изменения за последние 16 лет.

Материал и методы

Способ исследования — анкетный. Мы не ставили целью всеобъемлющий опрос, касающийся здоровья детей, поскольку большой объем анкеты труден как для заполнения, так и для анализа. Анкеты распространяли методом серийного отбора пропорционально по классам и группам в медицинском лицее, школе и дошкольных заведениях, а также методом случайной выборки среди посетителей поликлиники. Небольшое количество анкет собрано на детей, находившихся на стационарном лечении.

Структура анкеты повторяла основные позиции анкеты шестнадцатилетней давности, в частности в вопросах вскармливания, аллергии, заболеваемости, жалоб, диспансерного учета, отношения к прививкам. Имеющиеся различия продиктованы современными реалиями. Нынешние анкеты характеризовали детей от грудного возраста до 17 лет, тогда как ранее дети грудного возраста и дети старше 15 лет не были охваче-

ны. В анкету дополнительно были включены вопросы по перинатальному анамнезу, о курении во время беременности и в семье, о времени, проводимом детьми у телевизора, компьютера и телефона. Общее количество основных вопросов — 20, вариантов ответов — 94.

Общее количество опрошенных родителей — 582. В то же время в статистическую обработку по каждой позиции включено различное количество ответов, поскольку некоторые анкеты не содержали ответы на все вопросы; анкеты, заполненные родителями детей до года жизни, находящихся на грудном вскармливании, не включали в оценку вскармливания; анкеты от родителей детей из стационара не включали в общую оценку состояния здоровья и т.д.

Динамику изучавшихся параметров оценивали по результатам исследования, проведенного в Донецке 16 лет назад. При статистической обработке результатов определяли показатель доли, ошибку выборочной доли. Достоверность разницы сравниваемых показателей определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента, используя on-line калькулятор сайта «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators/calstudent.html>).

Результаты и обсуждение

Все полученные данные были сгруппированы по принадлежности к той или иной педиатрической проблеме.

Здоровые дети

По данным опроса, количество детей, не имевших жалоб, болевших реже одного раза в квартал, не состоявших на диспансерном учете и не аллергиков (т.е. тех, кого можно отнести к 1-й группе здоровья), составило 17,0%, на 4% больше, чем в 2000 г., однако разница недостоверна. Аналогичные данные приведены в литературе [4, 5].

Перинатальный анамнез

Сведения о течении беременности содержались в 571 анкете. Из этого количества почти в половине случаев — 259 (45,4%) были указания ту или иную патологию беременности. В частности, токсикоз отметили 1/4 опрошенных матерей — 149 (26,1%). Кроме токсикоза, относительно часто — 102 (17,9%) случая наблюдалось такое осложнение течения беременности, как угроза срыва. Реже встречались преэклампсия — 6 (1,1%) случаев и кесарево сечение — 9 (1,6%) случаев. Другие причины (хроническая фетоплацентарная недостаточность, антифосфолипидный синдром, анемия, внутриутробная асфиксия плода, отслойка плаценты, пиелонефрит, аллергия и др.) в совокупности наблюдались при 26 беременностях. У 24 женщин патология беременности была сочетанной.

Сведения об обследовании во время беременности содержали 566 анкет, из которых 39 — анкеты не обследованных на инфекции матерей. Таким образом, носительство инфекции оценено у 527 женщин. Положительный результат был выявлен у 31 (5,9%)

беременной, в том числе у 13 — цитомегаловирус, у 11 — токсоплазмоз, у 3 — краснуха, у 3 — гепатит, у 1 — ВИЧ. При этом 22 раза носительство инфекции сопровождалось патологическим течением беременности ($70,97 \pm 8,15\%$), что было достоверно чаще, чем среди неинфицированных (238 из 496, $48,0 \pm 2,24\%$, $t = 2,72$, $p < 0,005$).

Проанализировано влияние патологии беременности на развитие аллергических реакций у ребенка, частоту простудных заболеваний и частоту различных жалоб. Как и предполагалось, выявлена значимая связь указанных явлений с патологическим течением беременности, что позволяет говорить о существенном влиянии этого фактора на состояние здоровья ребенка.

Патология беременности

Число детей от патологической беременности, матери которых на момент анкетирования предъявляли жалобы на состояние детского здоровья, составило 162 ($64,8 \pm 3,02\%$) из 250, а от нормальной — 155 ($51,3 \pm 2,88\%$) из 302. Разница статистически значима (табл. 1).

Никаких аллергических реакций не имели только 64 ($25,7 \pm 2,77\%$) ребенка, родившихся от патологической беременности. Аналогичный показатель среди детей от нормально протекавшей беременности (112 из 298) составил $37,6 \pm 2,81\%$. Еще более убедительное отличие отмечено при учете детей со значительными прояв-

лениями аллергии. Таковые имели 100 ($40,2 \pm 3,11\%$) детей от патологической и только 78 ($26,3 \pm 2,55\%$) — от нормальной беременности (см. табл. 1).

При анализе показателя частоты простудных заболеваний не учитывали анкеты матерей грудных детей. Простудными заболеваниями, иначе острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), чаще трех раз в год болели 106 ($35,1 \pm 2,75\%$) из 302 детей от нормально протекавшей беременности, а при патологии беременности — 112 ($44,8 \pm 3,15\%$) из 250 (см. табл. 1).

Курение беременных и здоровье детей

Сообщения о курении во время беременности содержали 39 (7,0%) анкет из 558. Это сведения сопоставимы с данными Г.С. Аджигеримовой [14] по Астраханской области, где доля курящих беременных составляла 5,1%, но расходятся с иными источниками, согласно которым количество курящих будущих матерей значительно больше. Дети от куривших матерей чаще болеют ОРВИ, бронхитами и достоверно чаще — пневмониями. Не выявлено влияния курения во время беременности на развитие аллергии у детей, наличие каких-либо жалоб и частоту детских инфекций. Отсутствие значимого различия по бронхитам и ОРВИ связано с малым количеством анкет матерей, признавших курение (табл. 2).

Вопреки распространенному в быту мнению, что токсикозы при беременности мальчиками на-

Таблица 1. Влияние патологии беременности на здоровье ребенка

Table 1. Influence of pregnancy pathology on the health of the child

Показатель		Нормальная беременность	Патология беременности	Достоверное различие
Без аллергии	абс.	112 из 298	64 из 249	$t = 3,01$, $p < 0,005$
	%	$37,6 \pm 2,81$	$25,7 \pm 2,77$	
Значительная аллергия	абс.	78 из 298	100 из 249	$t = 3,46$, $p < 0,001$
	%	$26,3 \pm 2,55$	$40,2 \pm 3,11$	
ОРВИ более трех раз в год	абс.	106 из 302	112 из 250	$t = 2,32$, $p < 0,05$
	%	$35,1 \pm 2,75$	$44,8 \pm 3,15$	
Жалобы	абс.	155 из 302	162 из 250	$t = 3,23$, $p < 0,002$
	%	$51,3 \pm 2,88$	$64,8 \pm 3,02$	

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Таблица 2. Влияние курения беременных на состояние здоровья детей, абс. (%)

Table 2. The effect of smoking of the pregnant on the health of children

Показатель	Курившие (n=39)	Не курившие (n=519)
Дети без аллергии	13 (33,3)	168 (32,4)
Бронхиты	24 ($61,5 \pm 7,79$)	277 ($53,4 \pm 2,19$)
Пневмонии	15 ($38,5 \pm 7,79$)	89 ($17,2 \pm 1,65$) $t = 2,68$, $p < 0,02$
ОРВИ более трех раз в год	18 ($46,2 \pm 7,98$)	198 ($38,2 \pm 2,05$)
Детские инфекции	25 (64,1)	324 (62,4)
Какие-либо жалобы	22 (56,4)	292 (56,3)

блюдаются чаще, мы не выявили никакой связи между частотой токсийкозов и полом ребенка.

Вопросы, касающиеся рассмотренных в этом разделе проблем, в анкетах 2000 г. не обсуждались.

Вскармливание

Продолжительность грудного вскармливания оценена у 574 респондентов, поскольку 8 детей на момент анкетирования продолжали вскармливаться грудным молоком. Как показали результаты опроса, примерно половина детей (47,7%) вскармливалась грудным молоком менее 6 мес, 31,0% — менее 3 мес, 51 (8,8%) ребенок — менее месяца, а 37 (6,5%) детей вообще не прикладывались к материнской груди. Более 12 мес кормили детей грудным молоком 31,0% матерей, а 11,0% женщин продолжали кормить детей после полутора лет (некоторых продолжали кормить и после 2 лет). Максимальная продолжительность в двух случаях составила 3,5 года!

Сравнительные с показателями 2000 г. данные о продолжительности грудного вскармливания приведены в табл. 3. Проведенное сравнение свидетельствует об отрицательных тенденциях в отношении родителей к грудному вскармливанию. Так, хотя количество детей, вскармливаемых менее 6 мес, не изменилось за 15 лет, но достоверно увеличилось количество детей, вскармливаемых грудью менее 3 мес и менее месяца.

Таблица 3. Сроки прекращения грудного вскармливания

Table 3. Deadlines for termination of breastfeeding

Длительность вскармливания	2000 г. всего анкет — 698		2016 г. всего анкет — 574	
	абс.	%	абс.	%
Менее 1 мес или отсутствие	32	4,6±0,79	88	15,3±1,50*
Менее 3 мес	150	21,5±1,55	178	31,0±1,93*
От 4 до 6 мес	199	28,5±1,71	96	16,7±1,56*
Менее 6 мес	349	50,0±1,89	274	47,7±2,47
Более 6 мес	349	50,0±1,89	300	52,3±2,47
От 6 до 12 мес	244	35,0±1,8	121	21,1±1,70*
Более года	105	15,0±1,35	178	31,0±1,93*
Более полутора лет	30	4,2±0,77	63	11,0±1,30*
Три и более года	2	0,3±0,2	11	1,9±0,57*
Средний возраст прекращения		7 мес		8,5 мес

Примечание. * — Достоверная разница между годами.

Таблица 4. Сроки прекращения грудного вскармливания в динамике лет

Table 4. Deadlines for termination of breastfeeding in the dynamics of years

Возрастной период	Период вскармливания			
	1–3 мес		12–18 мес	
	абс.	%	абс.	%
1 – 6 лет, n= 230 (1-я группа)	22	9,8 ± 1,94	57	24,8 ± 2,82
7 – 12 лет, n=187 (2-я группа)	36	19,3 ± 2,88	37	19,8 ± 2,91**
13 – 17 лет, n=147 (3-я группа)	30	20,4 ± 3,32*	22	14,0 ± 2,94**.#

Примечание. Достоверное различие: * — с 1-й группой ($t = 2,40, p < 0,02$); ** — с 1-й группой ($t = 2,79, p < 0,01$); # — со 2-й группой ($t = 2,8, p < 0,05$).

Достоверно увеличилось количество вскармливавшихся более года, однако это произошло за счет детей, которых кормили более полутора лет. Такая продолжительность грудного кормления не соответствует современным рекомендациям о продолжительности естественного вскармливания и не является полезной. За счет этой группы повысился средний возраст прекращения грудного вскармливания.

Приведенные данные отражают средние показатели за 16 лет. Более точно современные тенденции в отношении к грудному вскармливанию можно проследить, проанализировав его по трем возрастным группам: 1–6, 7–12, 13–17 лет (табл. 4). Данные табл. 4 наглядно демонстрируют положительную динамику, наметившуюся за последние 6 лет, что не было выявлено при одномоментном анализе анкет всех возрастов: количество вскармливавшихся грудью в течение от 1 до 3 мес достоверно снизилось, а количество вскармливавшихся 12–18 мес достоверно выросло.

Для детей первого года жизни характер вскармливания является важнейшим средовым фактором, способствующим реализации генетической предрасположенности к аллергиям. В связи с этим нами предпринята попытка проследить взаимосвязь продолжительности грудного кормления с частотой и временем возникновения аллергических реакций (табл. 5).

Среди детей, не получавших грудное молоко, аллергические реакции возникали у 67,6%. С увеличением сроков грудного вскармливания частота развития аллергических реакций обратно пропорционально достоверно уменьшалась, достигая показателя 43,5% у вскармливавшихся в течение от 12 до 18 мес. У детей, получавших грудное молоко более полутора лет, аллергические реакции возникали в 57,1±6,23% случаев, т.е. количество аллергиков увеличилось, что подчеркивает неэффективность продолжения грудного кормления после полутора лет.

Появление аллергических реакций на первом году жизни не зависело от времени прекращения грудного вскармливания. В то же время аллергия, начавшаяся после года жизни, достоверно чаще встречалась у детей, которых кормили грудью менее 3 мес в сравнении с теми, кого кормили год или полтора (65,4±5,28% против 43,6±4,73%, $t=3,04$, $p<0,005$).

Дети и компьютер

Согласно данным анкетирования, наших детей с грудного возраста приучают к оргтехнике. Дети смотрят телевизор с возраста 8 мес, играют в компьютер с 9 мес жизни, в телефон — с 2 лет. Годовалые дети проводят у телевизора в среднем 30 мин в день, в два года — 1 ч 15 мин. Максимально в годовалом возрасте пребывание у телевизора продолжается 3 ч в день, в два года — 6 ч. С компьютером в годовалом возрасте знакомы 3 ребенка, среди двухлеток только 4 малыша из 27 обходятся без компьютера. Четверо детей этого возраста уже играют и на телефоне. Эти цифры растут в геометрической прогрессии с возрастом.

Наибольший вред, без сомнения, приносит длительное времяпровождение у компьютера. В среднем дети проводят у компьютера от 47 мин в 1–2 года до 3 ч в день в 16–17 лет. По данным американских исследователей, пятилетние дети проводят у компьютера в среднем 4,1 ч, а подростки — 7,5 ч в день [15]. Согласно нашим данным, 22 (4,0%) ребенка тратят на такое времяпровождение 10 ч и более в день, некоторые — все свободное время; в возрасте

2 лет максимальное отмеченное время составляет 5 ч! Не удивительно, что у современных детей неврологические жалобы (головная боль, утомляемость, вялость, рассеянность, агрессивность, навязчивые движения) встречаются в 40,5±2,49% случаев, что существенно выше показателя 2000 г., когда неврологические жалобы предъявляли 20% респондентов.

В 2000 г. распространение компьютеров на постсоветском пространстве не было столь значительным, как в настоящее время, поэтому масштабных исследований о влиянии компьютера на здоровье детей того периода в доступной литературе мы не обнаружили. В работах содержится пересказ советов Американской академии педиатрии по «диагностике» и предупреждению компьютерной зависимости [16, 17] либо вообще имеются опровержения вреда компьютера для здоровья [18]. Зарубежные авторы с этим периодом связывают только начало геймерского бума [19], обусловившего массовое распространение компьютерной зависимости, а рекомендации педиатров той поры, в том числе и Американской академии педиатрии, связаны в основном с просмотром телепередач [20].

Компьютерная зависимость, как проблема, изучена в более поздних исследованиях [21, 22]. В настоящее время Американская академия педиатрии выделяет такие негативные последствия избыточного «экранного времени» для ребенка: ожирение, нерегулярные графики сна и более короткая продолжительность сна, поведенческие проблемы, потеря социальных навыков, насилие [23].

Дети, ведущие «здоровый образ жизни» (сидение у компьютера не более 2 ч., отсутствие в доме курящих лиц), составляют 44,9% (253 из 564). Такие дети достоверно реже испытывают неврологические жалобы, чем все остальные (31,2±2,91 против 41,1±2,08, $t=2,75$, $p<0,02$).

Отношение к прививкам

Скептическое отношение к прививкам высказали 20,5%, а отрицательное — 11,3% матерей. Большая часть (68,2%) положительно относится к проведению профилактических прививок, однако по сравнению

Таблица 5. Зависимость аллергических реакций у детей от продолжительности грудного вскармливания

Table 5. Dependence of allergic reactions in children on the duration of breastfeeding

Показатель	Всего анкет	всего случаев	Количество аллергиков после года		
			%	достоверные различия с группой от 12 до 18 мес	
				<i>t</i>	<i>p</i>
Вся выборка	564	298	52,8		
Не кормили вообще	37	25	67,6±7,70	2,68	<0,01
Кормили: менее месяца	88	53	60,2±5,22	2,49	<0,01
менее 3 мес	178	105	59,0±	2,62	<0,005
менее 6 мес	274	150	54,7±3,01	2,04	<0,05
от 1 до 1,5 года	115	50	43,5±4,62		
более 1,5 года	63	36	57,1±6,23		

с 2000 г. доверие родителей к прививкам существенно снизилось — в 2000 г. положительно к профилактическим прививкам относились 91% матерей.

Выводы

1. Патология беременности наблюдается у половины опрошенных женщин и влияет на количество жалоб, на состояние здоровья детей, частоту аллергических реакций и подверженность детей простудным заболеваниям.
2. Хроническое носительство инфекции выявляется общепринятыми методами только у 5% беременных. У инфицированных женщин патология беременности наблюдается достоверно чаще.
3. Дети от куривших матерей чаще болеют ОРВИ, бронхитами и пневмониями.
4. За последние 6 лет уменьшилось количество детей, вскармливаемых грудью в течение от 1 мес до 3, и увеличилось количество детей, получающих грудное вскармливание в течение 1–1,5 года (положительные сдвиги); но также увеличилось

количество тех, кого кормили в течение более полутора лет, а максимальный срок кормления грудью достиг 3,5 года (отрицательные сдвиги).

5. С увеличением сроков грудного вскармливания до 18 мес частота развития аллергических реакций достоверно уменьшается. Имеет смысл рекомендовать продолжение грудного вскармливания до полутора лет, но не более.
6. Наблюдается неоправданное омоложение пользователей оргтехники. Увлечение оргтехникой более 2 ч в день в любом возрасте приводит к повышению частоты неврологических расстройств, в связи с чем этот временной отрезок может быть рекомендован в качестве максимального при работе/играх с компьютером и другими гаджетами.
7. Доверие родителей к профилактическим прививкам существенно снизилось, что требует усиления медицинской пропаганды необходимости проведения профилактической вакцинации.
8. Согласно анкетированию родителей, количество детей 1-й группы здоровья составляет 17,0%.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bruner C. From child health coverage to healthy child development. J Pediatrics 2010; 157: 1: 3–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.03.035.
2. Вербицкая Л.И. Особенности детской смертности в Республике Саха (Якутия) Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2011; 1: 7–10. [Verbitskaya L.I. Features of infant mortality in the Republic of Sakha (Yakutia). Problemy Sotsialnoi Gigeny, Zdravookhraneniya, i Istorii Meditsiny 2011; 1: 7–10 (in Russ)]
3. Здоровье и образование детей — основа устойчивого развития российского общества и государства. М, 2011; 26. [Health and education of children — the basis of sustainable development of Russian society and the state. Moscow 2011; 26 (in Russ)]
4. Баранов А.А. Современные подходы к изучению заболеваемости детского населения России. Рос педиатр журн 2008; 5: 4–7. [Baranov A.A. Current approaches in the study of the incidence of child population of Russia. Ros Pediatr Zhurn 2008; 5: 4–7 (in Russ)]
5. Чечельницкая С.М., Чубаров М.М., Волков А.М. Современные подходы к оценке физического состояния. Бюллетень национального НИИ общественного здоровья РАМН 2008; 1: 27–34. [Chechelniczkaya S.M., Chubarov M.M., Volkov A.M. Current approaches to the assessment of the physical condition. Bulletin Natsionalnogo NII Obschestvennogo zdorovya RAMN 2008; 1: 27–34 (in Russ)]
6. Баранов А.А., Баранова-Намазова Л.С., Ильин А.Г. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. Рос педиатр журн 2013; 5: 4–14. [Baranov A.A., Baranova-Namazova L.S., Ilyin A.G. Scientific research in pediatrics: the directions, achievement and perspectives. Ros Pediatr Zhurn 2013; 5: 4–14 (in Russ)]
7. Марковский В.Д., Сорокина И.В., Плiten О.Н., Шерстюк С.А. Влияние инфекционной патологии матери на исход беременности и состояние здоровья плода и новорожденного. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения 2012; 7(2): 691–693. <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-infektsionnoy-patologii-materi-na-ishod-beremennosti-i-sostoyanie-zdorovya-ploda-i-novorozhdennogo>. [Markovsky V.D., Sorokina I.V., Pliten O.N., Sherstyuk S.A. Influence of maternal infectious pathology on the outcome of pregnancy and the state of health of the fetus and newborn. Zdorovye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ih resheniya 2012; 7(2): 691–693. <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-infektsionnoy-patologii-materi-na-ishod-beremennosti-i-sostoyanie-zdorovya-ploda-i-novorozhdennogo> (in Russ)]
8. Russell C.S., Tayloe R, Law C.E. Smoking in pregnancy, maternal blood pressure, pregnancy outcome, baby weight and growth, and other related factors. A prospective study. British Journal of Preventive and Social Medicine 1968; 22(3): 119–126.
9. Duijts L.I., Jaddoe V.W., Hofman A., Moll H.A. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infants. Pediatrics 2010; 126: 1: 18–25. DOI: 10.1542/peds.2008-3256.
10. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol 2010, 21 (Suppl. 21): 1–125. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.
11. Островский И.М., Куренная М.В., Острополец М.С. Здоровье детей глазами родителей: вскармливание и аллергия. Материалы Харківської регіональної науково-практичної конференції: «Харчування здорової та хворої дитини». Харків 1999; 20–22. [Ostrovskiy I.M., Kurenayaya M.V., Ostropolets M.S. Opinion of parents on children's health. Perinatologia I pediatria 1999; 3: 3–5. (in Ukr)]
12. Островский И.М., Острополец М.С., Мартынова Е.А. Здоровье детей глазами родителей: вскармливание и аллергия. Материалы Харківської регіональної науково-практичної конференції: «Харчування здорової та хворої дитини». Харків 1999; 20–22. [Ostrovskiy I.M., Ostropolets M.S., Martynova E.A. Opinion of parents on children's health: breastfeeding and allergies. Materials of Kharkov regional scientific-practical conference «Nutrition of a healthy and sick child». Kharkiv 1999; 20–22. (in Ukr)]
13. Островский И.М., Сальникова И.Г., Козлова Е.Н., Куренная М.В. Здоровье детей глазами родителей: система питания. Детская гастроэнтерология 1999. Сб. мат. 6-й

- конф. «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» Москва, 24–26 марта 1999 г. Москва 1999; 15–16. [Ostrovskiy I.M., Salnikova I.G., Kozlova E.N., Kurenaya M.V. Opinion of parents on children's health: digestive system. Children's gastroenterology, 1999. collection of materials of the sixth conference «Actual problems of abdominal pathology in children» Moscow, March 24–26 1999. Moscow 1999; 15–16 (in Russ)].
14. Аджигеримова Г.С. Влияние некоторых социально-гигиенических факторов (факторов риска) на состояние здоровья детей. Фундаментальные исследования 2013; 5–2: 231–235. [Adzhigerimova G.S. Influence of some social and hygiene factors (risk factors) on children's health. Fundamentalnyye issledovaniya 2013; 5–2: 231–235 (in Russ)].
 15. Tandon P.S., Zhou C., Lozano P., Christakis D.A. Preschoolers' total daily screen time at home and by type of day care. Pediatrics 2011; 158: 297–300. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.08.005.
 16. Полтева С. Около компьютера: ужастики и страшилки, правда и вымысел. Здоровье 1997; 4: 17–20. [Polteva S. Near the computer: horror and horror stories, truth and fiction. Zdorovye 1997; 4: 17–20 (in Russ)].
 17. Колчанова Л. Психологические проблемы Интернет-зависимости. Обучение и карьера 2001; 3: 59–61. [Kolchanova L. Psychological problems of Internet addiction. Obucheniye i karyera 2001; 3: 59–61 (in Russ)].
 18. Иванченко В. Компьютер и здоровье. Подводная лодка 2000; 8: 30–37. [Ivanchenko V. Computer and health. Podvodnaya lodka 2000; 8: 30–37 (in Russ)].
 19. Rosen L.D., Lim A.F., Felt J., Carrier L.M., Cheever N.A., Lara-Ruiz J.M., Mendoza J.S., Rokkum J. Media and technology use predicts ill-being among children, preteens and teenagers independent of the negative health impacts of exercise and eating habits. Computers in Human Behavior 2014; 35: 364–375. <https://www.journals.elsevier.com/computers-in-human-behavior>
 20. Committee on Public Education. Children, adolescents, and television. Pediatrics 2001; 107: 423–426.
 21. Boone J.E., Gordon-Larsen P., Adair L.S., Popkin B.M. Screen time and physical activity during adolescence: longitudinal effects on obesity in young adulthood. Int J Behav Nutr Phys Act 2007; 4: 426–436. DOI: 10.1186/1479-5868-4-26.
 22. Yee N. Motivations of Play in Online Games. J Cyber Psychol Behav 2007; 9: 772–775.
 23. Council on communications and the media. Children, adolescents, and the media. American Academy of Pediatrics Policy. <http://pediatrics.aappublications.org/site/aappolicy/index.html/> Last 14.03.2017.

Поступила 14.03.17

Конфликт интересов:

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

Received on 2017.03.14

Conflict of interest:

The authors of this article are confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should reported.

Остеопороз у детей и его актуальность для детской спортивной медицины

С.О. Ключников, Д.А. Кравчук, М.Г. Оганнисян

Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Osteoporosis in children and its relevance for pediatric sports medicine

S.O. Kljuchnikov, D.A. Kravchuk, M.G. Ogannisyan

Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical and Biological Agency

Лекция посвящена одной из актуальных проблем современной медицины — остеопорозу. Обсуждаются современные тенденции в представлениях об эпидемиологии, факторах риска, диагностических подходах, многократно подтвержденных в отечественных и зарубежных работах. Особое внимание обращено на неоднозначность и противоречивость информации об остеопорозе в детском и подростковом возрасте, а также на отсутствие убедительных исследований данного вопроса в детской спортивной медицине. Авторы проводят анализ общепринятых подходов к выявлению групп риска по развитию остеопороза у детей, детально обсуждают предрасполагающие факторы и сложные вопросы диагностики этого состояния. В публикации приведены результаты собственных наблюдений за наиболее сложной с клинической точки зрения группой детей и подростков, занимающихся спортом, в том числе спортом высших достижений. Отдельный раздел посвящен анализу применяемых фармакологических средств для профилактики и лечения остеопороза у детей и юных атлетов. Представленные данные приведены в соответствии с официальной информацией Всемирного антидопингового агентства (WADA, 2017).

Ключевые слова: дети, молодые атлеты, спортивная медицина, остеопороз, β -Crosslaps, C-телопептид коллагена I типа

Для цитирования: Ключников С.О., Кравчук Д.А., Оганнисян М.Г. Остеопороз у детей и его актуальность для детской спортивной медицины. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 112–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-112-120

The article is dedicated to one of the urgent problems of modern medicine — osteoporosis. Modern trends in the national epidemiology, risk factors, and diagnostic approaches are discussed. Particular attention is paid to the ambiguity and inconsistency of information on osteoporosis in childhood and adolescence, as well as the lack of convincing studies of this issue in children's sports medicine. The authors conduct an analysis of the generally accepted approaches to the identification of risk groups for the development of osteoporosis in children, the predisposing factors and complex issues of diagnosing this condition are discussed in detail. The publication presents the results of our own observations of the most complex clinical cases in a group of children and adolescents involved in sports, including elite sports. A separate section is devoted to the analysis of pharmacological agents for the prevention and treatment of osteoporosis in children and young athletes. All presented data are in accordance with the legislation and rules of the World Anti-Doping Agency (WADA, 2017).

Key words: children, young athletes, sports medicine, osteoporosis, β -Crosslaps, C-telopeptide of type I collagen

For citation: Kljuchnikov S.O., Kravchuk D.A., Ogannisyan M.G. Osteoporosis and its actuality for child sports medicine. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(3): 112–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-112-120

Наряду с традиционными представлениями о том, что актуальность проблемы остеопороза определяется в первую очередь высоким риском переломов в пожилом и старческом возрасте, сегодня в мировой литературе описаны значимые особенности проявлений этого заболевания и у спортсменов, причем даже у юниоров. В частности, подтверждением этого могут служить нередко выявляемые у спортсменов повышенная травматизация костей и суставов с исходом в хронические остеоартрозы, иммунные расстройства и частые инфекционные заболевания,

риск нарушения толерантности к глюкозе и/или развития сахарного диабета и некоторые другие клинически и социально значимые состояния [1, 2].

Научные исследования также свидетельствуют о том, что низкие пиковая костная масса, потребление кальция и обеспеченность организма витамином D, особенности питания (в том числе региональные) и чрезмерная физическая активность являются существенными факторами, обуславливающими и/или предрасполагающими к формированию остеопороза. Именно эти факторы нередко выявляются у профессиональных спортсменов, причем различного возраста и различного спортивного стажа [3–7].

На наш взгляд, особое значение имеет неоднозначное отношение педиатров к данной проблеме. Это можно проиллюстрировать итогами краткого опроса, проведенного нами на одном из крупнейших научных педиатрических форумов в октябре 2016 г. В частности, каждый второй из 180 опрошенных практикующих педиатров отметил, что большая физическая нагрузка способствует предупреждению

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Ключников Сергей Олегович — д.м.н., проф., рук. научно-исследовательской лаборатории медицинских проблем в спорте высших достижений Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России clinika.dek@gmail.com

Кравчук Дарья Андреевна — врач-педиатр Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России
Мкртыч Гагикович Оганнисян — к.б.н., аналитик Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России
121059 Москва, Б. Дорогомиловская ул., д. 5

развития остеопороза. Не углубляясь в скрупулезный анализ такого ошибочного стереотипа, приведем некоторые факты, подтверждающие актуальность проблемы остеопороза для детско-юношеского спорта.

Остеопороз у детей

Остеопороз у детей рассматривается как кальций-дефицитная болезнь [8]. При тяжелом остеопорозе костная масса снижается до 40–50% от возрастной нормы. Вследствие этого кость менее устойчива к механическим воздействиям, обуславливая легкость возникновения переломов даже при минимальной травматизации и нагрузке.

Классически остеопороз рассматривается как мультифакторное системное метаболическое заболевание костной системы, характеризующееся снижением костной массы в единице объема, нарушением микроархитектоники кости, приводящее в результате чрезмерной хрупкости костей к высокому риску переломов. По данным ВОЗ, остеопороз занимает четвертое место после сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии и сахарного диабета. На современном этапе это заболевание получило название «тихой», или «безмолвной» эпидемии, так как, протекая бессимптомно, нередко диагностируется уже при наличии осложнений, т.е. переломов. Установлено, что переломы, связанные с остеопорозом, регистрируются чаще, чем инфаркт миокарда, инсульты и рак молочной железы, а практически каждый пятый пациент с остеопоротическим переломом шейки бедра или позвоночника в течение года умирает. У женщин число случаев смерти от перелома шейки бедра равно числу умерших от рака молочной железы и в 4 раза больше, чем смертей от рака эндометрия [9].

Медико-социальный ущерб от остеопороза, в том числе экономические затраты на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с остеопоротическими переломами, определяется как очень высокий. Так, ежегодные траты только на госпитализированных пациентов с переломами шейки бедра составляют 300 млн евро в Швеции, 600 млн евро во Франции. Серьезность проблемы остеопороза подтверждается данными Национального фонда остеопороза США (NOF), согласно которым остеопорозом страдают более 9,9 млн американцев, а у 43,1 млн отмечается снижение плотности костной ткани [10]. Опасность остеопороза заключается в том, что заболевание клинически может себя никак не проявлять, пока не осложнится переломом, который иногда возникает вследствие минимального воздействия или даже без какой-либо травмы.

Если раньше остеопороз рассматривался как болезнь исключительно пожилых людей, обусловленная возрастной потерей костной массы, то в настоящее время доказано, что истоки заболевания лежат в детском возрасте, в периоде интенсивного увеличения костной массы.

Индивидуальная программа роста состоит в достижении генетически запрограммированных не только линейных размеров, но и минеральной плотности костной ткани. Наряду с этим, существует множество эндогенных и экзогенных факторов, способных вызвать у детей отклонения от генетической программы развития, в том числе костной ткани, как до, так и после рождения. В этих условиях могут формироваться различные остеопатии.

Согласно классификации причин, способствующих развитию остеопений (остеопороза) у детей [11], помимо внутриутробных и характерных для детей раннего возраста существуют многочисленные факторы и у детей старшего возраста и подростков. В том числе:

- неправильное питание, дефицит белка, молочных продуктов;
- полигиповитаминозы;
- низкое содержание кальция в диете;
- болезни желудочно-кишечного тракта, почек, печени, ревматические, эндокринные и др.;
- курение, злоупотребление пивом, алкоголем.

Не следует забывать и о так называемых ятрогенных остеопениях, к развитию которых могут привести стероидные гормоны при системном применении, тиреоидные гормоны, антиконвульсанты (фенобарбитал и др.), гепарин (длительная терапия — 3 мес и более), химиотерапевтические препараты, антациды при длительном применении (особенно алюминийсодержащие лекарственные средства) и т.д. Перечисленные факторы оказывают негативное влияние на формирование максимума костного пика; содействуют различным функциональным изменениям, которые могут переходить в патологическую остеопению с остеопорозом, риском деформаций и костных переломов в молодом и пожилом возрасте.

Необходимо учитывать, что развитие остеопении или даже остеопороза у детей во многом предопределяется быстрыми темпами роста, высокой скоростью моделирования скелета и дефицитом в растущем организме фосфатов и кальция при несовершенстве путей их транспорта, метаболизма и утилизации [12, 13]. Кроме того, выделяются определенные возрастные критические периоды детства, характеризующиеся высокой степенью риска снижения минеральной плотности костной ткани и развитием переломов [14, 15]. Так, по данным С.В. Мальцева, из 1510 обследованных детей наибольшая частота остеопении и остеопороза наблюдалась у школьников подросткового возраста — у 56,2 и 6% соответственно [15].

У детей остеопороз чаще вторичный, как следствие самых различных по этиологии заболеваний. В результате снижения костной массы переломы костей как при первичном, так и при вторичном остеопорозе имеют типичную локализацию: тела позвонков, дистальный отдел лучевой кости, проксимальный отдел плечевой кости, шейка бе-

дра и область вертелов бедренной кости. В телах позвонков встречаются как истинные компрессионные переломы, так и «ползучая» деформация при образовании «рыбьих» позвонков вследствие микропереломов.

Среди клинических проявлений наиболее часто описываются боль, уменьшение роста, деформация позвоночника, судороги в конечностях. Однако следует учитывать, что если острая боль скорее свидетельство перелома, то тупая боль в костях или пояснице, выраженная утомляемость при длительном нахождении в одной позе могут оказаться симптомами остеопороза. Признаем, что у профессиональных спортсменов вопросы дифференцирования боли по ее характеру и этиологии могут быть предметом самостоятельной дискуссии, а с учетом специфики самого спорта «терпеть боль» — скорее стиль жизни. Поэтому рассматривать боль как клинический маркер остеопороза у профессиональных спортсменов по крайней мере не информативно.

Сомнительными представляются и жалобы на «судороги в ступнях и икрах». Трактовка данных признаков в легкой атлетике, многоборье или у спортсменов в игровых видах (хоккей, футбол и др.) чрезвычайно затруднена и продолжает привлекать внимание ученых. В качестве примера отметим в связи с этим продолжающиеся активные дискуссии ученых по наиболее популярным теориям происхождения «спортивных» судорог: электролитные нарушения и изменение контроля за нейромышечной регуляцией.

Уменьшение роста — данный феномен обусловлен снижением высоты тел позвонков, в результате позвоночник «проседает». Этот клинический признак, так же, как и боль, весьма сомнителен по своей информативности, тем более на ранних стадиях остеопороза у спортсменов юного возраста.

Описанные в литературе такие симптомы, как хрупкость ногтей и пародонтоз, в определенной мере означают лишь предрасположенность к остеопорозу и вряд ли могут быть использованы как объективные маркеры ранних клинических проявлений.

Таким образом, классические клинические маркеры не могут однозначно использоваться врачами при верификации диагноза «остеопороз» у профессиональных атлетов.

Остеометрия у детей и подростков

Исходя из классических трактовок в практической медицине диагноз «остеопороз» у детей требует наличия в анамнезе клинически подтвержденных переломов длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, компрессионных переломов тел позвонков, низких показателей костной массы или костной плотности. Определение минеральной плотности костной ткани должно рассматриваться как составная часть оценки костного здоровья при повышенном риске переломов. В настоящее

время выделяют четыре типа технологий для измерения минеральной плотности костной ткани:

- моноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (SXA);
- биоэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), включая периферическую DXA (pDXA);
- радиографическая абсорбциометрия (RA);
- количественная компьютерная томография (QCT), включая периферическую QCT.

Для определения минеральной плотности костной ткани позвоночника можно использовать и QCT, которая является единственным методом, представляющим результаты исследования в трехмерном измерении. Метод дает возможность дифференцированно оценивать минеральную плотность в трабекулярной и кортикальной костной ткани. В отличие от DXA, при QCT нет искажений показателя минеральной плотности костной ткани, связанных с тучностью пациента, а также вызванных сопутствующей патологией, например спондилоартритом и остеофитами, обызвествлением стенки аорты или наличием участков остеосклероза, развивающегося в результате дегенеративных заболеваний или переломов позвонков. Но большие дозы облучения при QCT, а также высокая стоимость обследования ограничивают широкое применение этой технологии в диагностике остеопороза, использование ее оправдано лишь в ситуациях, требующих дифференциальной диагностики.

В последние годы при диагностике остеопороза активно используются ультразвуковые исследования (УЗИ), которые в отличие от рентгеновской денситометрии позволяют оценивать такие характеристики костной ткани, как скорость распространения ультразвука в кости и широкополосное затухание ультразвуковой волны в определенном участке скелета. Параметры УЗИ отражают степень эластичности и прочности костной ткани и коррелируют с минеральной плотностью костной ткани позвоночника и шейки бедра. В настоящее время высказывается мнение о возможности применения ультразвуковой денситометрии для скринингового определения риска переломов. Однако научно-методические и практические аспекты применения этих приборов в диагностике остеопороза и оценке эффективности терапии продолжают дискутироваться [16].

Рентгенография традиционно довольно активно используется для диагностики остеопороза и его осложнений. Однако ее нельзя отнести к методам ранней диагностики, поскольку рентгенологические признаки остеопороза появляются, когда 20–30% костной массы уже потеряно. Наиболее сложно оценить выраженность остеопороза в позвоночнике, поскольку ни один из его рентгенологических признаков не является специфичным. Часто рентгенография позволяет выявить остеопороз лишь на поздней стадии, когда уже имеются остеопоротические

переломы. С учетом стремительно меняющейся морфофизиологии у подростков [17] целесообразность широкого использования данного метода вызывает большие сомнения.

Определение минеральной плотности костной ткани проводится всем детям при первичных заболеваниях костей или хронических заболеваниях, влияющих на минерализацию костной ткани. Рекомендуется исследование минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и по показаниям по программе «все тело» до начала лечения препаратами, оказывающими влияние на минерализацию костной ткани, а также для мониторинга эффективности проводимой антирезорбтивной терапии. Минимальный срок для повторного определения минеральной плотности костной ткани при мониторинге эффективности терапии тяжелых форм остеопороза составляет 6 мес. В неосложненных случаях измерение минеральной плотности костной ткани целесообразно осуществлять не чаще одного раза в год.

В клинической практике «золотым стандартом» диагностики остеопороза считается остеоденситометрия [18]. Остеоденситометрия периферических отделов скелета (DXA) является наиболее предпочтительным методом оценки костной массы и минеральной плотности костной ткани у детей и подростков. В сложных и неясных случаях для наиболее точной диагностики у детей и подростков проводят измерения минеральной плотности костной ткани и минеральной костной массы в поясничном отделе позвоночника или исследование минеральной плотности костной ткани по программе «все тело». Сканирование всего тела может быть полезно при выявлении пациентов с хроническими заболеваниями или состояниями, которые связаны с недостаточным питанием (нервная анорексия, воспалительные заболевания кишечника) или с мышечным и скелетным дефицитом (идиопатический ювенильный остеопороз, несовершенный остеогенез).

Определение минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости — ненадежный метод оценки минерализации костной ткани у растущих детей вследствие значительной вариабельности скелетного развития. У детей с задержкой линейного роста и развития результаты исследований минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и по программе «все тело» должны анализироваться с учетом абсолютного роста или ростового возраста или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающими специфические для возраста, пола и роста Z-критерии.

Согласно клиническим рекомендациям (2009 г.), термин «остеопороз» не должен появляться в педиатрических денситометрических заключениях без данных анамнеза о случаях переломов костей [19]. Т-индекс опять же не должен использоваться для оценки

минеральной плотности костной ткани у детей и подростков. Заключение о «снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой» может быть сделано только на основании Z-критерия менее $-2,0$ SD. При Z-критерии более $-2,0$ SD минеральной плотности костной ткани в заключении резюмируется: «показания в пределах возрастной нормы».

Несмотря на то, что системы DXA являются наиболее изученными и широко применяются в клинической практике, этот диагностический метод имеет определенные недостатки. В частности, диагностика остеопороза возможна только при значительной потере костной массы. Даже при выявлении низкой минеральной плотности костной ткани нельзя идентифицировать всех пациентов, у которых может произойти перелом. Если лечение назначать только пациентам (не юниорам), с диагнозом остеопороз, согласно классификации ВОЗ (T-критерий $\leq 2,5$ стандартных отклонений), то многие из тех, у кого в последующем случится перелом, не будут выявлены, а следовательно, будет упущена возможность профилактики риска перелома [20]. Кроме того:

- данный метод не позволяет прогнозировать уровень потери костной массы;
- для прогноза переломов у детей значение результатов исследования минеральной плотности костной ткани в настоящее время точно не определено;
- оценка изменения плотности костной массы возможна только через 1,5–2 года после начала терапии, т.е. отсутствует возможность мониторинга эффективности применяемых у пациента лекарственных средств;
- высока стоимость аппаратов и самого исследования; так, оснащение данным прибором в РФ составляет 1,2 аппарата на 1 млн населения, при рекомендациях ВОЗ 11 аппаратов на 1 млн.

Важным аспектом является также то, что с помощью методов «костной денситометрии» можно судить об основных параметрах прочности костной ткани, однако эти методы не дают никакой информации о состоянии костного метаболизма. Уровень формирования и резорбции костной ткани может быть оценен несколькими способами: путем измерения ферментативной активности костных клеток (остеобластов и остеокластов) или определения продуктов деградации костного матрикса, которые высвобождаются в циркуляцию в процессе костного обмена.

Исходя из вышеизложенного, наряду с измерением минеральной плотности костной ткани, весьма актуальным представляется использование биохимических маркеров остеопороза [21, 22]. В частности, в проведенном на базе Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России исследовании с участием спортсменов высшей квалификации, в том числе до 18 лет, нами были не только проанализированы факторы риска развития остеопороза в этой профес-

сиональной группе, но и осуществлена диагностика данного заболевания на основе биохимических показателей, традиционно исследуемых при проведении обязательного для спортсменов углубленного медицинского обследования.

На рис. 1 представлены данные о содержании β -Crosslaps (С-телопептида — продукта деградации коллагена I типа и маркера костной резорбции) у спортсменов-юниоров различных возрастных групп. Как видно, уровень β -Crosslaps превышает норму во всех возрастных группах, особенно у 14–15-летних спортсменов. Также обращает на себя внимание тот факт, что если в возрасте 14–15 лет значения были выше у юношей, то после 15-летнего возраста — начинают преобладать у девушек. Возможно, повышение данного маркера связано со специфической активностью метаболических процессов в организме спортсмена в этом возрасте. Если рассматривать данный

параметр с учетом видов спорта, то наибольший уровень β -Crosslaps характерен для атлетов в игровых видах спорта и единоборствах (рис. 2).

Наряду с этим, целесообразно обратить внимание на то, что уровень общего кальция в крови находился в пределах нормальных референсных значений. Не отмечено каких-либо различий этого показателя в зависимости от видов спорта. Объяснением данного феномена может быть тот факт, что уровень кальция в крови является одной из наиболее стабильных констант гомеостаза организма человека. При формировании патофизиологических реакций, сопровождающихся повышенным потреблением и/или экскрецией кальция, включается мощнейший и многоступенчатый механизм поддержания оптимального его уровня в крови [23]. Это, безусловно, не позволяет в полной мере опираться на данный биохимический параметр при диагностике остеопороза у спортсменов.

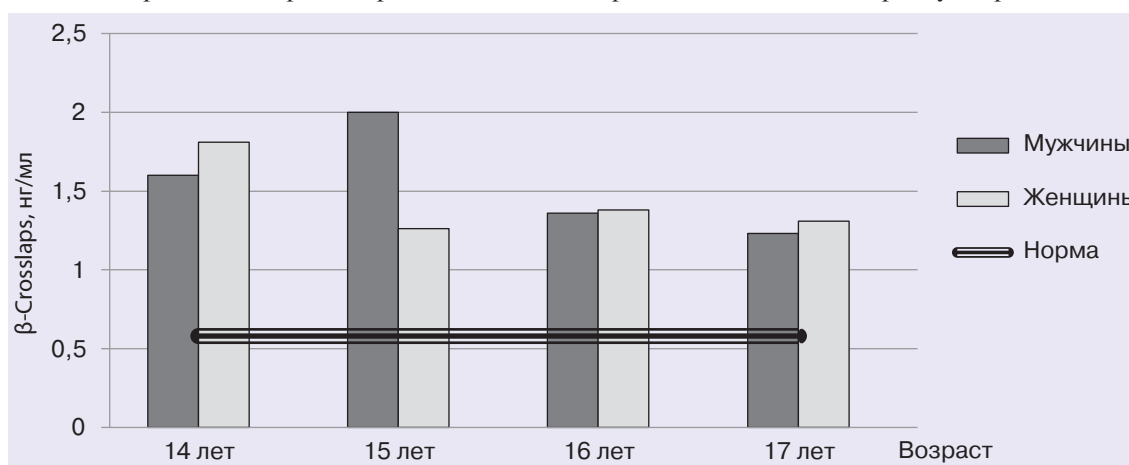


Рис. 1. Уровень β -Crosslaps (С-телопептида коллагена I типа) в крови юниоров — членов сборных команд России в зависимости от пола и возраста.

Fig. 1. Depending on age and gender levels of β -Crosslaps in blood of young athletes — members of national team of Russia

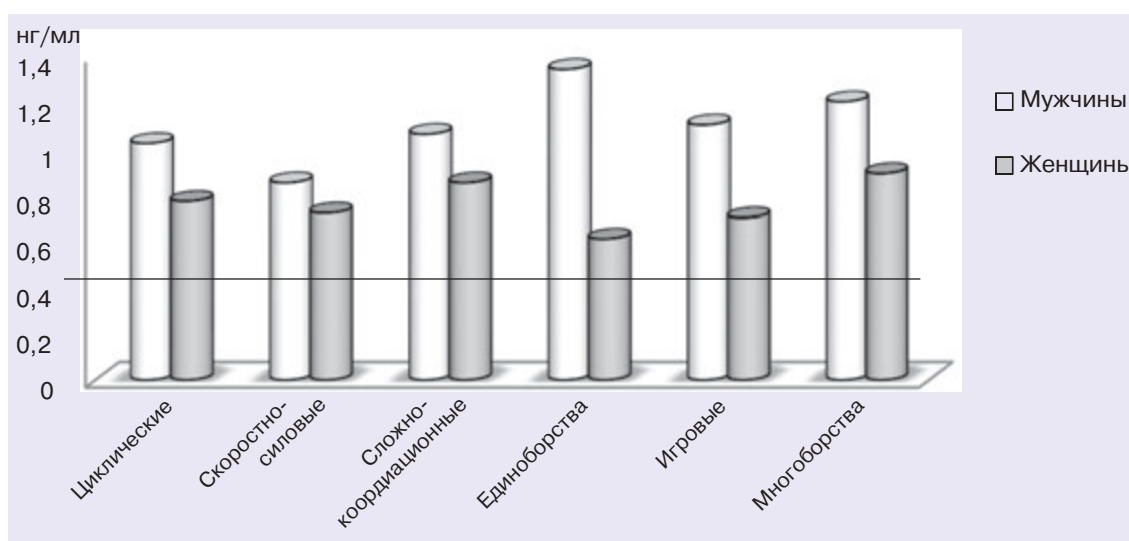


Рис. 2. Уровень β -Crosslaps (С-телопептида коллагена I типа) у спортсменов-юниоров в зависимости от вида спорта (0,6 нг/мл — верхняя граница нормальных значений).

Fig. 2. β -Crosslaps level in young athletes depending on sports (0,6 ng/ml — upper border of normal values)

Наиболее значимыми факторами риска развития остеопороза (особенно для юных спортсменов), кроме генетических, на наш взгляд, являются:

- низкая пиковая костная масса;
- женский пол, позднее начало менструаций, аменорея;
- низкое потребление кальция;
- чрезмерная физическая активность;
- дефицит витамина D.

Проблеме остеопороза именно в спорте высших достижений посвящено небольшое количество научных работ. Проведенный нами специальный анализ мировой литературы показал, что в базе данных PubMed/Medline в период с 2011 по 2015 г. по этой тематике были опубликованы только 33 научные статьи, причем пик публикационной активности приходится на 2015 г. Так, по материалам научной литературы, частота остеопороза (на основании денситометрии) варьирует от 4,1 до 13%, причем наибольший процент (46,5%) отмечается у профессиональных танцоров [24]. Отдельно нужно сказать о высоком риске остеопоротических переломов у спортсменок, страдающих, наряду со снижением плотности костной ткани, аменореей и анорексией, что определяется термином «женская спортивная триада» («Female Athlete Triad»).

Этот термин был предложен в 1993 г. Американской коллегией спортивных врачей. Сегодня хорошо

изучена связь между снижением массы тела и аменореей. Аменорея у спортсменок, по мнению ряда специалистов, возникает в результате дисфункции гипоталамуса [25, 26]. Прекращение нормальной импульсной секреции гонадотропных гормонов, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов может быть следствием отрицательного энергетического баланса организма. Отсутствие импульсной секреции этих гормонов подавляет продукцию эстрадиола яичниками, что ведет к прекращению или отсутствию менструаций.

Установлено, что у спортсменок с аменореей плотность кости значительно ниже, чем у женщин с нормальным циклом, т.е. риск травм для них существенно выше. Степень снижения плотности кости у спортсменок, не имевших менструаций более 6 мес, приближается к таковой у женщин в постменопаузе. Такое разрежение кости может оказаться необратимым и иметь отдаленные последствия. При сопоставлении частоты «усталостных» переломов, случившихся в один и тот же промежуток времени при одинаковом общем пробеге у бегуний с аменореей и у бегуний с сохранным менструальным циклом, оказалось, что в отсутствие менструаций переломы возникали гораздо чаще [27].

Несмотря на то что спортивная триада описана у спортсменок, отдельные проявления данного состояния имеют место и у мужчин. В связи с этим

Таблица. Препараты для лечения остеопороза, разрешенные и запрещенные к применению в спорте высших достижений
Table. Medications for the treatment of osteoporosis, permitted and prohibited for use in elite sports

Группа препаратов	Препараты, запрещенные к применению WADA	Препараты, разрешенные к применению WADA	Примеры препаратов (МНН), разрешенных к применению WADA, возрастные ограничения
1		Соли кальция	Кальция глицерофосфат (с 2 лет) Кальцемин (с 5 лет) Кальцемин эдванс (с 5 лет)
		Бифосфонаты	Этидроновая кислота (с 3 лет) Ибандроновая кислота (с 18 лет)
		Кальцитонин	Кальцитонин раствор для инъекций (с 18 лет)
		Эстрогены	Лактобактерии+эстриол+ +прогестерон (с 18 лет)
		Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов	Индолкарбинол (с 18 лет)
2	Анаболические стероиды, андрогены, соматотропный гормон	Препараты фтора	Натрия фторид (с 2 лет)
		Паратиреоидный гормон	Паратиреоидный гормон (с 18 лет)
3		Препараты витамина D	Альфакальцидол (с 3 лет) Кальцитриол (с 3 лет) Колекальциферол, водный и масляный растворы (без ограничений по возрасту)
		Оссеин-гидроксипатитные соединения	Остеогенон (с 18 лет)
		Стронция ренелат	Стронция ренелат (с 18 лет)

эксперты Международного олимпийского комитета предлагают ввести более широкое понимание состояния, связанного с проявлением относительного дефицита энергии в спорте (Relative Energy Deficiency in Sport — RED-S). RED-S синдром обусловлен нарушением физиологических функций и сопровождается метаболическими и иммунными отклонениями, остеопорозом, нарушением синтеза белков и изменением показателей сердечно-сосудистой системы. Данный дефицит энергии связан с нарушением баланса между поступающей в организм и расходуемой энергией при нормальной жизнедеятельности и физических нагрузках [28].

Наряду с достаточным поступлением витамина D, необходимо также учитывать адекватное обеспечение организма спортсмена кальцием. Как известно, низкое потребление кальция является фактором риска формирования остеопороза. Однако реальное поступление кальция у юниоров существенно ниже нормы, что требует соответствующей нутритивной поддержки. В частности, сотрудниками кафедры педиатрии РМАПО показано, что обеспеченность кальцием рациона питания современных подростков в 3 раза ниже необходимого суточного потребления: 418 мг против 1500 мг в сутки [29].

Значение дефицита витамина D убедительно доказано во взаимосвязи с повышенной травматизацией костей и суставов с исходом в хронические остеоартрозы; формированием иммунных нарушений и как следствие частыми инфекционными заболеваниями; хроническим стрессом; риском нарушения толерантности к глюкозе и/или развитием сахарного диабета и некоторыми другими клинически и социально значимыми состояниями [30–32].

Таким образом, на наш взгляд, в диагностике остеопороза у спортсменов сборных команд РФ актуальным является использование именно биохимических маркеров этого заболевания с учетом соответствующих факторов риска. Так как исследование ряда биохимических параметров входит в программу углубленного медицинского обследования, а анализ результатов не должен представлять сложностей для врача по спортивной медицине, то это может позволить, как минимум, своевременно выявить группы риска, верифицировать диагноз и назначить соответствующее лечение. Кроме того, в отличие от денситометрии, которая констатирует состояние минерализации костной ткани на момент исследования, биохимические маркеры позволяют судить о скорости и направленности процессов костного метаболизма.

Медикаментозная коррекция при остеопорозе

Неоднозначным остаются вопросы не только диагностики, но и медикаментозной коррекции остеопороза у спортсменов высшей квалификации, тем более юниоров. В терапевтической практике

для лечения остеопороза используются три группы лекарственных препаратов [33]:

- препараты, замедляющие процессы разрушения кости (соли кальция, бифосфонаты, кальцитонин, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов);
- препараты, усиливающие синтез костной ткани (препараты фтора, анаболические стероиды, андрогены, соматотропный гормон, паратиреоидный гормон);
- препараты, одновременно замедляющие процессы разрушения и усиливающие синтез костной ткани (препараты витамина D, оссеин-гидроксипапатитные соединения, стронция ренелат).

Однако в спортивной медицине важно учитывать, что далеко не все препараты указанных групп разрешены для использования у профессиональных спортсменов. В таблице представлен перечень медикаментозных средств, разрешенных и запрещенных для применения в спорте высших достижений [34].

К 1-й группе препаратов для лечения остеопороза у юниоров и разрешенных к применению WADA относятся соли кальция. Данная фармакологическая группа довольно широко представлена на отечественном рынке [35]: кальция глицерофосфат, кальция глюконат, кальцеин, кальцеин эдванс.

К препаратам фтора, зарегистрированным в государственном реестре лекарственных средств, относится натрия фторид. Регистрация комбинированной лекарственной формы натрия фторид + яблочная кислота (Ксеродент), разрешенного к применению с 12 лет, закончилась в 2016 г. Область применения — только стоматология.

В научной литературе описано применение кальцитонина у детей, причем преимущество отводится интраназальным формам выпуска. Однако описанная связь приема кальцитонина с увеличением риска онкологической патологии у взрослых ограничивает его применение у детей [36].

Заключение

Таким образом, можно заключить, что остеопороз как патофизиологический процесс чрезвычайно актуален для спортсменов-профессионалов. Особую группу риска по развитию остеопоротических изменений представляют юниоры не только в силу неадекватного поступления кальция и витамина D, но и из-за значительных физических нагрузок, происходящих в период максимальных трансформаций в организме, присущих пубертатному периоду. Требуют принципиального пересмотра не только диагностические критерии, но и лечебно-профилактические мероприятия, учитывающие как специфику видов спорта, гендерные различия, так и возраст спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мирошникова Ю.В., Самойлов А.Б., Ключников С.О., Выходец И.Т., Бехтина Е.В. Медико-биологическое обеспечение в детско-юношеском спорте (концепция). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2013; 1: 143–149. [Miroshnikova Yu.V., Samojlov A.B., Kljuchnikov S.O., Vyhodec I.T., Behtina E.V. Medical and biological support in Youth Sport (concept). *Pediatrja im. G.N. Speranskogo* 2013; 1: 143–149 (in Russ)]
2. Hilibrand M.J., Hammoud S., Bishop M., Woods D., Fredrick R.W., Dodson C.C. Common injuries and ailments of the female athlete; pathophysiology, treatment and prevention. *Phys Sportsmed* 2015; 43(4): 403–11. DOI: 10.1080/00913847.2015.1092856.
3. Демин В.Ф., Ключников С.О., Покидкина Г.Н. Значение неблагоприятных экологических факторов в формировании детской патологии. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 1995; 3: 98. [Demin V.F., Kljuchnikov S.O., Pokidkina G.N. The importance of unfavorable environmental factors in the formation of children's pathology. *Pediatrja im. G.N. Speranskogo* 1995; 3: 98 (in Russ)]
4. Ключников С.О., Самойлов А.С., Медведев С.В., Ключников М.С., Выхик А.В. Опыт использования медицинского программно-аппаратного комплекса Esteck system complex в спортивной медицине. Спортивная медицина: наука и практика 2015; 36: 81–94. [Kljuchnikov S.O., Samojlov A.S., Medvedev S.V., Kljuchnikov M.S., Vychik A.V. The use of medical hardware-software complex «esteck system complex» in sports medicine. *Sportivnaja medicina: nauka i praktika* 2015; 3: 81–94 (in Russ)]
5. Середя А.П., Пирушкин В.П., Оганнисян М.Г. Десинхронизация (джетлаг, синдром смены часовых поясов). Современные и перспективные методы лечения. Спортивная медицина: наука и практика 2016; 3 (24): 13–21. [Sereda A.P., Pirushkin V.P., Ogannisyan M.G. Jet lag: current and potential therapies. *Sportivnaja meditsina: nauka i praktika* 2016; 3 (24): 13–21 (in Russ)]
6. Самойлов А.С., Середя А.П., Ключников М.С., Разумец Е.И., Кочанова Д.А. Опыт применения методов восстановительной медицины в условиях проведения учебно-тренировочных сборов сборных команд России. Медицина экстремальных ситуаций: 2015; 4 (54): 98–106. [Samojlov A.S., Sereda A.P., Kljuchnikov M.S., Razumec E.I., Kochanova D.A. Experience of using rehabilitation medicine principles in training camps for national sports teams of Russia. *Medicina jekstremal'nyh situacij* 2015; 4 (54): 98–106 (in Russ)]
7. Ogan D., Pritchett K. Vitamin D and the Athlete: Risks, Recommendations, and Benefits. *Nutrients* 2013; 5(6): 1856–1868. DOI:10.3390/nu5061856
8. Актуальные проблемы остеопороза. Под ред. В.И. Струкова. Пенза: Ростра 2009; 342 [Actual problems of osteoporosis. V.I. Strukov (ed.). *Penza: Rostra* 2009; 342 (in Russ)]
9. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.Y., Borgstrom F. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(4): 399–428.
10. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10): 2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.
11. Струков В.И. Рахит и остеопороз. Пенза: Изд-во ПГУ 2004; 169. [Strukov V.I. Rickets and osteoporosis. *Penza: Izd-vo PGU* 2004; 169 (in Russ)]
12. Романюк Ф.П., Алферов В.П., Колмо Е.А., Чугунова О.В. Рахит. Пособие для врачей. СПб., 2009; 57. [Romanjuk F.P., Alferov V.P., Kolmo E.A., Chugunova O.V. Rickets. A guide for physicians. *Spb.*, 2009; 57 (in Russ)]
13. Каладзе Н.Н., Урсина Е.О. Факторы, влияющие на метаболизм костной ткани у детей, и факторы риска его нарушения при ДЦП (обзор литературы). Сб. научных трудов по итогам международной научно-практической конференции: Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом. № 2. Новосибирск 2015; 129–136. [Kaladze N.N., Ursina E.O. Factors affecting the metabolism of bone tissue in children and risk factors for its impairment in cerebral palsy (literature review). *Collection of scientific works on the results of the international scientific and practical conference: Actual problems of medicine in Russia and abroad.* № 2. *Novosibirsk* 2015; 129–136 (in Russ)]
14. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Современные аспекты остеопороза у детей. Практическая медицина 2015; 7(92): 15–21. [Mal'cev S.V., Mansurova G.Sh. Modern aspects of osteoporosis in children. *Prakticheskaja meditsina* 2015; 7(92): 15–21 (in Russ)]
15. Тыртова Д.А., Эрман М.В., Тыртова Л.В., Ивашикина Т.М. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состояние проблемы. Сообщение 1. Вестник Санкт-Петербургского университета 2009; 11(2): 164–177. [Tyrtova D.A., Jerman M.V., Tyrtova L.V., Ivashikina T.M. Osteoporosis in childhood and adolescence: the state of the problem. Message 1. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* 2009; 11(2): 164–177 (in Russ)]
16. Tomlinson D., Morgan S.L. Eating disorders and bone. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 432–438. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.015.
17. Сонькин В.Д. Физиологические закономерности онтогенеза и их возможные приложения к теории физической тренировки. Физиология человека 2015; 5(41): 562–572. [Son'kin V.D. Physiological laws of ontogeny and their possible applications to the theory of sports training. *Fiziologija cheloveka* 2015; 5(41): 562–572 (in Russ)]
18. Hind K., Johnson M.I. Complex regional pain syndrome in a competitive athlete and regional osteoporosis assessed by dual-energy X-ray absorptiometry: a case report. *Journal of medical case reports* 2014; 8(1): 165. DOI:10.1186/1752-1947-8-165.
19. Остеопороз. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 269. [Osteoporosis. Clinical guidelines of the Russian Association on Osteoporosis. O.M. Lesnjak, L.I. Benevolenskaya. (eds). *Moscow: GEOTAR-Media* 2009; 269 (in Russ)]
20. Лесняк О.М. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза. Фарматека 2012; 2: 40–44. [Lesnjak O.M. Current approaches to diagnosis and treatment of osteoporosis. *Farmateka* 2012; 2: 40–44 (in Russ)]
21. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A.J., Garnero P., Griesmacher A. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis International* 2011; 22(12): 391–420. DOI: 10.1007/s00198-010-1501-1.
22. Wheeler G., Elshahaly M., Tuck S.P., Datta H.K., van Laar J.M. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med* 2013; 11: 201. DOI: 10.1186/1479-5876-11-201.
23. Гусейнов А.З., Киреев С.С. Основы инфузионной терапии. Парентеральное и энтеральное питание. СПб.-Тула: Изд-во ТулГУ 2014; 158 [Guseynov A.Z., Kireev S.S. Basics of infusion therapy. Parenteral and enteral nutrition. *Spb.-Tula: Izd-vo TulGU* 2014; 158 (in Russ)]
24. Javed A., Tebben P.J., Fischer P.R., Lief A.N. Female athlete triad and its components: Toward improved screening and management. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(9): 996–1009. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.07.001.

25. Ackerman K.E., Misra M. Bone Health in Adolescent Athletes with a Focus on Female Athlete Triad. *Phys Sportsmed* 2013; 39(1): 131–141. DOI: 10.1542/peds.2016-0922
26. Thiemann P., Legenbauer T., Vocks S., Platen P., Auyeung B., Herpertz S. Eating Disorders and Their Putative Risk Factors Among Female German Professional Athletes. *Eur Eat Disord Rev* 2015; 23(4): 269–276. DOI: 10.1002/erv.2360.
27. De Souza M.J., Nattiv A., Joy E., Misra M., Williams N.I., Mallinson R.J., Gibbs J.C. et al. Female Athlete Triad Coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad: 1st International Conference held in San Francisco, CA, May 2012, and 2nd International Conference held in Indianapolis in May 2013. *Clin J Sport Med* 2014; 24(2): 96–119. DOI: 10.1136/bjsports-2013-093218.
28. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L., Carter S., Constantini N., Lebrun C. et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med* 2014; 48(7): 491–497. DOI: 10.1136/bjsports-2014-093502.
29. Коровина Н.А., Творогова Т.Н. Профилактика остеопении у детей и подростков с риском развития остеопороза. *Лечащий врач* 2006; 6(7): 1–10. [Korovina N.A., Tvorogova T.N. Prevention of osteopenia in children and adolescents with a risk of developing osteoporosis *Lechashij Vrach* 2006; 6(7): 1–10 (in Russ)]
30. Välimäki V.V., Alfthan H., Lehmuskallio E., Löytyniemi E., Sahi T., Stenman U.H. et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 76–80. DOI: 10.1210/jc.2003-030817.
31. 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.
32. Constantini N.W., Arieli R., Chodick G., Dubnov-Raz G. High prevalence of vitamin D insufficiency in athletes and dancers. *Clin J Sport Med* 2010; 20: 368–71. DOI: 10.1097/JSM.0b013e3181f207f2.
33. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза. *Consilium medicum* 2014; 16(4): 82–87. [Pigarova E.A., Rozhinskaja L.Ja. Current approaches to diagnosis and treatment of osteoporosis. *Consilium medicum* 2014; 16(4): 82–87 (in Russ)]
34. WADA prohibited list (2017). Available at: <http://www.wada-ama.org/en/World-Anti-Doping-Program/Sports-and-Anti-Doping-Organizations/International-Standards/Prohibited-List/> (accessed 1 January 2017).
35. Ключников С.О., Козлов И.Г., Самойлов А.С. Формулярное руководство по применению лекарственных средств в детско-юношеском спорте. М: MBP-Agency 2014; 386. [Kljuchnikov S.O., Kozlov I.G., Samojlov A.S. Formulary guide to the use of medicines in children's and youth sports. Moscow: MBP-Agency 2014; 386 (in Russ)]
36. Почкайло А.С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей. *Медицинские новости* 2014; 7: 42–48. [Pochkajlo A.S. Current approaches to the treatment of osteoporosis in children. *Meditinskije novosti* 2014; 7: 42–48 (in Russ)]

Поступила 09.02.17

Received on 2017.02.09

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Иммунотерапия иксодового клещевого боррелиоза у детей

А.А. Черникова¹, А.В. Гордеев¹, С.Н. Бениова²

¹ Институт педиатрии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Институт педиатрии, Владивосток;

² ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования РФ, Владивосток

Immunotherapy of ixodes tick borreliosis in children

A.A. Chernikova¹, A.V. Gordeets¹, S.N. Beniova²

¹ Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok;

² Far Eastern Federal University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Представлены основные сведения, касающиеся клинико-иммунологических особенностей иксодовых клещевых боррелиозов у детей, проживающих на территории Приморского края. Цель исследования: анализ эффективности включения в схему лечения детей, больных иксодовым клещевым боррелиозом, препарата меглюмина акридоната (циклоферон).

В исследование были включены 55 детей в возрасте 4–12 лет с иксодовым клещевым боррелиозом: 25 детей основной группы и 30 детей группы сравнения, получавших традиционную терапию. В схему лечения детей основной группы был включен препарат меглюмина акридоната (циклоферон, таблетированная форма). Применение циклоферона в комплексной терапии больных иксодовым клещевым боррелиозом привело к уменьшению длительности проявления основных клинических симптомов заболевания, способствовало синтезу клетками крови сывороточного интерлейкина-10 и угнетало продукцию интерлейкина-1α и интерферона-γ, что приводило к более быстрому формированию Th1/Th2 типа иммунного ответа. Положительная динамика в ходе лечения сохранялась и при исследовании катамнеза наблюдавшихся пациентов в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Случаев формирования хронического иксодового клещевого боррелиоза не было.

Ключевые слова: дети, Приморский край, иксодовый клещевой боррелиоз, цитокины, иммуномодулирующая терапия, циклоферон.

Для цитирования: Черникова А.А., Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иммуноterapia иксодового клещевого боррелиоза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 121–124. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–121–124

The article presents the basic information relating to the clinical and immunological features of ixodes tick-borne borreliosis in children living in the Primorsky region. Research objective: to analyze the effectiveness of the inclusion to the treatment scheme meglumine acridon acetate (cycloferon in pills) for the treatment of children with ixodes tick-borne borreliosis.

The study included 55 children with ixodes tick-borne borreliosis at the age of 4–12 years: 25 children of the main group and 30 children of the comparison group who received traditional therapy. In the treatment scheme of children of the main group, the drug meglumine acridon acetate (cycloferon) was included. The use of cycloferon in the complex therapy of patients with ixodes tick-borne borreliosis resulted in a reduction in the duration of the manifestation of the main clinical symptoms of the disease, facilitated the synthesis of serum interleukine IL-10 by blood cells and inhibited the production of interleukine-1α and γ-interferon, which led to a faster formation of Th1 / Th2 type Immune response. Positive dynamics during treatment persisted in the study of the catamnesis of the patients observed for 5 years after the disease. There were no cases of chronic ixodes tick-borne borreliosis.

Key words: children, Primorsky region, ixodes tick borreliosis, cytokines, immunomodulatory therapy, cycloferon

For citation: Chernikova A.A., Gordeets A.V., Beniova S.N. Immunotherapy ixodes tick borreliosis in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 121–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–121–124

Иксодовый клещевой боррелиоз — группа трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых спирохетами из группы *Borrelia burgdorferi* s.l. [1]. Частота заболеваний, передаваемых трансмиссивно клещами *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*, не имеет тенденции к снижению [2]. Во время акта кровососания клещам противостоят различные иммунные реак-

ции хозяина, поэтому у клеща-переносчика существуют защитные молекулярные механизмы, в которых участвуют белки поверхностных мембран. Установлено, что белок слюнных желез клеща Salp15 может связываться с другим поверхностным антигеном боррелий OspC, защищая спирохеты от антителозависимого иммунного ответа хозяина [3]. При этом развитие патологического процесса при иксодовом клещевом боррелиозе происходит вследствие как прямого воздействия боррелий, так и опосредованного ими иммунного ответа в организме хозяина [1].

Лечение иксодового клещевого боррелиоза включает комплекс лечебных мероприятий, в котором ведущая роль отводится этиотропной (антибактериальной) терапии. До настоящего времени отсутствуют единые подходы к терапии. Трудности лечения связаны, во-первых, с наличием в эндемичных

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Черникова Анастасия Анатольевна — к.м.н., доц. Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета
tais359t@mail.ru

Гордеев Альвина Васильевна — д.м.н., проф. Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета
690002 Владивосток, пр. Острякова, д. 2

Бениова Светлана Николаевна — зав. кафедрой клинической медицины Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета
690922 Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10

районах различных геновидов боррелий, имеющих неодинаковую чувствительность к антибактериальным препаратам [4, 5]. Во-вторых, внутриклеточное расположение боррелий, как правило, снижает эффективность антибактериальных лекарственных средств [6]. Ряд авторов показывают необходимость принимать во внимание особенности иммуноцитокинорегуляции при выработке дифференцированных подходов для выбора оптимальных схем лечения иксодового клещевого боррелиоза [5, 7].

Цель исследования: изучение эффективности включения в схему лечения детей, больных иксодовым клещевым боррелиозом, препарата меглюмина акридонатацетат (циклоферон).

Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ результатов лечения 120 пациентов в возрасте от 6 мес до 14 лет с иксодовым клещевым боррелиозом, находившихся на стационарном лечении в детском инфекционном отделении №2 КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2». В настоящее исследование включены 55 детей в возрасте от 4 до 12 лет, сопоставимых по полу, возрасту, группам здоровья. Методом случайно-выборочного распределения пациентов разделили на две сопоставимые группы.

В комплексную терапию пациентов основной группы (25 детей) был включен индуктор интерферона- α — препарат меглюмина акридонатацетат (циклоферон, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) в таблетированной форме в дозах: детям до 7 лет — 150 мг (1 таблетка), 7–10 лет — 300 мг (2 таблетки), 10–14 лет — 450 мг (3 таблетки) 1 раз в день за 30 мин до еды по базовой схеме в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни болезни. В периоде реконвалесценции пациенты продолжили прием препарата на протяжении 3 мес по схеме 1 раз в 5 дней. Дети группы сравнения (30 пациентов) получали только «традиционную» терапию, включающую антибактериальные препараты — цефалоспорины III поколения в острый период, с назначением пролонгированных пенициллинов по схеме на протяжении 3–6 мес, согласно рекомендациям Н.В. Скрипченко, Г.П. Ивановой (2008), а также

сорбенты, антигистаминные, пробиотики и симптоматические препараты [1].

Эффективность применения индуктора интерферона оценивалась по регрессу клинических симптомов (продолжительность лихорадки, цефалгии, общей слабости, снижения аппетита, длительность сохранения эритемы) и нормализации лабораторных данных, включающих, помимо общепринятых, исследование уровня цитокинов с помощью специфических реактивов фирмы ООО «Цитокин» (СПб) методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции. Определение группы цитокинов — интерлейкина (IL)-1 α , интерферона (IFN- γ), IL-10 — проводилось при поступлении больного в стационар в первые 3 дня от начала заболевания и через 10 — 14 дней. Кроме того, однократное определение указанных цитокинов было осуществлено у 10 здоровых детей, составивших группу контроля. Учет результатов осуществляли с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

При проведении исследования были соблюдены все законодательные и этические требования (протокол № 3 заседания независимого междисциплинарного этического комитета ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава от 20.11.2006). Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере IBM PC «Pentium-3» в операционных средах Windows XP с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Иксодовый клещевой боррелиоз у всех обследованных пациентов имел типичное течение, характеризующееся развитием интоксикационного синдрома у всех наблюдавшихся, формированием эритемы в месте присасывания клеща (у 47,5%), регионарной полилимфаденопатией (у 58,3 $\pm$ 4,5%), цефалгией (у 32,5%), гепатомегалией (у 13,2%), развитием лайм-кардита (у 20,8%).

Таблица Продолжительность (в днях) некоторых клинических симптомов иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от вида терапии ($M \pm m$)

Table The duration of some clinical symptoms of Ixodes tick-borne borreliosis, depending on the type of therapy ($M \pm m$)

Симптом	Основная группа ($n=25$)	Группа сравнения ($n=30$)	p
Лихорадка	3,6 $\pm$ 0,9	7,5 $\pm$ 1,4	< 0,05
Общая слабость	4,3 $\pm$ 1,4	8,9 $\pm$ 1,8	< 0,05
Цефалгия	3,8 $\pm$ 1,3	5,1 $\pm$ 1,4	> 0,05
Гепатомегалия	4,3 $\pm$ 0,6	5,3 $\pm$ 0,6	> 0,05
Эритема	3,7 $\pm$ 1,3	7,2 $\pm$ 1,1	< 0,01
Кардиальные проявления	4,5 $\pm$ 1,5	7,8 $\pm$ 1,4	> 0,05

В динамике заболевания отмечена зависимость длительности клинического течения заболевания от варианта проводимой терапии. Применение индуктора эндогенного интерферона в комплексном лечении иксодового клещевого боррелиоза способствовало улучшению состояния быстрее, чем в группе сравнения (см. таблицу). Уменьшалась продолжительность лихорадки — $3,6 \pm 0,9$ дня против $7,5 \pm 1,4$ дня ($p < 0,05$), общая слабость проходила через $4,3 \pm 1,4$ дня (против $8,9 \pm 1,8$ дня в группе сравнения; $p < 0,05$). Длительность цефалгии не имела достоверных различий с группой сравнения — $3,8 \pm 1,3$ и $5,1 \pm 1,4$ дня, гепатомегалия нивелировалась через $4,3 \pm 0,6$ дня ($p > 0,05$). Эритема сохранялась достоверно меньше у пациентов, получавших циклоферон, — $3,7 \pm 1,3$ дня против $7,2 \pm 1,1$ дня в группе сравнения ($p < 0,01$). Длительность явления лайм-кардита не имела достоверных различий — $4,5 \pm 1,5$ и $7,8 \pm 1,4$ дня ($p > 0,05$).

Показатели цитокинов в сыворотке крови больных иксодовым клещевым боррелиозом до лечения характеризовались высоким уровнем IL-1 α $235,7 \pm 30,6$ пг/мл и IFN- γ ($162,1 \pm 30,3$ пг/мл; $p < 0,01$) и некоторым повышением уровня IL-10, который мало отличался от значений, зарегистрированных у здоровых доноров ($16,6 \pm 5,1$ пг/мл против $14,6 \pm 1,8$ пг/мл; $p > 0,05$). Отношение IFN- γ /IL-10 у детей с иксодовым клещевым боррелиозом составило 9,8, что свидетельствовало о преобладании Th1 типа иммунного ответа до лечения.

У детей, получавших стандартную терапию, на 2-й неделе заболевания содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов имело тенденцию к снижению. Так, уровень IFN- γ составил $99,0 \pm 17,5$ пг/мл, а сывороточный уровень IL-1 α —

$88,0 \pm 11,5$ пг/мл, при одновременном повышении содержания противовоспалительного цитокина IL-10, составившего $20,6 \pm 6,2$ пг/мл. Отношение IFN- γ /IL-10 имело тенденцию к Th2 типу иммунного реагирования [4,7].

На фоне иммуномодулирующей терапии уровень сывороточного IFN- γ снижался интенсивно ($41,5 \pm 14,3$ пг/мл), ниже показателей, определенных у здоровых детей ($75,0 \pm 4,1$ пг/мл; $p < 0,05$). Уровень IL-10, напротив, повышался в 2 раза по сравнению с контрольными значениями ($34,1 \pm 13,8$ пг/мл против $14,6 \pm 1,8$ пг/мл; $p < 0,05$), что прямо коррелировало с купированием основных клинических симптомов (см. рисунок): лихорадки, общей слабости, цефалгии, кардиальных проявлений, исчезновением эритемы ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

Отношение IFN- γ /IL-10 стало 1,2. Это свидетельствует о формировании Th1/Th2 типа иммунорегуляции и служит важным критерием прогноза при иксодовом клещевом боррелиозе [2]. Выявлены прямые корреляционные связи сильной интенсивности в группе детей, получивших иммуномодулирующую терапию, между про- и противовоспалительными цитокинами: $r = 0,9$, $p < 0,05$ (см. рисунок). В этой же группе больных обнаружена прямая корреляционная связь средней интенсивности уровня IFN- γ с уменьшением выраженности клинических симптомов у детей, больных иксодовым клещевым боррелиозом ($r = 0,7$, $p < 0,05$). Уровень IL-1 α в основной группе снижался, составив $41,2 \pm 10,2$ пг/мл, достоверных корреляционных связей с клинической симптоматикой мы не выявили.

Положительная динамика в ходе лечения установлена и при исследовании анамнеза наблюдавшихся

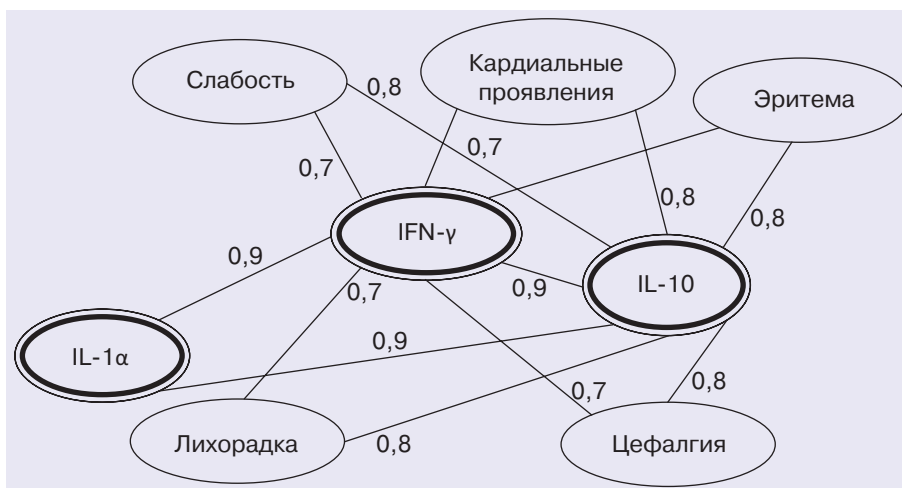


Рисунок. Корреляционные плеяды клинических симптомов иксодового клещевого боррелиоза и уровня цитокинов.

Линии означают прямую корреляционную связь, цифровой показатель 0,7–0,8–0,9 — сильную интенсивность корреляционной связи.

Figure. Correlation between the clinical symptoms of Ixodes tick borreliosis and cytokine levels. The bar denotes a direct correlation relationship; the numerical index 0.7–0.8–0.9 is the strong intensity of the correlation relationship.

пациентов в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Негладкое течение иксодового клещевого боррелиоза наблюдалось в группе детей без использования иммуномодулятора. В течение 12 мес после перенесенного заболевания астеновегетативный синдром в виде утомляемости, периодической головной боли был отмечен в $25,0 \pm 5,6\%$ случаев, кардиальные проявления в виде экстрасистолии — в $6,7 \pm 3,2\%$. Через 3 года повышенная утомляемость беспокоила в $16,7 \pm 4,8\%$ наблюдений. В $11,7 \pm 4,1\%$ случаев длительно (в течение 5 лет) выявлялись жалобы астеновегетативного характера, в $5,0 \pm 2,8\%$ — затруднения при обучении в школе, что можно расценить как переход иксодового клещевого боррелиоза в хроническую форму.

Следует отметить, что при включении в схему терапии циклоферона не было отмечено ни одного случая нежелательных побочных эффектов, все пациенты получили терапию в полном объеме.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. Москва: Медицина 2008; 422. [Skrichenko N.V., Ivanova G.P. The Tick-born infection in children. Moscow: Meditsina 2008; 422 (in Russ)]
2. Миноранская Н.С., Сарап П.В., Миноранская Е.И. Механизмы иммуноцитокинной регуляции в патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. Вестник РАМН 2014; 9–10: 110–116. [Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Minoranskaya E.I. Mechanisms of Immune and Cytokine Regulation in Pathogenesis of Ixodes Tick-born borreliosis. Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk 2014; 9–10: 110–116 (in Russ)]
3. Помогаева А.П., Обидина О.В., Караваева М.О. Гематологические критерии прогнозирования течения иксодового клещевого боррелиоза у детей. Детские инфекции 2014; 4: 23–27. (Pomogaeva A.P., Obidina O.V., Karavaeva M.O. Hematological Parameters in Prediction of the Course of Lyme Borreliosis in Children. Detskie infektsii 2014; 4: 23–27 (in Russ))
4. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Возможности химио-профилактики иксодового клещевого боррелиоза у детей. Лечение и профилактика 2013; 4: 17–22 (Skrichenko N.V., Balinova A.A. Possibility use a chemical prophylactic a Tick-born borreliosis in children. Lechenie i profilaktika 2013; 4: 17–22 (in Russ))

Выводы

1. Применение индуктора интерферона меглюмина акридоната (циклоферона) в комплексной терапии больных иксодовым клещевым боррелиозом приводит к снижению длительности проявления основных клинических симптомов заболевания (интоксикации в виде слабости, лихорадки, быстрому угасанию эритемы), способствует синтезу клетками крови сывороточного IL-10 и одновременно угнетает продукцию IL-1 α и IFN- γ , что приводит к более быстрому формированию Th1/Th2 типа иммунного ответа у данных больных.

2. Положительная динамика в ходе лечения сохранялась и при исследовании катамнеза наблюдавшихся пациентов в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Случаев формирования хронического иксодового клещевого боррелиоза не было.

5. Черникова А.А., Гордеев А.В., Терновой В.А., Галанова Ю.Д., Бондаренко Е.М. Проявления иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от генотипа боррелий в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал 2009; 4: 26–29. (Chernikova A.A., Gordeets A.V., Ternovoi V.A., Galanova Yu.D., Bondarenko E.M. Displays Clinic Tick-born borreliosis Depending on genotypes borrelia in Primorye region. Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal 2009; 4: 26–29 (in Russ))
6. Черникова А.А., Гордеев А.В., Шаркова В.А., Спицын В.И. Клинико-патогенетическая картина клещевых инфекций у детей. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2012; 20: 38–41. (Chernikova A.A., Gordeets A.V., Sharkova V.A., Spicin V.I. Clinical pathogenesis Tick-born infection in children. Dal'nevostochnyj zhurnal infektsionnoj patologii 2012; 20: 38–41 (in Russ))
7. Zhang L., Zhang Y., Aduasumilli S. Molecular interactions that enable movement of the Lyme disease agent from the tick gut into the hemolymph. PLoS Pathog 2011; 7(6): 12–16.

Поступила 27.03.17

Received jn 2017.03.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.

Ранние этапы формирования пищевого поведения

Е.А. Пырьева, М.В. Гмошинская, Н.М. Шилина, М.А. Гурченкова

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»,
Москва, Россия

Early stages in the formation of eating behavior

E.A. Pyrieva, M.V. Gmoshinskaya, N.M. Shilina, M.A. Gurchenkova

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Обсуждаются вопросы, связанные с ранними этапами формирования пищевого поведения, которые вызывают особый интерес, учитывая их тесную связь с социально значимыми проблемами современности — ожирением, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистой патологией и др.

Способность к восприятию вкусовых ощущений выявляется уже во внутриутробном периоде. Основное значение для формирования вкуса имеет генетическая предрасположенность, предопределяющая восприятие вкуса, консистенции и аромата, а также частоту и скорость потребления пищи. Обсуждается роль средовых факторов, способных влиять на экспрессию генов вкусовых рецепторов GPCRs, как пре-, так и постнатальных. Рассматривается влияние вкусового разнообразия на ранних этапах развития на вкусовое восприятие в последующие периоды жизни. Представлено влияние прикорма на формирование пищевых предпочтений и, в частности, влияние достаточного присутствия в составе прикорма фруктов и овощей на их потребление в школьном возрасте. Отмечена значительная роль семьи и психологической составляющей процесса кормления в формировании пищевого поведения.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, пищевое поведение, вкусовое восприятие.

Для цитирования: Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Шилина Н.М., Гурченкова М.А. Ранние этапы формирования пищевого поведения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 125–129. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–125–129

The article discusses issues related to the early stages of the formation of food behavior, which are of particular interest, given their close connection with the socially significant problems of the present — obesity, metabolic syndrome, cardiovascular disease, etc.

The ability to perceive the sensations of taste is revealed already in the prenatal period. The main importance for the formation of taste has a genetic predisposition, predetermining the perception of taste, consistency and flavor, as well as the frequency and speed of food intake. The role of environmental factors that can influence the expression of genes of the taste receptors of GPCRs, as pre- and postnatal, is discussed.

The influence of taste diversity at early stages of development on taste perception in subsequent periods of life is considered. The influence of complementary feeding on the formation of food preferences and, in particular, the influence of a sufficient presence of fruit and vegetable in the complementary feeding on their consumption at school age is presented. The significant role of the family and the psychological component of the process of feeding in the formation of food behavior were noted.

Key words: children, early age, food behavior, taste perception.

For citation: Pyrieva E.A., Gmoshinskaya M.V., Shilina N.M., Gurchenkova M.A. Early stages in the formation of eating behavior. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(3): 125–129 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–125–129

Вопросы формирования вкуса и пищевого поведения в настоящее время вызывают активный интерес. Стереотип питания современного человека (избыточное потребление энергетически плотной пищи, низкое потребление пищевых волокон и др.) служит важным фактором риска неинфекционных заболеваний — ожирения, метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии и др., имеющих глобальное социальное значение.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Пырьева Екатерина Анатольевна — к.м.н., доц., зав. лабораторией возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии
E.Pyrieva@mail.ru

Гмошинская Мария Владимировна — д.м.н., вед. научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии

Шилина Наталья Михайловна — д.б.н., вед. научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии

Гурченкова Марина Александровна — мл. научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии
119049 Москва, Устьинский пр., д. 2/14

Истоки пищевого поведения взрослого берут свое начало в детском возрасте. В связи с этим закономерен интерес к процессу формирования вкусовых предпочтений и поиску путей к их модификации с целью приближения к принципам «здорового питания».

Различные вкусы (сладкий, горький, соленый, умами) определяются с помощью соответствующих вкусовых рецепторов, принадлежащих к типу GPCRs (G-protein-coupled receptors — рецепторов, ассоциированных с G-белками), которые экспрессируются отдельными группами рецепторных клеток (T2R семейства GPCRs необходимы для ощущения горьких соединений и т.д.) [1–3].

Наряду с вкусовыми почками, в передаче информации участвуют тепловые рецепторы, механические датчики зубов и жевательной мускулатуры. Сигналы от них через продолговатый мозг поступают в таламус, где объединяются с обонятельными сигналами и направляются далее в кору головного мозга, обуславливая и «эмоциональный» компонент вкусо-

вого ощущения [3, 4]. Известно, что стимул вкусовых почек инициирует физиологические рефлексы в желудочно-кишечном тракте, стимулирует его ферментативную, моторную функции, кровоток, секрецию инсулина и, таким образом, влияет на процессы переваривания и всасывания [3].

Интересна связь вкуса и аппетита, взаимодействия вкусовых рецепторов и гормонов, стимулирующих аппетит (лептина, глюкагонподобного пептида-1 и др.), в частности способность лептина снижать реакцию на сладкое [5, 6]. Пептиды насыщения могут синтезироваться и внутри вкусовых почек и оказывать воздействие на вкусовые клетки, афферентные нейроны [6].

Наиболее продуктивным периодом для формирования вкусовых ощущений считаются первые 1000 дней жизни. Внутриутробный этап сопряжен с развитием вкусовой и обонятельной систем. Экспрессия мРНК BDNF (brain-derived neurotrophic factor) в клетках-предшественниках вкусовых почек может быть самым ранним маркером развития вкусовой перцепции (соответствует 6,5–7 нед беременности) и предшествует иннервации и экспрессии цитокератина СК20, характерного для вкусовых почек (8-я неделя беременности) [7]. Стимулами для эволюции вкусового восприятия плода служат вкусовые и обонятельные сигналы от диеты матери, поступающие к нему через амниотическую жидкость. В целом после 3–4 лет жизни пищевое поведение сохраняется достаточно стабильным [1, 2].

Детям раннего возраста свойственны особенности вкусовых ощущений: более острое восприятие, склонность к определенным вкусам (сладкому, соленому, умами), пищевой «консерватизм». Притупление с возрастом вкусового восприятия обусловлено уменьшением изначально имеющегося количества вкусовых почек (с 10 000 до 5000) в совокупности со снижением функциональных возможностей рецепторного аппарата [2, 8].

Ребенок рождается с врожденным пристрастием к сладкому, которое имеет тенденцию к снижению (особенно после 18-летнего возраста) [1, 2, 9]. На фоне приема сладких жидкостей у новорожденных (доношенных и недоношенных) достоверно снижается интенсивность и длительность плача, реакция на болевые стимулы. Добавление сахара в питание способно увеличивать пристрастие к сладкому вкусу [2]. Склонность к соленой пище активно развивается постнатально и значительно усиливается с 2 до 6 мес жизни [1, 9].

«Пищевой консерватизм», склонность к неophobia, является эволюционным защитным механизмом, препятствующим проникновению в организм недоброкачественных веществ. Трудности восприятия новой, в том числе по цвету и консистенции, пищи заставляют обеспечивать привыкание к ней путем неоднократного знакомства с вкусовыми ощущениями.

Известно, что для ребенка первого года жизни может потребоваться от 5–6 до 12–14 попыток [9–11].

На формирование пищевого поведения и вкусовых предпочтений оказывает влияние комплекс факторов. Значительная роль принадлежит генетической предрасположенности, определяющей восприятие не только вкуса, но и консистенции и аромата пищи, а также влияющей на частоту и скорость ее потребления [11, 12]. В широко известном трехлетнем наблюдении за 2402 парами близнецов, родившихся в Англии и Уэльсе в 2007 г. (исследование Gemini), установлена выраженная связь скорости приема пищи, быстроты насыщения, чувства удовлетворения от пищи с наследственным фактором [13].

Существенный вклад вносят пищевые привычки родителей, иногда превалирующие над генетическим потенциалом. Такой вывод следует из анализа результатов 35 исследований, посвященных изучению формирования вкуса и аппетита у детей от рождения до 7 лет [14].

Поиск путей влияния на экспрессию генов, кодирующих вкусовое восприятие и позволяющих его моделировать, объясняет интерес к самым ранним этапам формирования вкуса и пищевого поведения — пренатальному и на первом году жизни. Установлено, что дети лучше воспринимают пищу, регулярно употреблявшуюся матерью во время беременности и кормления грудью. Так, систематическое присутствие в питании беременной женщины зеленых овощей и моркови определяло их восприятие и больший удельный вес в рационе ребенка [12, 15].

Использование будущей матерью соленой пищи для облегчения симптомов гестоза повышало чувствительность к соли детей в подростковом возрасте [16]. Злоупотребление в период беременности «фаст фудс» с высоким содержанием насыщенных жиров и простых углеводов определяло склонность к злоупотреблению данной продукцией у потомства, повышало риск формирования избыточной массы тела и ожирения. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что в основе феномена лежит изменение экспрессии опиоидных рецепторов, а также генов, контролирующих рецепторы лептина и нейропептида Y [17–19].

На формирование вкусовых ощущений оказывают влияние вид и особенности вскармливания. Среди тех, кто получал исключительно грудное вскармливание до 6 мес жизни, реже выявлялись случаи избирательного пищевого поведения, негативного отношения к отдельным продуктам, причем не только на первом году жизни, но и в дошкольном возрасте [20]. Разнообразие вкусовых ощущений, поступающих с молоком матери, облегчает восприятие детьми новой пищи, служит профилактикой «неофобий», особенно при условии разнообразного рациона кормящей женщины. При этом нередкие на сегодняшний день случаи бесконтрольного грудного вскармливания

ния, сопряженные с избыточным питанием ребенка, напротив, повышают риск избирательного пищевого поведения [20].

Период введения прикорма чрезвычайно интересен с позиции вкусового восприятия и формирования пищевого поведения. Ребенок знакомится не только с новой разнообразной гаммой вкусовых ощущений и ароматов, но и с новой консистенцией продуктов и блюд.

Рекомендуемый на сегодняшний день европейскими и российскими специалистами интервал для назначения прикорма — с 17 нед (4 мес жизни) и не позднее 27 нед (6 мес) жизни обеспечивают оптимальный коридор для восприятия новой пищи [21, 22]. Именно в этот промежуток большинство детей физиологически готовы и легко воспринимают новые вкусы и консистенции. Позднее введение прикорма чревато не только развитием дефицитных состояний, но и снижением толерантности к продуктам прикорма, повышением риска «избирательного» аппетита [22]. Негативное отношение к новым вкусам, более сложной консистенции блюд на первом году жизни может быть пролонгировано и в дошкольно-школьный период. Группу особого риска составляют дети, нуждающиеся в особом алгоритме вскармливания, которым сроки назначения прикорма отдалаются, порой безосновательно (при задержке физического и психомоторного развития, недоношенности и др.) [10, 23].

Последовательность назначения прикорма не доказала своего влияния на формирование вкусовых пристрастий. Не получила подтверждение концепция о различии в восприятии овощей после предшествующего знакомства с фруктами [10, 11, 24].

Флодоовощной прикорм вызывает повышенный интерес благодаря широкой гамме вкусовых ощущений, способных обеспечить вкусовое разнообразие рациона питания, а также перспективам влияния на потребление овощей и фруктов в отдаленные периоды жизни. Данные, представленные Н. Coulthard и соавт. (2010), подтверждают, что достаточная обеспеченность фруктами и овощами к 6 мес жизни ассоциируется с их лучшим потреблением в школьном возрасте [25].

Сведения о негативном влиянии фруктового прикорма (и, в частности, соков) на здоровье и развитие ребенка при условии соблюдения рекомендаций по количеству и способу его приема отсутствуют (речь идет о 100%-х соках, а не о сахаросодержащих напитках) [26]. Следует отметить пищевую ценность соков, особенно свежевыжатых. Порция сока прямого отжима с мякотью «ФрутоНяня» (100 мл) способна обеспечить ребенка раннего возраста калием на 17,2 — 42,5%, хромом — на 9 — 18%, пищевыми волокнами — на 15–17,5% от рекомендуемой физиологической нормы суточной потребности. Кроме того, в составе фруктовых соков присутствуют органические кислоты и фенольные соединения, известные своими антиоксидантными свойствами [27].

Интересные данные получены при анализе взаимосвязи консистенции продуктов прикорма у детей и особенностями питания в старшем возрасте. У 7-летних детей, которым пищу с кусочками ввели после 9 мес жизни, по сравнению с теми, кто познакомился с ней в 6 — 9 мес жизни, в питании присутствовало меньше групп продуктов, в том числе фруктов и овощей, чаще возникали проблемы с кормлением. Напротив, использование в составе прикорма блюд различной текстуры (протертых, кусочками и т.д.) обеспечивало предпочтение большего разнообразия в дошкольном возрасте [23, 26].

Отдельные работы посвящены влиянию уровня потребления белка и жира в период получения прикорма на их потребление в отдаленные периоды детства. В исследованиях установлена прямая корреляция между высоким поступлением белка в период назначения прикорма и предпочтением богатой белками пищи у дошкольников [10, 26]. Мнения о влиянии уровня потребления жиров на первом году жизни на их потребление в последующие периоды детства достаточно противоречивы [16, 17, 25].

На всех этапах развития ребенка, начиная с внутриутробного, важно обеспечить знакомство с разными вкусовыми ощущениями. Разнообразие вкусов на ранних этапах служит способом профилактики избирательного аппетита, «неофобий», позитивно влияет на развитие высших нервных функций [23, 28].

Проблема избирательного аппетита чаще возникает на этапе получения прикорма при отсутствии вкусового разнообразия в питании ребенка в ранние периоды развития, в том числе имеет значение отсутствие вкусового разнообразия в питании беременной женщины и кормящей матери. В исследовании Р Emmett (2016), в котором приняли участие 6547 детей с избирательным пищевым поведением, была установлена ассоциация нарушенного пищевого поведения у детей на первом году жизни и к 3 годам [26]. Авторы выделили факторы риска — насильственное кормление, стремление докормить до «последней капли в бутылочке», «до последней ложки», а также отсутствие вкусового разнообразия в рационе, в том числе у матери. Избирательное пищевое поведение ребенка оказывает негативное воздействие на процессы роста и формирования, приводит к дефициту нутриентов, белково-энергетической недостаточности, а во взрослой жизни повышает риск развития избыточной массы тела и ожирения [1, 10, 11, 14, 22].

Заключение

Имеющиеся данные позволяют сформулировать основные подходы к оптимизации раннего формирования вкуса и пищевого поведения, к которым относятся:

- обеспечение рационального питания и вкусового разнообразия на всех этапах онтогенеза, начиная

с внутриутробного периода — питания беременной женщины;

- поддержка грудного вскармливания, соблюдение принципов его адекватности, присутствие в рационе кормящей матери широкой вкусовой гаммы продуктов и блюд «здорового питания»;
- адекватность назначения прикорма: сроки введения в интервале 4–6 мес жизни; включение в рацион питания ребенка к возрасту 7–8 мес всех групп продуктов и блюд прикорма в консистенции, соответствующей его индивидуальным возможностям и потребностям;
- неоднократное знакомство с новыми вкусами для их адекватного восприятия ребенком, требую-

щее иногда от 5–6 до 10–12 попыток;

- внимание к психологической составляющей во все периоды детства (обстановка во время приема пищи, исключение насильственных кормлений и/или докорма);
- личный пример семьи, в первую очередь родителей, относительно пищевых привычек.

Такие подходы должны лечь в основу разработки образовательных программ для будущих родителей, семей с детьми, медицинских работников, которые, несомненно, будут способствовать оптимизации характера питания не только детей, но и населения в целом, внося существенный вклад в профилактику неинфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Forestell C.A. The Development of Flavor Perception and Acceptance: The Roles of Nature and Nurture. Preventive Aspects of Early Nutrition. Karger, 2016; 135–145.
2. Мглинец В.А. Вкусовые рецепторы. Успехи современной биологии 2015; 135(3): 234–251. [Mglinec V.A. Taste receptors. Uspehi sovremennoy biologii 2015; 135(3): 234–251 (in Russ)]
3. Small D.M., Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. Exp Brain Res 2005; 166: 345–357. DOI: 10.1007/s00221-005-2376-9.
4. Allis T.J., Leopold D.A. Smell and taste disorders. Facial Plast Surg Clin North Am 2012; 20(1): 93–111. DOI: 10.1016/j.fsc.2011.10.011.
5. Nakamura Y., Sanematsu K., Ohta R., Shirosaki S., Koyano K., Nanako K., Shigemura N., Ninomiya Y. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. Diabetes 2008; 57: 2661–2665. DOI: 10.2337/db07-1103.
6. Shin Y.K., Martin B., Dotson C., Maudsley S., Kim W., Mattson M.P., Drucker D.J., Egen J.M., Munger S. Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling. J Neurochem 2008; 106(1): 455–463. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05397.x.
7. Nosrat I.V., Lindskog S., Seiger A., Nosrat C.A. «Brain-Derived Neurotrophic Factor» BDNF and «Neurotrophin» NT-3 mRNA expression patterns and their relation to Innervation in the human tongue: similarities and differences compared with rodents. J Comp Neurol 2000; 417(2):133–152.
8. Henkin R.I., Velicu I. Aetiological relationships of nasal mucus cyclic nucleotides in patients with taste and smell dysfunction. J Clin Pathol 2012; 65(5):447–451. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200698.
9. Mennella J.A. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. Am J Clin Nutr 2014; 99: 704S–711S. DOI: 10.3945/ajcn.113.067694.
10. Grote V., Theurich M., Koletzko B. Do complementary feeding practice predict the later risk of obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012; 15: 293–297. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328351baba.
11. Ventura A.K., Worobey J. Early influences on the development of food preferences. Curr Biol 2013; 23(9): 401–408. DOI: 10.1016/j.cub.2013.02.037.
12. Johnson S.L. Developmental and Environmental Influences on Young Children's Vegetable Preferences and Consumption. Adv Nutr 2016; 7(1): 220S–231S. DOI: 10.3945/an.115.008706.
13. Llewellyn C.H., van Jaarsveld C.H.M., Johnson L., Carnell S., Wardle J. Nature and nurture in infant appetite: analysis of the Gemini twin birthcohort. Am J Clin Nutr 2010; 91: 1172–1179. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28868.
14. Redsell S.A., Edmonds B., Swift J.A., Siriwardena A.N., Weng S., Nathan D., Glazebrook C. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. Matern Child Nutr 2016; 12(1): 24–38. DOI: 10.1111/mcn.12184.
15. Nehring I., Kostka T., von Kries R., Rehfuess E.A. Impacts of in utero and early infant taste experiences on later taste acceptance: a systematic review. J Nutr 2015; 145: 1271–1279. DOI: 10.3945/jn.114.203976.
16. Lipchick S.V., Mennella J.A., Spielman A.I., Reed D.R. «Human bitter perception correlates with bitter receptor messenger RNA expression in taste cells». Am J Clin Nutr 2013; 98(4): 1136–1143. DOI: 10.3945/ajcn.113.066688.
17. Ong Z., Muhliausler B. Maternal «junk food» feeding in rats dams alters food choices and development of mesolimbic reward pathway in the offspring. FASEB J 2011; 25(7): 2167–2179. DOI: 10.1096/fj.10-178392.
18. Bayol S., Macharia R., Farrington S. Evidence that a maternal «junk food» diet during pregnancy and lactation can reduce muscle force in offspring. Eur J Nutr 2009; 48(1): 62–65. DOI: 10.1007/s00394-008-0760-5.
19. Page K., Malik R., Ripple J., Anday E.K. Maternal and post-weaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to high-fat diet in male offspring. Am J Physiol Regul Integr Physiol 2009; 297: R1049–R1057. DOI: 10.1152/ajpregu.90585.2008.
20. De Cosmi V., Scaglioni S., Agostoni C. Early Taste Experiences and Later Food Choices. Nutrients 2017; 9(2): 107. DOI:10.3390/nu9020107.
21. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Москва 2011; 68. [The National Program for the Optimization of the Feeding of Children of the First Year of Life in the Russian Federation. Moscow 2011; 68 (in Russ)]
22. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellof M., Embleton N., Fidler N., Hojsak I., Hulst J.M., Indrio F., Lapillonne A., Molgaard C. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. JPGN 2017; 64: 119–132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
23. Nicklaus S. The role of food experiences during early childhood in food pleasure learning. Appetite 2016; 104: 3–9. DOI: 10.1016/j.appet.2015.08.022.

24. Nicklaus S. Complementary Feeding Strategies to Facilitate Acceptance of Fruits and Vegetables: A Narrative Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(11): E1160. DOI: 10.3390/ijerph13111160.
25. Coulthard H., Harris G., Emmett P. Long-term consequences of early fruit and vegetable feeding practices in the United Kingdom. *Public Health Nutr* 2010; 13: 2044–2051. DOI: 10.1017/S1368980010000790.
26. Emmert P.M. Dietary Patterns during Complementary Feeding and Later Outcomes. *Preventive Aspects of Early Nutrition*. Karger 2016; 145–155.
27. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Георгиева О.В., Абрамова Т.В., Куркова В.И., Шевякова Л.В., Байгарин Е.К., Жогова А.А., Соколова А.Г. Использование соков прямого отжима в питании детей первого года жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60(4):125–130. [Kon'I.Ya., Ggmoshinskaja M.V., Georgieva O.V., Abramova T.V., Kurkova V.I., Shevjakova L.V., Bajgarin E.K., Zhogova A.A., Sokolova A.G. Use of fresh squeezed juices in the feeding of infants during the first year of life. *Ros vestn perinatol pediater* 2015; 60(4):125–130 (in Russ)]
28. Roth T., Sweatt J.D. Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *J Child Psychol Psychiatr* 2011; 52: 398–408. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2010.02282.x.

Поступила 08.04.17

Received on 2017.04.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Интернет-приложение «Врожденные пороки развития» для повышения уровня знаний врачей и обучения студентов

А.Н. Путинцев, Т.В. Алексеев, А.М. Акименков, Н.С. Демикова, А.С. Лапина

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

Web application «Congenital malformations» to improve the level of doctors' knowledge and training of students

A.N. Putintsev, T.V. Alekseev, A.M. Akimenkov, N.S. Demikova, A.S. Lapina

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

Представлен электронный образовательный ресурс — мультимедийная обучающая система по врожденным порокам и anomalies развития. Цель работы: реализация комплексного подхода к самообучению и тестированию, сочетающему традиционный принцип контроля знаний и графические тесты с элементами анимации, что обеспечивает качественное дистанционное повышение уровня знаний. Приведены описание структуры системы, экранные страницы, а также Web-технологии, использованные для ее разработки. Рассмотрены функциональные возможности системы и опыт применения интернет-приложения для повышения квалификации врачей и обучения студентов. Предложен критерий оценки уровня знаний обучающихся на основе результатов тестирования с учетом сложности заданий. Оценка эффективности дистанционного использования обучающей системы позволяет сделать заключение, что мультимедийная обучающая система «Врожденные пороки развития» может успешно применяться как для дистанционной информационной поддержки специалистов медико-генетических консультаций и врачей разных специальностей, занимающихся диагностикой врожденных пороков развития у детей, так и для обучения студентов — будущих врачей.

Ключевые слова: студенты, врачи, мультимедийная обучающая система, электронные образовательные ресурсы, дистанционное обучение, тестирование, врожденные пороки развития, гипертекст, анимация

Для цитирования: Путинцев А.Н., Алексеев Т.В., Акименков А.М., Демикова Н.С., Лапина А.С. Интернет-приложение «Врожденные пороки развития» для повышения уровня знаний врачей и обучения студентов. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 130–136. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–130–136

The article describes the electronic educational resources — multimedia training system for congenital malformations and developmental anomalies. The work objective is an integrated approach to self-training and testing that combines the traditional principle of the control of knowledge and graphic tests with animation elements that provides high-quality remote to increase knowledge. We describe the structure of the system, screenshots, as well as Web-technology used for its development. The functionality of the system and the experience of Internet-based applications to improve the skills of doctors and students are given training. Criterion for assessing the level of knowledge of students on the basis of test results, taking into account the complexity of tests offered have been proposed. Evaluating the effectiveness of the use of distance training system allows us to conclude that multimedia training system «Congenital malformations» can be successfully applied for remote medical information support medical genetic counselors and physicians of different specialties involved in diagnosing congenital malformations in children and for training students — future doctors..

Key words: students, doctors, multimedia training system, electronic educational resources, distance learning, testing, congenital malformations, hypertext, animation

For citation: Putintsev A.N., Alekseev T.V., Akimenkov A.M., Demikova N.S., Lapina A.S. Web-application «Congenital malformations» to improve the knowledge of doctors and student learning. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(3): 130–136 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–130–136

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. научн. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
pa@pedklin.ru

Алексеев Тимофей Витальевич — научн. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Акименков Андрей Михайлович — к.ф.-м.н., вед. научн. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., гл. научн. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Лапина Александра Семеновна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В настоящее время в медицинском образовании активно используются мультимедийные обучающие системы на основе применения информационных и телекоммуникационных технологий. Возрастает объем образовательных интернет-ресурсов, таких как видеозаписи лекций, электронные справочники, учебники и методические пособия. Уже отмечен положительный опыт применения дистанционных технологий в последипломном образовании врачей в России на примере таких интернет-проектов, как площадка medpro.ru [1], Эскулап [2], а также в системе дистанционного образования в Российской медицинской академии последипломного образования. Однако для повышения квалификации врачей пока не нашли должного

применения мультимедийные электронные образовательные ресурсы, отвечающие требованиям Федеральных государственных образовательных стандартов.

Современные электронные образовательные ресурсы должны включать следующие основные характеристики [3]:

- мультимедийность — озвученные видеоролики и анимация, графическое отображение процессов и явлений;
- интерактивность — многообразие контрольных вопросов, тестовых заданий и ситуационных задач;
- возможность доступа к электронным образовательным ресурсам через сеть Интернет.

В медицинской практике для принятия решений в сложных случаях, например при диагностике редких форм врожденных пороков развития или синдромов с множественными врожденными аномалиями у детей, врачу часто необходима информационная поддержка. Это особенно актуально в связи с тем, что неправильная диагностика и лечение врожденных пороков нередко приводят к инвалидности в детском возрасте. Дифференциальная диагностика многих врожденных пороков очень сложна. Это объясняется многочисленностью нозологических форм, достаточно редкой их встречаемостью, перекрываемостью симптоматики. Для решения этих вопросов существуют компьютерные диагностические системы, содержащие большой объем информации, касающейся такой группы заболеваний, как дисморфологические синдромы.

Современные программные продукты

В медико-генетической практике нашли широкое применение следующие созданные за рубежом наиболее информативные базы данных: OMIM [4] и LMD [5]. Наиболее известными диагностическими программами являются компьютерные информационно-диагностические и справочные системы (LDD, POSSUM, GENDIAG, JMIM и др.) — медико-генетические банки информации большого объема, включающие сведения о врожденных пороках развития и хромосомных синдромах. В этих базах содержится информация о нескольких тысячах наследственных и тератогенных синдромов с описанием фенотипических проявлений и фотографиями больных. В частности, австралийская компьютерная система диагностики наследственных синдромов «POSSUM» [6] содержит описание генетически детерминированных синдромов. Каждый случай документирован рядом стандартных фотографий и описанием симптомов болезни. Окончательное решение о синдроме, имеющемся у пациента, принимается врачом после машинного «подбора» на основе визуальной сравнительной оценки изображения больного и фотографии, предлагаемой системой.

Однако в настоящее время, как правило, возможен только платный доступ к этим базам в Интернете, что делает их малодоступными для практического врача. Кроме этого, использование в России иностранных программных продуктов затруднено из-за невозможности пополнения приобретенных систем собственными оригинальными данными, а также сложностью использования на практике зарубежных инструкций врачами-практиками.

В то же время компьютерные технологии могут использоваться для разработки обучающих программ, в которых сочетается наличие информационного раздела с описанием заболеваний и тестирующей части, благодаря которой возможен контроль усвоения материала. С этой целью в отделе информационных технологий и мониторинга НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева разработана мультимедийная обучающая система «Врожденные пороки развития». Данная система является функциональным развитием информационно-справочной системы по врожденным порокам [7], которые регистрируются в системе мониторинга пороков развития. Изначально система содержала только сведения по врожденным порокам обязательного учета. Затем система была дополнена описанием ряда других врожденных пороков развития и синдромов с множественными врожденными пороками наследственной и тератогенной природы, включенных в Программу послевузовского и дополнительного образования по специальности «Генетика».

Web-технологии, применяемые для создания системы

Мультимедийная обучающая система «Врожденные пороки развития» представляет собой WEB-приложение, содержащее большое количество перекрестных гиперссылок, которые обеспечивают быстрый доступ к более детализированной контекстно-независимой информации. Для придания экранным страницам динамики (выпадающие меню, анимация) используются языки JavaScript и PHP. Для создания анимационных роликов и интерактивных графических тестов применяется Flash-технология [8]. Это позволяет использовать в одном программном модуле векторную графику, анимацию и видео [9], которые воспроизводятся проигрывателем FlashPlayer, позволяющим сохранить качество векторной графики при увеличении масштаба изображения.

Структурные особенности системы

Мультимедийная система «Врожденные пороки развития» имеет структуру справочного пособия. По единой схеме, включающей данные по популяционной частоте, этиологии, патогенезу и клиническим характеристикам врожденных пороков, представлено описание 45 нозологических форм изолированных пороков развития и 19 синдромов наследственной

и тератогенной природы. В системе имеется большое количество иллюстраций, 15 анимационных роликов, алфавитный и предметный указатели. Также приведены классификации пороков по этиологическому, патогенетическому и анатомо-физиологическому принципам.

На рис. 1 и 2 представлены экранные страницы системы. Видеоролики воспроизводят характерные для данной патологии клинические проявления. Анимационные ролики позволяют продемонстриро-

вать механизмы формирования структурных хромосомных мутаций, а также различия в работе нормального и порочного органа, например сердца, почек и других органов, что способствует лучшему усвоению учебного материала.

Тестирование и самообучение

Мультимедийная обучающая система «Врожденные пороки развития» может применяться в качестве пособия при повышении квалификации врачей

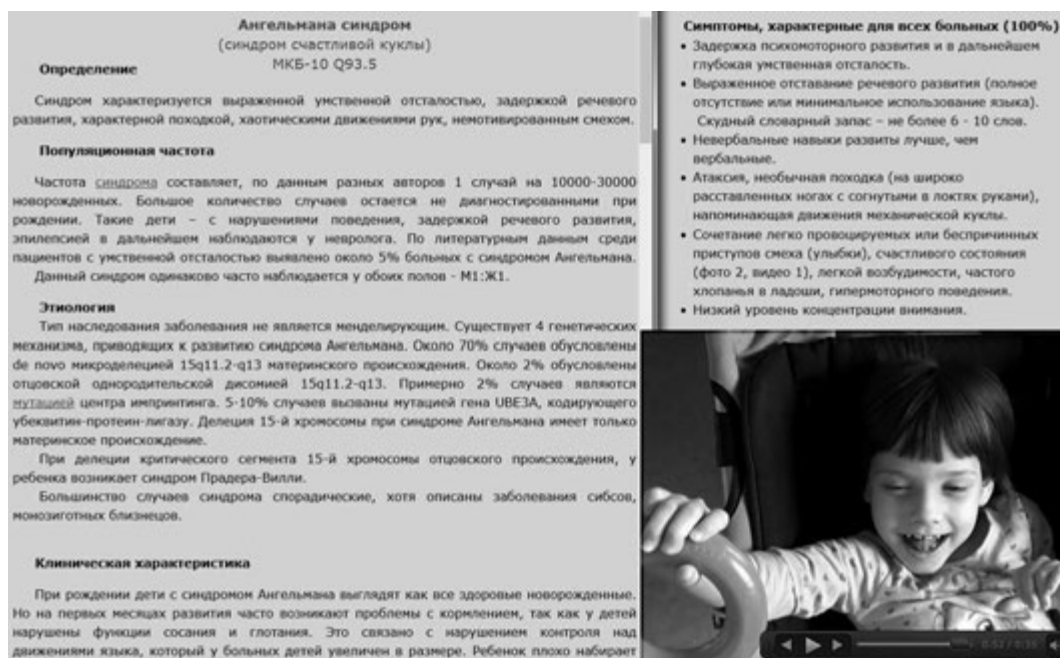


Рис. 1. Экранная страница «Синдром Ангельмана».

Fig. 1. Screenshot «Angelman syndrome».

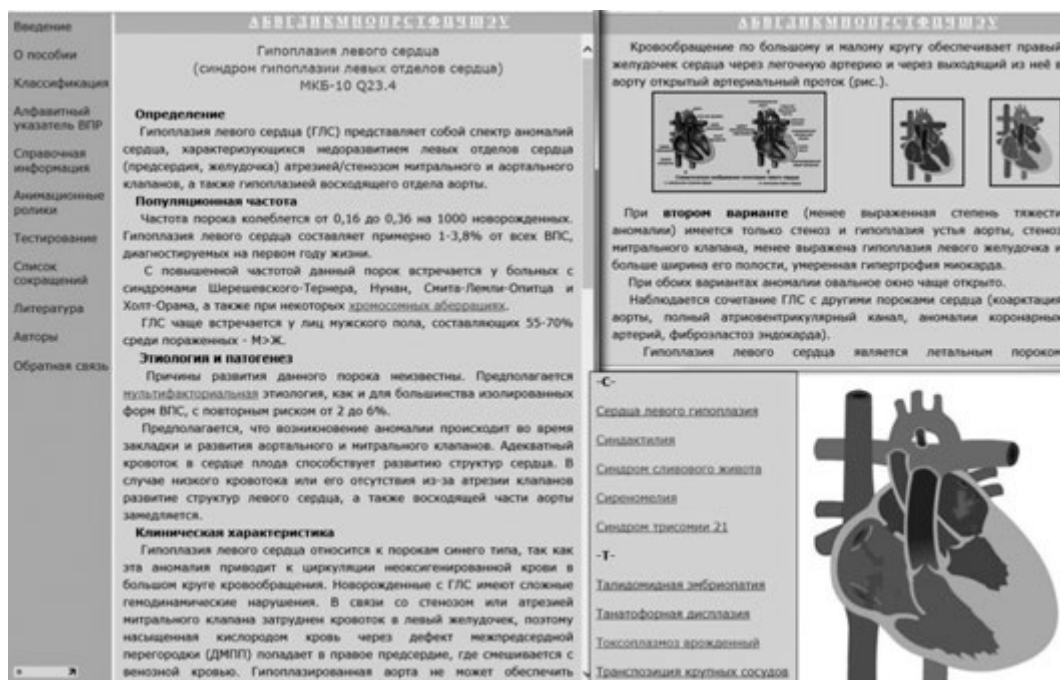


Рис. 2. Экранная страница «Гипоплазия левого сердца».

Fig. 2. Screenshot «Hypoplasia of the left heart».

и обучении студентов медицинских образовательных учреждений. Для контроля знаний в систему включены тесты, охватывающие все разделы обучающей части.

Тестирование можно проводить сразу после изучения материала или спустя некоторое время по одному или нескольким разделам: общие вопросы, классификация, клинические проявления, профилактика и лечение. После регистрации и выбора

раздела пользователь отвечает на предложенные вопросы, выбирая один или несколько правильных ответов. По окончании тестирования выдается протокол, содержащий процент правильных ответов и информацию об ошибках, что позволяет вернуться к тем разделам, которые недостаточно изучены. На рис.3 представлены экранные страницы блока тестирования: регистрация пользователя, выбор

Регистрация нового пользователя:

Имя(ФИО): Иванова А.А.
 Группа: 2
 Логин: 123
 Пароль: ***
 Пароль(повторно): ***
 [Сохранить] [Отмена] [Справка]

Выберите один из нижеперечисленных разделов
 (для получения информации по тестированию ознакомьтесь с Инструкцией)

- ✓ 1. ВОПРОСЫ 1 УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ
- ✓ 2. ВОПРОСЫ 2 УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ

[Далее] [Выход]

Раздел: ВОПРОСЫ 1 УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ
 Выберите подраздел
 (цифрами указано количество вопросов по каждому подразделу)

- ✓ 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ (12)
- ✓ 2. КЛАССИФИКАЦИЯ (13)
- ✓ 3. КЛИНИКА (18)
- ✓ 4. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (12)

[Далее] [Назад]

Раздел: ВОПРОСЫ 1 УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ
 Подраздел: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
 Вопрос 6. Что означает термин «сибсы»:

- ☐ дети одного пола у родительской пары
- ☐ дети мужского пола у родительской пары
- ☐ дети, имеющие только одного общего родителя
- ☒ дети одной родительской пары.

[Следующий вопрос] [Выход]

Раздел: ВОПРОСЫ 2 УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ
 Подраздел: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
 Вопрос 9. Что означает термин «пробанд»:

- ☐ старший сын
- ☐ консультирующийся родительской пары
- ☐ старшая сестра
- ☐ консультирующийся родительской пары
- ☒ индивид, с которого начинается сбор родословной.

[Следующий вопрос] [Выход]

Протокол тестирования:

Имя: Иванова А.А. Группа: 2
 Время начала теста: 2014-03-04 15:47 Время окончания теста: 2014-03-04 15:53
 Раздел: ВОПРОСЫ 1 УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ Подраздел: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
 Всего вопросов в подразделе: 12 Правильных ответов: 7
 Получено ответов: 12 Процент правильных ответов: 58 %

Список вопросов:

1. Делеция, транслокация, инверсия, дупликация хромосом - это:	ответ правильный
2. Какие синдромы относятся к группе хромосомных болезней:	ответ неправильный
3. Вся генетическая информация организма - это:	ответ неправильный
4. Группа пороков, характеризующихся тотальным или частичным отсутствием или выраженной гипоплазией костей конечностей на любом уровне, это:	ответ неправильный
5. К первой степени родства относятся:	ответ правильный
6. Что означает термин «сибсы»:	ответ правильный
7. Какие пороки развития возникают в результате дефекта нервной трубки:	ответ правильный
8. Какова частота врожденных пороков развития, выявленных у детей в течение первого года жизни:	ответ правильный
9. Что означает термин «пробанд»:	ответ правильный
10. Какие пороки развития относятся к дефектам передней брюшной стенки:	ответ неправильный
11. Что означает термин «кровнородственный брак»:	ответ правильный
12. Клинически для хромосомных синдромов характерно:	ответ неправильный

[Продолжить тестирование] [Общий протокол тестирования] [Выход]

Рис. 3. Экранные страницы блока тестирования.

Fig. 3. Screenshot «Testing windows».

Установите соответствие между номером и названием хромосомных мутаций:

1	2	3	4
1	2	3	4

1 — транслокация
 2 — дупликация
 3 — инверсия
 4 — делеция

[Следующий вопрос]

Ответ неверный

Подсказка
 Повторить попытку
 Следующий вопрос
 Выход из тестирования

Рис. 4. Тестовое задание с элементами анимации.

Fig. 4. Test with animation elements.

разделатестирования, вопросы с ответами и окончательный протокол тестирования.

В системе предусмотрено ограничение времени на обдумывание ответа и повторное тестирование. Ведение архива дает возможность пользователю просмотреть историю результатов тестирования.

Применение Flash-технологии позволяет реализовать возможности анимационной графики, что повышает интерактивность при самостоятельной работе с обучающей системой. На рис. 4 приведен пример реализации интерактивного тестового задания. В данном анимационном ролике на экране монитора одновременно демонстрируются различные типы хромосомных мутаций. Соединяя стрелкой соответствующие панели с помощью мыши, пользователь устанавливает соответствие между номером и названием хромосомных мутаций. В случае неверного ответа пользователю дается возможность получить подсказку и ответить на вопрос повторно.

Возможности применения мультимедийной обучающей системы

В настоящее время в ряде образовательных учреждений на аудиторных занятиях и семинарах активно применяются интерактивные доски, с помощью которых преподаватель может в полной мере использовать возможности мультимедийных обучающих систем: отобразить нужную экранную страницу, быстро найти определение термина или понятия, продемонстрировать видеосюжет или анимационный

ролик (рис. 5). Сгруппированные по темам графические иллюстрации и анимационные ролики мультимедийной обучающей системы «Врожденные пороки развития» удобно использовать при изложении материала, что позволяет преподавателю в процессе лекции или практического занятия дать больше полезной информации. В то же время самостоятельная работа с системой позволяет не только закрепить знания, но и восполнить их по пропущенным занятиям. Наличие перекрестных гиперссылок курса облегчает усвоение пройденных разделов, а также позволяет получить опережающую информацию по предстоящим темам.

Применение в режиме дистанционного доступа

Интернет-приложение «Врожденные пороки развития» предназначено для использования в режиме дистанционного доступа, что особенно важно для врачей из отдаленных регионов и небольших городов. Электронный образовательный ресурс доступен пользователям, прошедшим процедуру регистрации на Web-сайте по адресу: <http://vpr.pedklin.ru>

Данный режим открывает широкие возможности для самостоятельного повышения уровня знаний пользователя в любом месте, оборудованном персональным компьютером с выходом в Интернет. Другим преимуществом данного метода является отсутствие необходимости сохранять данные на локальном компьютере — вся информация доступна по запросу к системе, размещенной на удаленном



Рис. 5. Преподаватель демонстрирует анимационный ролик на интерактивной доске.

Fig. 5. Teacher demonstrates animation on interactive whiteboard.

сервере. Подробное описание фенотипических проявлений пороков развития и обширный иллюстративный материал, включенный в систему, помогают врачам при проведении дифференциальной диагностики врожденных пороков развития у детей.

В настоящее время на сайте зарегистрировано более 300 пользователей обучающей системы. Это врачи, преподаватели и студенты медицинских образовательных учреждений из 36 регионов России (рис. 6).

Целью нашего исследования была оценка эффективности использования обучающей системы для повышения уровня знаний по врожденным порокам развития. Для этого пользователям системы были предложены тесты для проверки начального уровня знаний, была предоставлена возможность пополнить недостающие знания с помощью обучающей части системы, а также провести повторное тестирование. Участие в тестировании по двум разделам: «Общие вопросы» и «Профилактика и лечение» приняли 154 зарегистрированных пользователя.

Оценка эффективности самообучения

Критерием оценки уровня знаний выбраны взвешенные проценты O_j правильных ответов по разделам (j – номер раздела):

$$O_j = \sum_{i=1}^{K_j} V_{ij} * N_{ij},$$

где K_j – количество вопросов по j -му разделу; V_{ij} – весовой коэффициент i -го вопроса j -го раздела; $N_{ij} = 1$, если ответ на i -й вопрос j -го раздела правильный, 0 – в противном случае. Весовой коэффициент V_{ij} i -го вопроса отражает сложность вопроса и вычисляется апостериорно на основании результатов анализа

правильности ответов на данный вопрос, полученных от всех пользователей, прошедших тестирование:

$$V_{ij} = (1 - L_{ij}/M_j),$$

где L_{ij} – количество правильных ответов на i -й вопрос j -го раздела, M_j – количество участников тестирования по j -му разделу.

Примерно половина принявших участие в тестировании (83 человека) ограничились однократной проверкой уровня знаний. При этом усредненный по группе взвешенный процент правильных ответов по разделу «Общие вопросы» отражал уровень знаний врачей, преподавателей и студентов, соответственно: 80; 74; 65. У остальных участников (71 человек) начальный уровень знаний оказался ниже (см. таблицу), однако, восполнив недостающие знания с помощью обучающей части системы, они прошли повторное тестирование, часть из них неоднократно, в результате чего увеличились показатели уровня их знаний.

Заключение

Применение мультимедийной обучающей системы «Врожденные пороки развития» в учебном процессе позволяет облегчить работу преподавателей, повысить качество обучения студентов и помогает будущим врачам быть лучше подготовленными для клинической практики. Студенты самостоятельно могут работать с обучающей системой. Озвученные анимационные ролики позволяют студенту лучше понять патологические процессы, причины и механизмы формирования пороков развития. Гиперссылки обеспечивают быстрый доступ к нужной информации, а интерактивные графические



Рис. 6. География дистанционного использования обучающей системы.

Наибольшее количество пользователей из Москвы (129), Московской области (34), Омской области (28) и Республики Башкортостан (15).

Fig. 6. Geography of Web-application use.

Таблица. Оценка уровня знаний по категориям пользователей в динамике
Table. Knowledge level evaluation on the types of users in dynamics

Группа участников	Число участников	Оценка начального уровня знаний	Заключительная оценка уровня знаний	Количество участников, повысивших уровень знаний, %
Врачи	11	71	86	91
Преподаватели	10	76	95	100
Студенты	52	56	74	84
Врачи	10	70	85	90
Преподаватели	9	75	95	100
Студенты	52	56	74	84

тесты с подсказками вызывают интерес студентов в процессе самообучения. Тестирующая часть системы позволяет обучающимся выявить недостаточно изученные разделы предметной области и пройти повторное тестирование, пополнив недостающие знания с помощью обучающей части.

На основании проведенной оценки эффективности использования интернет-приложения можно сделать заключение, что представленная в статье мульти-

медийная обучающая система «Врожденные пороки развития» может успешно применяться для дистанционной информационной поддержки специалистов медико-генетических консультаций и стационаров, медицинских генетиков, педиатров, неонатологов, патологоанатомов и врачей других специальностей, занимающихся диагностикой врожденных пороков развития у детей, а также для обучения студентов — будущих врачей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Клим Н.М. Интернет-проект как площадка для непрерывного постдипломного медицинского образования. URL: http://medpro.ru/og/otsenka_meditinskikh_tekhnologii. Ссылка актуальна на 11.04.2017 [Klim N.M. Internet project as a platform for continuous post-graduate medical education. http://medpro.ru/og/otsenka_meditinskikh_tekhnologii 11.04.2017 (in Russ)]
2. Компания ВИВАНТИ — образовательная платформа для проведения дистанционного обучения ЛОР-врачей и аллергологов в рамках проекта непрерывного медицинского образования Эскулап. <http://www.esculap-med.ru>. Ссылка актуальна на 11.04.2017 [Company VIVANTI — educational platform for distance learning of otolaryngologist and allergists in the framework of continuing medical education Aesculapius. <http://www.esculap-med.ru>. 11.04.2017 (in Russ)]
3. Аветисян Д.Д. Требования к контенту для образовательных SAAS-услуг. Дистанционное и виртуальное обучение 2011; 9: 39–50 [Avetisyan D.D. Content Requirements for SAAS-educational services. *Distantsionnoe i virtual'noe obuchenie* 2011; 9: 39–50 (in Russ)]
4. Online Mendelian Inheritance in Man. <https://www.omim.org/>
5. London Medical Database. <http://suite.face2gene.com/lmd-library-london-medical-database-dysmorphology/>
6. Путинцев А.Н., Демикова Н.С., Лапина А.С., Шмелева Н.Н. Информационно-справочная система по врожденным порокам развития в медицинской практике и образовании. Врач и информационные технологии 2007; 6: 33–36. [Putintsev A.N., Demikova N.S., Lapina A.S., Shmeleva N.N. Information system for congenital malformations in medical practice and education. *Vrach i informatsionnye tekhnologii* 2007; 6: 33–36 (in Russ)]
7. Путинцев А.Н., Шмелева Н.Н., Гусев К.Я. Опыт разработки мультимедийных обучающих систем для медицинских образовательных учреждений. Врач и информационные технологии 2010; 2: 55–62. [Putintsev A.N., Shmeleva N.N., Gusev K.Ya. Experience in the development of multimedia learning systems for medical educational institutions. *Vrach i informatsionnye tekhnologii* 2010; 2: 55–62 (in Russ)]
8. Путинцев А.Н. Применение современных информационных технологий в учебных пособиях для медсестер и фельдшеров. Медицинская сестра 2012; 8: 46–53. [Putintsev A.N. The use of modern information technologies in teaching aids for nurses and paramedics. *Meditinskaya sestra* 2012; 8: 46–53 (in Russ)]

Поступила 01.02.17

Received on 2017.02.01

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Памяти профессора П.В. Новикова

29-го апреля на 74-м году ушел из жизни заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Петр Васильевич Новиков, долгие годы возглавлявший отделение психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики МНИИ педиатрии и детской хирургии.

П.В. Новиков родился 17 июля 1943 г., в 1966 г. окончил с отличием педиатрический факультет Саратовского государственного медицинского института. В течение 10 лет работал в практическом здравоохранении. С 1976 г. профессиональная деятельность П.В. Новикова была связана с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева), в котором он окончил клиническую ординатуру, аспирантуру, защитил кандидатскую диссертацию, а в 1992 г. — докторскую диссертацию на тему «Клинико-генетические основы дифференциальной диагностики, профилактики рахита и наследственных рахитоподобных заболеваний у детей». В этом институте прошел путь от научного сотрудника до руководителя научного отделения (2001–2015 гг.). В течение 1988–2014 гг. Петр Васильевич был главным внештатным специалистом-экспертом по медицинской генетике Минздрава РФ. Научная работа П.В. Новикова была направлена на решение актуальных проблем клинической генетики детского возраста, под его руководством были разработаны и внедрены в практику здравоохранения новые методы диагностики и лечения наследственных рахитоподобных заболеваний, метаболических остеопатий и наследственных дефектов обмена веществ. При активном участии Петра Васильевича в России сформирована стройная система оказания медико-генетической помощи детям, проведения массового скрининга на наследственные болезни обмена веществ, внедрены программы пренатальной диагностики и профилактики врожденных и наследственных заболеваний у детей, решалась проблема редких (орфанных) заболеваний.

П.В. Новиков — автор более 400 научных работ, в том числе 8 монографий. Под его руководством за-



щищено 10 кандидатских и 1 докторская диссертация. Петр Васильевич был членом Европейского общества по наследственным болезням обмена веществ, Российского общества педиатров, Российского общества медицинских генетиков, входил в редколлегии журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Медицинская генетика», «Вопросы современной педиатрии», «Вопросы практической педиатрии», «Вопросы детской диетологии». За заслуги в области здравоохранения, многолетний добросовестный труд и личный вклад в охрану здоровья материнства и детства был награжден значком «Отличнику здравоохранения» и Почетной грамотой Минздрава России.

П.В. Новиков обладал прекрасными человеческими качествами. Он был очень отзывчивым, добрым и внимательным наставником и товарищем. Очень чутко воспринимал радости, неприятности и беды своих сотрудников.

Коллектив института, сотрудники отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики, редакция журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» выражают соболезнование родным и близким

П.В. Новикова.

Память о Петре Васильевиче сохранится в наших сердцах.

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



Москва, Площадь Европы, 2
«Рэдиссон Славянская»
Гостиница и Деловой Центр

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



МЕДИ Экспо



Более подробная информация на сайтах: www.mediexpo.ru, www.ncagip.ru, www.neonatology.pro

По традиции в конгрессе примут участие не только ведущие специалисты России и стран СНГ, но наши коллеги из Германии, Израиля, Литвы, Нидерландов, США, Японии и др.

В рамках конгресса будет предоставлена возможность ознакомиться с организацией деятельности профильных отделений ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова».

Также состоится обсуждение клинических рекомендаций по ключевым проблемам анестезиологии и реаниматологии в акушерстве и неонатологии; будут проведены лекции, школы, круглые столы, мастер-классы, клинические разборы, обучающие семинары и тренинги.

В период работы конгресса планируются:

- Ежегодная конференция делегатов Общероссийской общественной организации содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Рабочее совещание Комитета Федерации анестезиологов и реаниматологов России по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве
- Конкурс молодых ученых и врачей-исследователей в области неонатологии, анестезиологии и реаниматологии
- Школа медицинских сестер – анестезистов в акушерстве
- Школа неонатальных медицинских сестер
- Курс «Обучай учителей»
- Школа WFSA «Основы лечения боли» (ЕРМ)

В дни проведения конгресса будет организована выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний. Также будут представлены новые разработки в области медицинских препаратов и техники.

Регистрационный взнос

До 21.08.2017	С 22.08.2017	Один день до 21.08.2017	Один день с 22.08.2017	Студенты
4 500 руб.	5 500 руб.	1 500 руб.	2 000 руб.	бесплатно
Курс «Обучай учителей»	Школа WFSA «Основы лечения боли»	Школа медицинских сестер	Публикация дополнительного тезиса	
2 000 руб.	2 000 руб.	бесплатно	300 руб.	

На конгресс приглашаются
врачи анестезиологи-
реаниматологи, неонатологи,
акушеры-гинекологи,
трансфузиологи,
заведующие отделениями и
руководители учреждений
родовспоможения,
перинатальных
центров, организаторы
здравоохранения,
ординаторы, аспиранты,
студенты и другие
специалисты, работающие
в области перинатальной
медицины.

Контакты:

По вопросам участия в научной программе

Телефоны оргкомитета
+7 (495) 438-27-05, 438-25-00,
438-33-10, 438-23-88, 438-75-83

Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич
d_degtyarev@oparina4.ru

Крючко Дарья Сергеевна
d_kriuchko@oparina4.ru

Анестезиология:

Пырегов Алексей Викторович
a_pyregov@oparina4.ru

По вопросам участия в конкурсе молодых ученых:

Зубков Виктор Васильевич
v_zubkov@oparina4.ru

По вопросам регистрации участников и получения тезисов:

Мария Сизова
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

По вопросам бронирования гостиниц:

hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 105)
моб.: +7 (926) 095-29-02

По вопросам участия в выставке:

Виолетта Терен
Менеджер проекта
teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 106)
моб.: +7 (926) 611-23-75

Гудзь Екатерина
Менеджер по работе с клиентами
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 118)
моб.: +7 (926) 912-91-28

Аккредитация СМИ:

Мария Королёва
pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
моб.: +7 (926) 611-23-59



МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru



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:
 - › тромбозомболические 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;
 - › антибиотик 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 важная 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 туберной беременности.
- Гинекологическая эндокринология:
 - › гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
 - › профилактика синдрома поликистозных яичников;
 - › возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
- Онкогинекология.
- Патология молочных желез.
- Бесплодие в браке:
 - › новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
 - › сохранение мужского репродуктивного здоровья.

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Контактная информация:

Участие в научной программе
Игорь Иванович Баранов
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+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



**Заявки на доклады в научной программе принимаются
до 1 июля 2017 года**



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

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