

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 62

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Антонов А.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балыкова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белюсова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Виноградов А.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Воннова 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
Малявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., 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
Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия
Вялькова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, 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
Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, 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
Сукало А.В. д.м.н., проф., Минск, Белоруссия
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

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

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

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: 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)

5.2017

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, Google Scholar and EBSCO

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

Aleksander D. Tsaregorodtsev, 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

Vladimir V. Dlin, 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

Vladimir S. Sukhorukov, 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

Ekaterina A. Nikolaeva, 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

Tatiana V. Pantelyushina

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, 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
Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Y., MD, PhD, Prof., Denmark
Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia
Perenkovsk P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
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

ПЕРЕДОВАЯ

Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А.
Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Кобринский Б.А.
Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы.
Часть 1. Геномика и мониторинг клинических данных

Чернова Л.Н., Жегалова И.В.
Геномные технологии в неонатологии

Зиганшина А.А., Сухоруков В.С.
Лабораторные предикторы заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей

Алимова И.Л., Ячейкина Н.А.
Клинические особенности ожирения у детей с бронхиальной астмой

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А.
«Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения.
Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И., Катков И.В., Барин В.Н.
Клинический случай применения дискретного плазмафереза у новорожденного ребенка с ранним неонатальным сепсисом и гемолитической болезнью новорожденных

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С., Дорофеева Е.И., Нароган М.В., Ушакова Л.В., Пучкова А.А., Быченко В.Г., Цыганкова П.Г., Крылова Т.Д., Бычков И.О.
Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Кимирилова О.Г., Харченко Г.А.
Клиническое значение показателей катионных белков, миелопероксидазы лейкоцитов и фибронектина плазмы крови при вирусных менингитах у детей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Рыков М.Ю., Поляков В.Г.
Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру

EDITORIAL

6 *Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya E.A.*
Modern forms of organization of medical and preventive support of premature infants in Russian Federation

PERSONALIZED PEDIATRICS

16 *Kobrinский B.A.*
Personalized medicine: genome, e-health and intelligent systems.
Part 1. Genomics and monitoring of clinical data

21 *Chernova L.N., Zhegalova I.V.*
Genomic technologies in neonatology

29 *Ziganshina A.A., Sukhorukov V.S.*
Laboratory predictors of gastrointestinal tract diseases

37 *Alimova I.L., Yacheykina N.A.*
Clinical features of obesity in children with bronchial asthma

LITERATURE REVIEWS

43 *Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A.*
Premature birth as a medical social problem.
Part 3. Methods of premature infants follow-up

ORIGINAL ARTICLE

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

49 *Aborin S.V., Pechkurov D.V., Zakharova L.I., Katkov I.V., Barinov V.N.*
Clinical case of using discrete plasmapheresis in infant with early neonatal sepsis and hemolytic disease

HEREDITARY DISEASES

55 *Degtyareva A.V., Stepanova E.V., Itkis Yu.S., Dorofeeva E.I., Narogan M.V., Ushakova L.V., Puchkova A.A., Bychenko V.G., Tsygankova P.G., Krylova T.D., Bychkov I.O.*
Clinical case of Mitochondrial DNA Depletion

INFECTIOUS DISEASES

63 *Kimirilova O.G., Kharchenko G.A.*
Clinical value of indicators of cationic proteins, leukocytes myeloperoxidase and fibronectin blood plasma in viral meningitis in children

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

69 *Rykov M.Yu., Polyakov V.G.*
Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know

Комарова О.Н., Хавкин А.И.

Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность

80 Komarova O.N., Havkin A.I.

Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value

К XIV РОССИЙСКОМУ КОНГРЕССУ «ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

87 TO THE RUSSIAN CONGRESS «PEDIATRICS AND PEDIATRIC SURGERY IN THE PRIVOLZHISKY FEDERAL REGION»

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Хаертынов Х.С., Гатауллин М.Р., Урманчиева Ю.Р.

Этиологическая структура и особенности клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения

88 Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S., Khaertynov Kh.S., Gataullin M.R., Urmancheeva Ya.R.

Etiological structure and features of clinical manifestations of neonatal infections in children born by cesarean section

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Мартынова Е.В., Любин С.А.

Провоспалительный цитокиновый профиль у детей с неонатальным сепсисом

93 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Rizvanov A.A., Martynova E.V., Lubin S.A.

Proinflammatory cytokine profile in children with neonatal sepsis

Садикова Д.И., Сабирова Д.Р., Бабинцева А.А., Игнашина Е.Г., Кустова Н.В.

Неонатальный скрининг жизнеугрожающих состояний — персистирующей легочной гипертензии новорожденных и критических врожденных пороков сердца — методом пульсоксиметрии

101 Sadykova D.I., Sabyrova D.R., Babintseva A.A., Ignashina E.G., Kustova N.V.

Neonatal screening for life-threatening conditions persistent — pulmonary hypertension in newborns and critical congenital heart disease — by the method of pulse oximetry

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

HEREDITARY DISEASES

Михайлова Т.В., Садикова Д.И., Пудовик Т.В.

Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией

106 Mihajlova T.V., Sadykova D.I., Pudovik T.V.

Williams syndrome in a child with a multiple organ pathology

Волгина С.Я., Яфарова С.Ш., Клетенкова Г.Р.

Фенилкетонурия у детей: современные аспекты патогенеза, клинических проявлений, лечения

111 Volgina S.Ja., Yafarova S.Sh., Kletenkova G.R.

Phenylketonuria in children: modern aspects of pathogenesis, clinic, treatment

Садикова Д.И., Галимова Л.Ф.

Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение

119 Sadykova D.I., Galimova L.F.

Family hypercholesterolaemia at children: clinic, diagnostics, treatment

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПЕДИАТРИЯ

PERSONALIZED PEDIATRICS

Яфарова С.Ш., Шавалиев Р.Ф., Волгина С.Я.

Профилактика фенилкетонурии как пример системы превентивных мероприятий при орфанных заболеваниях

124 Yafarova S.Sh., Shavaliyev R.F., Volgina S.Ja.

Prevention of phenylketonuria as an example of the system of preventive measures in orphan diseases

Софронов В.В., Русанова И.А., Волошин А.В.

Прогностическое значение корреляционного анализа перинатального анамнеза

130 Sofronov V.V., Rusanova I.A., Voloshin A.V.

Prognostic value of correlation analysis of perinatal anamnesis

Пикуза О.И., Ризванова Ф.Ф., Генералова Е.В., Кравцова О.А.

Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей

136 Pikuza O.I., Rizvanova F.F., Generalova E.V., Kravtsova O.A.

Polymorphism of the genes of pro-and anti-inflammatory cytokines and acute bronchitis in children

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PULMONOLOGY

Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В.

Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма

139 Malanicheva T.G., Mozhgina S.S., Agafonova E.V.

Local cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia arising on the background of the reduced resistance of the organism

Мамлеев Р.Н.

Осложненная внебольничная пневмония у ребенка, вызванная полирезистентным *Streptococcus pneumoniae*: особенности течения, анализ ошибок

144 Mamleev R.N.

Complicated community-acquired pneumonia in a child caused by multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: features of disease course, error analysis

КАРДИОЛОГИЯ

Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.
Эхокардиографические параметры сердца при хронической болезни почек у детей и подростков

ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

Гайнетдинова Д.Д., Афандиева Л.З., Хакимова Р.Ф.
Особенности иммунологических показателей у детей раннего возраста, больных спастическими формами детского церебрального паралича

Пикуза О.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф.
Психологические проблемы подростков с рекуррентными респираторными инфекциями

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Назарова О.А.
Метаболические нарушения при острых инфекционных диареях у детей

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А.
Мезаденит и герпетические инфекции

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Назарова О.А.
Сравнительная эффективность различных схем терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Исследование случай—контроль

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Рылова Н.В., Троегубова Н.А., Жолинский А.В., Середя А.П., Оганнисян М.Г.
Оценка минерального статуса у юных спортсменов

ОБМЕН ОПЫТОМ

Садикова Д.И., Сафина Л.З., Толубаева А.Т.
Раннее выявление и улучшение диагностики пациентов ревматологического профиля в г. Казани

Мансурова Г.Ш., Рябчиков И.В., Мальцев С.В., Зотов Н.А.
Нарушения опорно-двигательного аппарата у детей школьного возраста

Макарова Т.П., Фирсова Н.Н., Вахитов Х.М., Мельникова Ю.С., Валиева Л.Р., Кузьмина О.И.
Синдром Сафо: клиническое наблюдение

Мамлеев Р.Н., Кочетова В.А.
Клиническое наблюдение бактериемии на фоне приема пробиотика, содержащего *Enterococcus faecium* M74

Камалова А.А., Низамова Р.А., Хадиева Г.М., Зайнетдинова М.Ш.
Экссудативная энтеропатия у детей: причины, диагностика и терапия

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Н.А. Коровиной

CARDIOLOGY

149 Makarova T.P., Melnikova Yu.S.
Echocardiographic parameters of the heart with chronic kidney disease in children and adolescents

PSYCHONEUROLOGY

153 Gainetdinova D.D., Afandieva L.Z., Hakimova R.F.
Features of immunological status in young children, with spastic forms of infantile cerebral paralysis

158 Pikuza O.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F.
Psychological problems of adolescents with recurrent respiratory infections

INFECTIOUS DISEASES

161 Khaliullina S.V., Anokhin V.A., S. Kh. Khaertynov, Nazarova O.A.
Metabolic disorders in acute infectious diarrhea in children

167 Fatkullina G.R., Anokhin V.A.
Mesadenitis and herpetic infections

171 Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Nikolaeva I.V., Nazarova O.A.
Comparative efficacy of different schemes for the therapy of rotavirus gastroenteritis in children. Case-control study

SPORTS MEDICINE

175 Rylova N.V., Troegubova N.A., Zholinsky A.V., Sereda A.P., Hovhannisyan M.G.
Assessment of mineral status in young athletes

EXPERIENCE EXCHANGE

184 Sadykova D.I., Safina L.Z., Tolubaeva A.T.
Early detection and improvement of diagnosis of patients of the rheumatological profile in Kazan

187 Mansurova G.S., Ryabchikov I.V., Maltsev S.V., Zotov N.A.
Violations of the musculoskeletal system in school-age children

192 Makarova T.P., Firsova N.N., Vakhitov H.M., Melnikova Ya.S., Valieva L.R., Kuzmina O.I.
SAPHO syndrome: the clinical case

198 Mamleev R.N., Kochetova V.A.
Clinical observation of bacteraemia with a probiotic containing *Enterococcus faecium* M74

203 Kamalova A.A., Nizamova R.A., Khadieva G.M., Zaynetdinova M.Sh.
Exudative enteropathy in children: causes, diagnosis and therapy

OBITUARY

210 In memoriam professor N.A. Korovina

Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации

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

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

Modern forms of organization of medical and preventive support of premature infants in Russian Federation.

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

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia

Высокая частота повреждений незрелых внутренних органов и систем организма недоношенных детей в постнатальном периоде способствует формированию хронической патологии и нарушению нейрокognитивного развития, внося немалый вклад в мировую проблему роста неинфекционных заболеваний и программируя будущее здоровье населения. Основной задачей современного реформирования системы здравоохранения как в Российской Федерации, так и во всем мире является поиск наиболее эффективного и экономичного пути оказания медицинской помощи, повышение значимости поликлинического звена, а также направление основных усилий на профилактические мероприятия. Наиболее функциональной и экономически эффективной формой оказания медицинской помощи недоношенным детям является создание специализированного центра с трехуровневой системой сопровождения, состоящего из амбулаторно-консультативного звена, отделения реабилитации в условиях дневного пребывания, а также круглосуточного стационара для проведения лечения и сложных диагностических процедур, возможности получения информации по системе телемедицины.

Создание центра требует четкого определения структуры, нормативов штатного обеспечения и методологии подхода к организации сопровождения недоношенных детей после выписки из неонатального стационара с учетом особенностей планово-нормативных и финансовых показателей медицинской помощи и сложности постановки клинического диагноза в современных условиях в Российской Федерации. Учитывая стабильную тенденцию к увеличению показателя выживаемости недоношенных детей, необходимо создание единого реестра на базе крупного научно-практического центра как логистической регрессионной модели, позволяющей проводить рандомизированные исследования доказательного характера.

Ключевые слова: недоношенные дети, система постнеонатального медицинского сопровождения, абилитация.

Для цитирования: Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 6–15. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–6–15

Abstract. The high frequency of injuries to immature internal organs and body systems of premature infants in the postnatal period contributes to the formation of chronic pathology and the violation of neurocognitive development, making a significant contribution to the global problem of the growth of non-infectious diseases and programming the future health of the population. The main goal of health care system modern reform in the Russian Federation and around the world is to find the most effective and economical way of providing medical care, to increase significance of outpatient service and to give attention to prophylaxis. The most functional and cost-effective structure of medical care for premature infants is specialized center with a three-level support system. It consists of ambulatory counselling, the one-day hospital for medical abilitation, and full-day hospital for treatment and complex diagnostic procedures, on the system of telemedicine. The organization of the center requires a clear definition of the structure, standards of staffing and methodology of approach to the organization of support for premature infants after discharge from the neonatal hospital, taking into account the specifics of the planned and regulatory and financial indicators of medical care and the complexity of setting a clinical diagnosis in the modern conditions in the Russian Federation.

In accordance to stable tendency of increasing in the survival rate of premature infants, the uniform register would be created – in base of major medical scientific and practical centre as a logistic regression model, that will make possibilities for randomize clinical studies of evidence-based nature.

Key words: premature infants, post-neonatal medical support system, abilitation of premature infants.

For citation: Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A. Modern forms of organization of medical and preventive support of premature infants in Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(5): 6–15 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–6–15

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Алямовская Галина Александровна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Достижения современной неонатологии, совершенствование реанимационных технологий, внедрение мероприятий, направленных на создание благоприятных условий для длительного внеутробного 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 постнатальном периоде способствует формированию у них хронической патологии и нарушению нейрокогнитивного развития в дальнейшем, внося немалый вклад в мировую проблему роста неинфекционных заболеваний и программируя будущее здоровье населения [1, 2]. В последние десятилетия растет беспокойность специалистов возможными отдаленными нарушениями развития, связанными с недоношенностью. Описано большое количество социальных, познавательных проблем и трудностей обучения у таких детей, причем некоторые из них проявляются уже после окончания подросткового периода [3].

Во всем мире сегодня остро стоит вопрос об эффективном использовании ресурсов здравоохранения, при этом приоритетным является развитие замещающих госпитализацию технологий (одно из самых затратных направлений — оказание стационарной медицинской помощи) [2]. Стратегическое направление реформирования здравоохранения в современных условиях по-прежнему состоит в определении путей перехода к качественно новому уровню: переносу акцента с лечения на профилактику, со стационарной помощи на амбулаторно-поликлиническое звено [4].

В практическом здравоохранении Российской Федерации в настоящее время существуют разнообразные формы оказания лечебно-профилактической помощи этому сложному контингенту детей. Реформирование системы отечественного здравоохранения предполагает замену одних медицинских технологий другими, более совершенными и эффективными, повышающими качество оказания специализированной медицинской помощи на основе преимущественного использования интенсивных факторов [5]. На современном этапе в российском здравоохранении реализуются цели по обеспечению оптимального соответствия объемов и качества предоставляемых населению медицинских услуг и объемов финансирования федеральной и территориальных программ государственных гарантий оказания медицинской помощи [6, 7].

В своем обращении к Федеральному собранию 1 декабря 2016 г. президент РФ В.В. Путин обозначил перечень задач в сфере здравоохранения, которые предстоит решить во всех регионах страны. Главной из них президент России назвал повышение доступности и качества медицинской помощи, выделив ключевые направления этой работы, в частности организацию и финансирование бесплатной медицинской помощи. Глава государства указал на необходимость предметно заниматься структурными преобразованиями в здравоохранении, развивать систему дневных стационаров, увеличивать объемы услуг в поликлиниках. Для этого в самих медицинских учреждениях имеется огромный ресурс рационального использования средств. При этом необходимо отказываться от неэф-

фективных методов управления, когда средства направляются на содержание койко-мест.

Организация дневных стационаров на базе больничных учреждений, как правило, позволяет более широко и эффективно использовать возможности больничных учреждений, структурировать коечный фонд по степени интенсивности лечения (в основном по типу долечивания в профильных отделениях). Кроме того, возможно использование варианта самостоятельных структурных подразделений с выделением отдельного помещения и штатов. Функциональная модель стационаров дневного пребывания как самостоятельного структурного подразделения позволяет более экономно расходовать финансы больничных учреждений. Стоимость лечения больных в таких отделениях почти в 2 раза меньше, чем в одноименных отделениях круглосуточного пребывания, за счет сокращения ночных дежурств врачей, среднего и младшего медицинского персонала, расходов на питание, коммунальные услуги и др. [8].

Исследования показывают, что от 20 до 50% лиц, получающих лечение в стационарах, направлены на госпитализацию необоснованно и могли бы получать более эффективную и значительно менее дорогостоящую медицинскую помощь в условиях дневных стационаров и на дому [9]. По данным отечественных ученых, экономический эффект от организации стационара дневного пребывания как самостоятельного структурного подразделения составляет 1,2% от текущих и годовых расходов на содержание коечного фонда за счет упразднения ночных дежурств персонала, расходов на питание, экономии воды и электроэнергии [7–9].

Первые однодневные стационары в больничных учреждениях России были открыты еще в 30-е годы XX века в психоневрологической службе. Затем к этой форме организации медицинской помощи вернулись в 1970-е годы и только в конце 80-х годов минувшего века впервые был издан приказ Минздрава СССР № 1278 от 16 декабря 1987 г., регламентирующий работу дневных стационаров, а затем, гораздо позднее, приказ Минздрава России № 438 от 09.02.1999 г. [10]. Последнее способствовало созданию подобных педиатрических подразделений. Так, в 1980 г. были открыты нефрологический (в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России) и хирургический стационары (на базе детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы). Проведение манипуляций и наблюдение медперсонала проводились в течение одного дня, что принципиально отличалось от тех требований, которые выдвигаются сегодня, — применение современных технологий, алгоритмов, стандартов диагностики, лечения и реабилитации больных в условиях многопрофильных, хорошо оснащенных лечебных учреждений при минимальном отрыве детей от привычной социальной среды [11].

Для нашей страны наиболее характерна организационная форма стационара дневного пребывания в поликлинике [7–9]. Однако материально-техническая база «типичной» поликлиники далеко не всегда позволяет выполнять поставленные задачи, поэтому сегодня происходит слияние последней со стационаром в консультативно-диагностическом центре или в многопрофильной больнице [11].

Для повышения финансовой эффективности программы государственных гарантий в Российской Федерации проводится поэтапная реструктуризация объемов медицинской помощи. В 2013 г. впервые введены нормативы оказания медицинской помощи — профилактической, неотложной и паллиативной. Причем министр здравоохранения В.И. Скворцова подчеркнула, что данное перераспределение объемов развивает ресурсосберегающие технологии и повышает интенсивность работы стационаров, не снижая качества медицинской помощи. При этом реформирование стационарной помощи подразумевает не сокращение коечного фонда, а лишь оптимизацию его использования [3]. В свете представляемой проблемы требуется четкое определение структуры, нормативов штатного обеспечения и методологии подхода к организации сопровождения недоношенных детей после выписки из неонатального стационара с учетом особенностей планово-нормативных и финансовых показателей медицинской помощи и сложности постановки клинического диагноза в современных условиях в Российской Федерации.

Классически стандартизация медицинских услуг основывается на следующих системных принципах:

- адекватности используемых приемов при установлении диагноза и выборе лечебных мероприятий;
- полноты набора мероприятий и последовательности их выполнения;
- временной связи (синхронизации работ) выполняемых мероприятий;
- эффективности в прохождении цикла (выполнение требований с учетом имеющихся ресурсов);
- оптимальности в выполнении функций каждой стадии цикла медицинской помощи [4].

Развитие трехуровневой системы сопровождения недоношенных детей

Вышепредставленные правила служат для научно обоснованного планирования и финансирования деятельности медицинских учреждений и оценки качества медицинской помощи [12, 13]. На основании изложенного наиболее рационально развитие трехуровневой системы сопровождения недоношенных детей после выписки из неонатального стационара в зависимости от состояния здоровья: амбулаторного консультирования, обследования и реабилитации в условиях дневного стационара, проведения интенсивного лечения и сложных диагностических процедур в условиях стационара круглосуточного пребывания,

повсеместного внедрения консультирования по системе телемедицины.

Для наблюдения недоношенных детей с учетом закономерностей роста и развития, особенностей формирования у них хронических и острых заболеваний, отличающихся от таковых у доношенных сверстников, необходима организация особых специализированных лечебно-профилактических подразделений [14, 15]. Создание подобных структур позволит своевременно выявлять отклонения и проводить рациональную коррекцию состояния здоровья недоношенных детей [16–18]. Наблюдение при этом может осуществляться в условиях «кабинета катамнеза», отделений раннего возраста, соматического, неврологического стационаров, детских поликлиник и т.д. [19–21].

Анализ работы педиатрической службы на территории Российской Федерации показал, что возможно планирование организации региональных центров на базе областных и городских детских клинических больниц, оснащенных современным оборудованием, владеющих диагностическими алгоритмами и укомплектованных подготовленными в ведущих медицинских учреждениях России кадрами [22, 23]. Современные подразделения оказания помощи недоношенным детям сегодня целесообразно организовывать в региональных центрах всех 12 экономических районов (федеральных округов) Российской Федерации. Наиболее оснащенными и подготовленными в плане оказания специализированной помощи являются следующие регионы: Архангельск, Астрахань, Башкортостан (Уфа), Бурятия, Вологда, Воронеж, Дагестан (Махачкала), Иркутск, Калининград, Краснодарский край, Мордовия, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Оренбург, Орел, Пермь, Приморский край, Ростов, Рязань, Санкт-Петербург, Саратов, Свердловск, Ставропольский край, Татарстан (Казань), Тверь, Томск, Тюмень, Челябинск [24, 25]. Центры должны будут обеспечивать современный уровень внедрения в практику передовых достижений научно-практических разработок, позволяющих своевременно выявлять патологию, проводить адекватное консультирование недоношенных детей, осуществлять регулирующую и экспертную функцию в постановке диагноза.

Вариантов организации может быть много, выбор зависит от возможностей оказания медицинской помощи в лечебном учреждении конкретного региона России. При решении этого вопроса, с одной стороны, важно учитывать преемственность между специалистами второго этапа выхаживания и последующего лечебно-профилактического учреждения, с другой стороны, необходимо рационально использовать возможности педиатрического отделения [26].

Оптимально расположение отделений выхаживания новорожденных и последующего наблюдения в лечебном учреждении на одной территории. В этом случае консультанты будут иметь доступ и к перина-

тальному центру, и к амбулаторно-поликлиническим отделениям, и к стационару. Если таких условий нет, желательно наиболее близкое расположение неонатального стационара и педиатрического отделения, что позволит рационально использовать работу специалистов узкого профиля — окулиста, невролога и других консультантов. Если ни одно из отделений выхаживания новорожденных в городе не связано с детской больницей, возможна организация Центра «последующего наблюдения» на базе крупного педиатрического госпиталя, куда будут направляться все недоношенные дети региона. Так, дети, которые родились недоношенными в г. Москве, после стабилизации состояния и выписки домой в настоящее время имеют разную возможность наблюдения: как в детской поликлинике, кабинете «катамнеза», так и в отделениях последующего наблюдения (см. схему).

Однако внедрение стандарта оказания медицинских услуг в рамках ОМС ведет к тому, что дети, родившиеся недоношенными, не выделяемые в особую педиатрическую группу пациентов повышенной клинико-диагностической сложности, по-прежнему обслуживаются в детских поликлиниках. Последнее

ограничивает шансы на специализированное наблюдение и статистический учет заболеваемости в условиях Центра для недоношенных детей. Эта проблема усугубляется еще и тем, что наблюдение за развитием и созреванием ребенка в настоящее время не является в принципе страховым случаем.

Вместе с тем результаты последних лет показывают все больший процент положительных исходов развития недоношенных детей. Однако разница в начале, частоте и продолжительности наблюдения, малое количество детей и большая вариабельность их гестационного возраста не позволяют выявить различия между детьми с возможными вариантами развития. Кроме того, многофакторность оценки исходов, варьирующаяся от физиологических параметров до осложнений неонатального периода, различные, нередко короткие периоды последующего наблюдения, определяют необходимость проведения дальнейшего анализа.

Вышеизложенное обуславливает насущную потребность изменения стандартизации оказания медицинской помощи в новых условиях реформы здравоохранения в Российской Федерации, а также

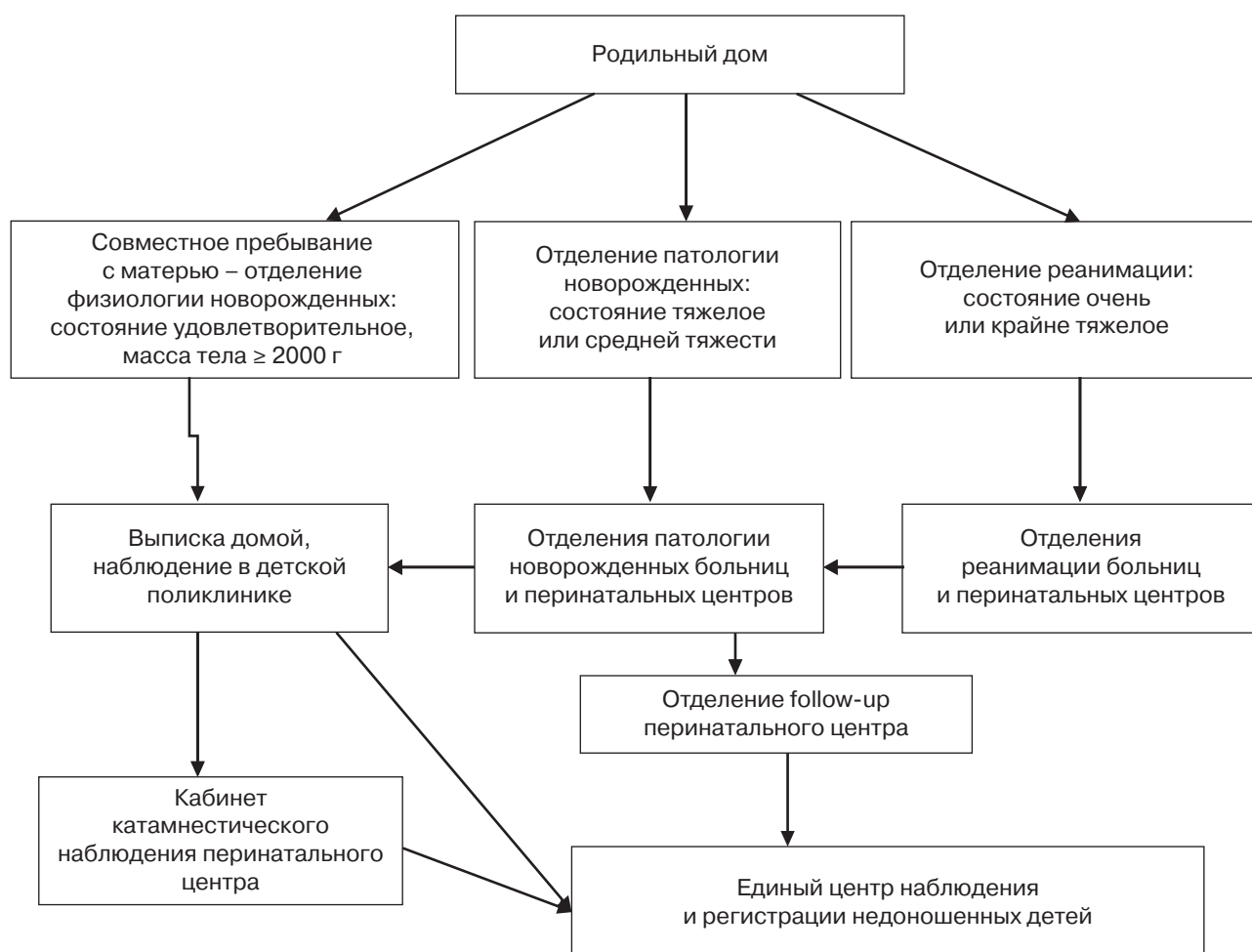


Рис. Схема маршрутизации недоношенного ребенка для оказания специализированной медицинской помощи в зависимости от состояния здоровья (A routing scheme for a premature baby for the provision of specialized medical care, depending on the state of health)

создания единой научной базы длительного наблюдения и реестра детей, родившихся недоношенными, на базе крупного научно-практического центра как логистической регрессионной модели.

Оказание медицинской помощи детям, родившимся недоношенными, по системе телемедицины

Телемедицинские центры в настоящее время есть в структуре многих крупных специализированных организаций. Они позволяют решать специфические медико-организационные задачи, включая вопросы логистики и финансирования, помогают компенсировать дефицит кадров, оптимизировать работу диагностических служб, управлять потоками пациентов. Медицинская организация, располагающая телемедицинским центром, неизбежно становится центром компетенции и повышения квалификации медицинских работников. Особую важность идея развития телемедицины приобретает в свете поддержки Правительства РФ по подключению к Интернету всех лечебных учреждений нашей страны (из обращения к Федеральному собранию президента РФ В.В. Путина 1 декабря 2016 г.).

Основной задачей телемедицинского центра является проведение телемедицинских процедур для пациентов медицинской организации в пределах административной территории, которую контролирует учреждение. Это дает возможность оказывать консультативную помощь в любых, в том числе в отдаленных регионах РФ, сокращать лист ожидания диагностических мероприятий, необоснованные траты на транспортировку и госпитализацию.

В свете развития центра телемедицины для оказания помощи недоношенным детям возможно про-

движение двух основных методических направлений:

1) клиническое (врач—врач) и пациент-центрированное (врач—пациент). Безусловно, при этом необходима интеграция различных медицинских видов телемедицинских процедур, единого стандарта медицинской помощи, равноправного доступа к ней, обеспечение информационной безопасности, сохранение медицинской тайны и конфиденциальности, целостности цифровой информации. Потребуется протоколирование и статистический учет телемедицинских процедур, развитие связи с вышестоящими системами: областными, окружными и федеральными.

Штатный состав телемедицинского центра должен включать координатора-диспетчера, который имеет образование — медицинское, информационные и телекоммуникационные технологии. Координатор решает экономические и организационные задачи, отвечает за бесперебойное проведение телемедицинских сеансов. Также необходимо присутствие врача-эксперта (проводит сеансы, дает консультативные заключения — эти специалисты могут быть штатными сотрудниками или консультантами на договорной основе), медицинской сестры (ведет сестринский телепатронаж, контролирует телемониторинг), инженера (обеспечивает бесперебойную работу оборудования и средств связи при наличии аппаратных систем видеоконференц-связи, серверного оборудования, средств телеассистирования). Финансировать работу центра возможно из средств системы ОМС. В результате по мере роста цифровой грамотности медицинского персонала и расширения информационно-коммуникационной инфраструктуры медицинских организаций центры телемедицины могут стать доступными источниками экспертизы федерального и регионального значения [27].

Таблица. Рекомендуемые объемы специализированной медицинской помощи в стационарных условиях по профилям на 2015 г. (в соответствии с приказом Минздрава России от № 555н 17.05.2012 «Об утверждении коечного фонда по профилям медицинской помощи»)

Table. Special hospital medical care volumes in profiles for 2015 (in accordance to Ministry of Public Health Order №555н from 17 May 2015 «About approval bed stock for medical care profiles»)

Профиль медицинской помощи	Рекомендуемый уровень госпитализации, число госпитализаций на 1000 жителей в год	Используемая при расчете средняя длительность пребывания одного больного в стационаре, дни	Рекомендуемое число койко-дней (круглосуточного пребывания) на 1000 жителей
Педиатрия	9,2	10,1	79,1
Неонатология	2,1	10,1	25,4
Нейрохирургия	2,3	10,7	24,6
Пульмонология	3,2	11,3	36,2
Неврология	11,9	12,1	144,0
Офтальмология	5,3	6,8	36,0
Всего за счет средств бюджета субъекта РФ	21,0	34,0	714,3
Всего по медицинской помощи в стационарных условиях	193,0	11,9	2297,4

Особенности планово-нормативных и финансовых показателей медицинской помощи в современных условиях

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 28.11.2014 № 1273, утвердившим Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на плановый период 2015–2017 гг., изменены величины показателей в рекомендуемых объемах специализированной медицинской помощи в стационарных и амбулаторных условиях, в том числе по базовой программе ОМС для федеральных медицинских организаций третьего уровня [28]. Согласно указанным нормативным документам, наиболее часто помощь недоношенным детям в современных условиях оказывается в рамках утвержденных рекомендаций по профилям неонатологии, неврологии, пульмонологии, нейрохирургии, педиатрии. Однако при этом отсутствуют стандарты с поправкой как на преждевременное рождение, так и на сложность лечебно-диагностических процедур. Поэтому современные планово-нормативные показатели требуют анализа (см. таблицу).

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что в качестве основного планового и финансового показателя медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, принят случай госпитализации: средняя длительность пребывания в стационаре и, следовательно, число койко-дней. Так, в 2015 г. в два раза снижено число койко-дней в неонатологии за счет уменьшения средней длительности госпитализации при неизменном уровне госпитализации, увеличено число койко-дней по пульмонологии — за счет повышения как длительности, так и уровня госпитализации. По другим профилям средняя длительность пребывания одного больного в стационаре и общее число койко-дней на 1000 населения снижены на 5–10%, за исключением неврологии, где показатели были увеличены на 20% с учетом создавшихся трудностей в результате значительного уменьшения показателей койко-дней в 2013 г. При этом в формулировках отсутствует четкость разграничения на детский и взрослый возраст [28].

Кроме того, противоречивы рекомендации по нормам численности и нормам нагрузки на одну должность врача и среднего медицинского работника (согласно данным письма МЗ РФ «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015г. и на плановый период 2016г. и 2017 г.» № 11-9/10/2-9388 от 12.12.2014). Все это создает большие трудности при внедрении в практику здравоохранения, проведении расчетов численности медицинских работников в конкретных медицинских организациях, в регионах при выполнении приказа Минздрава России

от 26.06.2014 № 322 «О методике расчета потребности во врачебных кадрах».

Финансовые нормативы медицинской помощи в настоящее время следующие: рекомендации МЗ РФ «Способы оплаты медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп болезней (КСГ)», письмо № 14-6/10/2/-5305 от 20.12.2012; «Способы оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп (КСГ) и клинко-профильных групп (КПГ), за счет средств системы ОМС», письмо МЗ РФ № 16 – 0/10/2-8405 от 11.11. 2013, приказ ФФОМС №229 от 14.11.2013; письмо МЗ РФ № 11.9/10/2-9454 от 15.12.2014 «О способах оплаты медицинской помощи, оказанной в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». Финансовые нормативы устанавливаются согласно коэффициентам стоимости одного койко-дня по профилям отделений, а с 2013 г. — согласно коэффициентам затратоемкости по КПГ и КСГ [26, 27]. Таким образом, несмотря на отчетливую тенденцию к сокращению коечного фонда, неизменным остается объем медицинской помощи, что требует, безусловно, проведения дальнейшей работы по стандартизации в условиях законодательных противоречий.

Качественное оказание медицинской помощи недоношенным детям в предлагаемых условиях возможно при изменении технологии лечебно-диагностического процесса: показателей плановой обращаемости, отбора на госпитализацию, замене госпитального этапа другими видами медицинской помощи. Однако плановые нормативы первичной медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях, не устанавливаются с 2012 г. ни в посещениях, ни в обращениях в связи с заболеванием. Существуют только планово-нормативные данные по посещениям с профилактической целью. В связи с этим сравнение объема стационарной помощи с плановыми показателями медицинской помощи в амбулаторных условиях не представляется возможным [28, 29].

Таким образом, анализ планово-нормативных и финансовых данных по медицинской помощи, оказываемой в стационарных и амбулаторных условиях недоношенным детям, согласно существующим рекомендациям Министерства здравоохранения, доказывает необходимость доработки планово-нормативных правовых документов в соответствии с потребностью недоношенных детей в том или ином виде помощи и в соответствии с динамикой развития коечного фонда. Следует ликвидировать противоречия в величинах норм труда, приводимых в письме № 11-9/10/2-9388 и рекомендуемых в порядках ока-

зания медицинской помощи; необходимо определить структуру групп заболеваний по уровням при разработке коэффициентов затратно-медицинской помощи по КПП.

Несмотря на то что в рекомендациях 2014 г. значительно расширен перечень заболеваний, выделены группы детских болезней, упоминание о сопровождении недоношенных детей полностью отсутствует. Кроме того, в тексте документа указано, что субъект РФ может самостоятельно определять способ оплаты специализированной помощи: на основе КПП или КСГ. Однако в свете оказания помощи детям, рожденным ранее срока, не определены критерии для выбора оплаты согласно перечню заболеваний, которые могли бы быть включены в тот или иной профиль с обязательным выделением прочих заболеваний с соответствующим коэффициентом и структурой [26, 29].

Основными проблемами недоношенных детей являются заболевания органов дыхания, центральной нервной системы, патология органов зрения, особенности роста и развития. Поэтому структуризация медицинского сопровождения детей, родившихся недоношенными, может стать основой рекомендаций в порядке оказания медицинской помощи: определении структуры групп заболеваний по уровням и разработке коэффициентов затратно-медицинской помощи.

Вопрос о постановке диагноза детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации

Как следует из изложенного выше у детей, родившихся недоношенными (особенно это касается пациентов с экстремально низкой массой тела при рождении), имеется большое количество отклонений в состоянии здоровья, которые не попадают в графу известных диагнозов Международной классификации болезней (МКБ – 10) [30]. Так, у ребенка могут быть удовлетворительные показатели соматического статуса, функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, положительная весовая кривая, прирост параметров психомоторного развития, мышечный тонус и безусловные рефлексы, соответствующие сроку гестации. Другими словами, такой ребенок не имеет на момент осмотра клинических проявлений повреждения внутренних органов, однако его параметры не соответствуют таковым у доношенных сверстников. Ребенок с гестационным возрастом 25 нед в 4 мес жизни выглядит как незрелый новорожденный с явлениями угнетения центральной нервной системы на фоне гипотрофии. В действительности же этот пациент заслуживает повышенного медицинского контроля, оценки состояния по особой системе, проведения функционального обследования, длительной беседы с родителями для разъяснения ситуации и особенностей ухода. Соответственно все это сопряжено с огромными затратами как рабочего времени медицинских работ-

ников, так и материальных ресурсов лечебно-профилактического учреждения за счет интенсивного использования лабораторно-диагностической базы.

Главное, этому ребенку нельзя поставить диагноз «здоров», так как он будет таковым только на момент осмотра относительно своего гестационного возраста, в данном случае 24–25 нед! С другой стороны, для этого ребенка не существует диагноза с позиции МКБ-10, так как он вышел по возрасту за грани состояний перинатального периода, указанного в разделе «Р» и в 4 мес жизни, согласно предлагаемой логике, уже нельзя учитывать экстремально низкую массу при рождении [30]. Все это приводит к тому, что при работе с недоношенными детьми врач вынужден «притягивать» удобный диагноз и подгонять заключение под определенный стандарт. Установленный таким образом диагноз будет требовать проведения соответствующего лечения и обследования, в которых пациент может и не нуждаться.

Необходимо отметить, что подобная проблема стоит перед врачами системы последующего наблюдения во всем мире. На этом основании был выбран формат, при котором врач описывает синдромокомплекс, фактически присутствующий у недоношенного ребенка в режиме реального времени, с учетом гестационного возраста, дает соответствующие рекомендации по питанию, развитию, коррекции дефицитных состояний и отклонений в развитии. Оплата при этом идет по факту ведения недоношенного ребенка.

Другими словами, ведение недоношенного ребенка в течение первых трех лет жизни (до достижения среднего возраста сравнения показателей развития с доношенными сверстниками) должно определяться отдельным пунктом в системе оплаты, в том числе из фондов ОМС. При формировании у недоношенного ребенка патологии требуется постановка диагноза и оплата труда медицинских работников в соответствии с существующей в настоящее время системой.

Заключение и выводы

Таким образом, организация наблюдения недоношенных детей зависит от материально-технических возможностей и оснащения лечебно-профилактического учреждения. Принципиальными моментами при этом являются специальная подготовка основного врача, использование функциональных методик в оценке состояния ребенка, в особых случаях – возможность его госпитализации на фоне информационной преемственности между медиками различных уровней выхаживания недоношенных детей. Для наблюдения недоношенных детей необходима организация особой структуры – специализированных лечебно-профилактических подразделений.

Основными особенностями консультирования недоношенного ребенка при плановом обращении является анализ преморбидного фона, оценка пси-

хомоторного развития и соматического состояния с учетом гестационного возраста. В среднем на прием одного недоношенного ребенка тратится 60 мин. При необходимости углубленного обследования и лечения требуются условия стационара.

Если состояние ребенка, прирост навыков его развития соответствуют скорректированному возрасту, независимо от анамнеза и тяжести перенесенной патологии в неонатальном периоде, не требуется медикаментозных и физических вмешательств в его естественное развитие, необходимо потенцирование процессов компенсации. Диагностировать патологию, составлять прогноз заболевания и проводить коррекцию состояния ребенка, родившегося недоношенным, следует исходя из его фактического состояния.

Качественное оказание медицинской помощи недоношенным детям в предлагаемых условиях возможно при изменении технологии лечебно-диагностического процесса: показателей плановой обращаемости, отбора на госпитализацию, замене госпитального этапа другими видами медицинской помощи.

Единый научный подход к организации отделений «последующего наблюдения» служит основой создания различных вариантов системы реабилитации детей, родившихся недоношенными, в зависимости от материально-технических возможностей и региональных особенностей лечебно-профилактического учреждения. Это способствует реализации ресурсосберегающих технологий в медицине, снижает медикаментозную нагрузку и полипрагмазию, уменьшает формирование и обострение хронических заболеваний.

Учитывая стабильную тенденцию к увеличению показателя выживаемости недоношенных детей, необходимо создание единого реестра на базе крупного научно-практического центра как логистической регрессионной модели, позволяющей проводить рандомизированные исследования доказательного характера.

Анализ планово-нормативных и финансовых данных по медицинской помощи, оказываемый в стационарных и амбулаторных условиях недоношенным детям, согласно существующим рекомендациям Минздрава, доказывает необходимость доработки планово-нормативных правовых документов в соответствии с потребностью недоношенных детей в том или ином виде помощи, ликвидации противоречий в величинах норм труда, определении структуры групп заболеваний по уровням при разработке коэффициентов затратоемкости. Так, в МКБ-10 отсутствуют диагнозы, отражающие состояние недоношенных детей в постнеонатальном периоде. Например, диагноз «бронхолегочная дисплазия» (раздел «Р») правомочен только в первые 28 дней жизни и не распространяется на дальнейший возраст, в том числе на первые 12 мес жизни. Диагноз «экстремально низкая или низкая масса при рождении» ограничен неонатальным периодом, что делает невозможным постановку диагноза «здоров» недоношенным детям, которые соответствуют своему скорректированному возрасту, но значительно отличаются от доношенных сверстников. Отсутствуют утвержденные нормативы затрат времени на осмотр ребенка и штатное расписание отделений последующего наблюдения — они приравнены к нормативам обслуживания доношенных детей. Отсутствуют тарифы ОМС на оказание помощи, наблюдение и лечение недоношенных детей в постнеонатальном периоде. Нет специальных программ обучения и последипломной подготовки специалистов, занимающихся ведением и лечением недоношенных детей в постнеонатальном периоде.

Стандартизация оказания медицинской помощи в новых условиях реформы здравоохранения в Российской Федерации, устранение методологических ограничений позволят повысить эффективность оказания медицинской помощи недоношенным детям.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Володин Н.Н., Гераскина В.П., Акбашева Н.А. Диспансерное наблюдение за детьми с очень низкой массой тела при рождении в условиях поликлиники. Методические указания. МЗ РСФСР. М 1990; 51. [Volodin N.N., Geraschina V.P., Akbasheva N.A. Dispensary supervision for infants with very low birth weight in ambulatory. Methodical recommendations of Health Care Ministry. Moscow 1990; 51. (in Russ)]
2. Курносоев Ю.В., Мерзлова Н.Б., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубоко недоношенных детей. Детская больница 2013; 2: 3–5. [Kurnosov Yu.V., Merzlova N.B., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Remjite investigation results of health state of very premature infants. Detskaya Bolnitsa 2013; 2: 3–5. (in Russ)]
3. Скворцова В. Выступление министра здравоохранения на Первом Национальном съезде врачей РФ. Здравоохранение 2014; 1: 112–125. [Skvortsova V.I. The speech of Health Care Minister in the 1st National Forum of physicians. Zdravoohranenie 2014.; 1: 112–125. (in Russ)]
4. Щепин В.О. Структурные преобразования в здравоохранении. М: Медицина 1997; 224. [Shepin V.O. Structural transformation in Health Care system. Moscow: Meditsina 1997; 224. (in Russ)]
5. Калашников С.В. Рекомендации круглого стола Комитета Государственной думы по охране здоровья от 20 октября 2015 г «О состоянии и перспективах развития системы оказания реабилитационной помощи (в том числе детям) в Российской Федерации». Заместитель главного врача 2015; 1: 6–10. [Kalashnikov S.V. Roundtable recommendations of State Duma Committee for Health Care at 20th Oct 2015 «About status and developmental perspectives in rehabilitation system (including infants) in Russian Federation». Zamestitel' glavnogo vracha 2015; 1: 6–10. (in Russ)]
6. Дети в России. 2009. ЮНИСЕФ, Росстат. М: ИИЦ. «Статистика России» 2009; 121. [Children in Russia. 2009. UNICEF, Rosstat. Moscow: Statistika Rossii 2009; 26–27. (in Russ)]

7. Указ Президента РФ «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» (от 1 июня 2012 г. № 761). URL: <http://base.garant.ru/70183566/>. [The Decree of President of Russian Federation № 761 «About National strategy of child interests to 2016–2017 years» (at 1st Jun 2012) URL: <http://base.garant.ru/70183566/>. (in Russ)]
8. О состоянии и перспективах развития системы оказания реабилитационной помощи (в том числе детям) в Российской Федерации. Рекомендации круглого стола Комитета Государственной думы по охране здоровья 20 октября 2015 г. Заместитель главного врача 2015; 1: 3–5. [About status and developmental perspectives in rehabilitation system (including infants) in Russian Federation. Round-table recommendations of State Duma Committee for Health Care at 20th Oct 2015. Zamestitel' glavnogo vracha 2015; 1: 3–5. (in Russ)]
9. Гринев О.В., Гаврисюк Е.В., Картавецва Л.Р., Ковалева В.В. Реформирование первичной медико-санитарной помощи в рамках программы модернизации здравоохранения в г. Москве. Заместитель главного врача 2014; 1: 14–20. [Gridnev O.V., Gavrisyuk E.V., Kartavtzeva L.R., Kovaleva V.V. The primary Medical help reforming as part of Health Care modernisation Programm in Moscow. Zamestitel' glavnogo vracha 2014; 1: 14–20. (in Russ)]
10. Федеральный закон Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ). URL: <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html>. [The Federal Law of Russian Federation «About basis of Health Care of patrials in Russian Federation» (at 21th Nov 2011 №323). URL: <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html>. (in Russ)]
11. Молчанова Л.Ф., Грачева И.Л. Медицинская, социальная и экономическая эффективность лечения больных с нефрологической патологией в условиях дневного стационара. Заместитель главного врача 2009; 10: 24–29. [Molchanova L.F., Grachyova I.L. Medical, social and economical efficiency of nephrological diseases treatment in one-day hospital. Zamestitel' glavnogo vracha 2009; 10: 24–29. (in Russ)]
12. Лахова Е.Ф. Основные направления государственной политики по охране здоровья ребенка, матери и семьи. Педиатрия 1994; Специальный выпуск: 5–10. [Lakhova E.F. Basic ways of State policy of child, mother and family's Health Care. Peditriya 1994; Special issue: 5–10. (in Russ)]
13. Шепин О.П. Роль социально-гигиенической науки в реформировании здравоохранения. Экономика здравоохранения 1998; 1: 5–6. [Shepin O.P. The role of Social-hygienic science in Health Care system transformation. The ehkonomika zdravookhraneniya 1998; 1: 5–6. (in Russ)]
14. Дегтярева М.Г., Ворон О.А., Бабак О.А. Пролонгированное катамнестическое наблюдение за глубоконедоношенным ребенком с экстремально низкой массой тела при рождении. Вopr практ педиатр 2006; 1 (2): 78–82. [Degtyaryova M.G., Voron O.A., Babak O.A. The longitudinal supervision of very premature infant with extremely low birth weight. Vopr prakt peditr 2006; 1 (2): 78–82. (in Russ)]
15. Сахарова Е.С., Кешисиян Е.С., Иванова Е.Л., Бердникова Е.К. Тактика ведения глубоконедоношенных детей в амбулаторно – поликлинической сети. Лекция для врачей. М 2007; 109. [Sacharova E.S., Keshishian E.S., Ivanova E.L., Berdnikova E.K. Tactic of follow-up supervision of very premature infants in ambulance. Lecture for peditricians. Moscow 2007; 109. (in Russ)]
16. Бабцева А.Ф., Заболотских Т.В., Романцова Е.Б., Юткина О.С., Харченко М.В., Васильева Е.В. Наблюдение глубоконедоношенных детей на амбулаторном этапе. Учебное пособие для студентов. Благовещенск 2011; 35. [Babtzeva A.F., Zabolotskikh T.V., Romantzova E.B., Yutkina O.S., Kharchenko M.V., Vasilyeva E.V. Very premature babies supervision in ambulance. Manual for students. Blagoveshensk 2011; 35. (in Russ)]
17. Виноградова И.В., Краснов М.В., Ногтева Л.Г. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении. Практическая медицина 2006; 8: <http://pmarchive.ru/katamnestichekoe-nablyudenie-za-detmi-s-ekstremalno-nizkoj-massoj-tela-pri-rozhdenii/>. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V., Nogteva L.G. Follow-up service in extremely low birth weight infants. Prakticheskaya meditsina 2006; №8: <http://pmarchive.ru/katamnestichekoe-nablyudenie-za-detmi-s-ekstremalno-nizkoj-massoj-tela-pri-rozhdenii/>. (in Russ)]
18. Сафина А.И., Лутфулин И.Я., Рыбкина Н.Л. Последующее наблюдение недоношенных в Клинике развития Университета Эмори (США). Вестн соврем клин мед 2013; 1: 86–90. [Saphina A.I., Luftulin I.Ya., Ryibkina N.L. Follow-up for premature infants in Clinic of Development of Amori's University. Vestn sovrem klin med 2013; 1: 86–90. (in Russ)]
19. О повышении доступности и качества медицинской помощи в регионах. По материалам портала «Президент России» (президент.рф). Заместитель главного врача 2013; 9: 4–8. [About of increasing of availability and quality of medical care in regions. Materials from «President of Russia» data portal. Zamestitel' glavnogo vracha 2013; 9: 4–7. (in Russ)]
20. Потапова М.В., Сафина А.И., Малова А.А., Шарупова О.В., Агапова И.В. Этапность оказания медицинской помощи недоношенным детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела в условиях городской детской больницы. Вестн соврем клин мед 2013; 6 (1): 95–97. [Potapova M.V., Saphina A.I., Malova A.A., Sharupova O.V., Agapova I.V. Medical care stages for extremely low birth weight premature infants in hospitals. Vestn sovrem klin med 2013; 6 (1): 95–97. (in Russ)]
21. Keshishian E.S., Sakharova E.S., Ziborova M.I. Follow-up service for high-risk neonates in Russian Federation. 3rd International Congress of UENPS 2012, 14–17 November, Porto – Portugal 2012; O88.
22. Башмакова Н. В. Сверхранние преждевременные роды: новые результаты. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа. Status praesens 2014; 12: 13–23. [Bashmakova N.V. Earliest premature delivery: new results. Optimization of medical outcomes of premature delivery: Ural Federal district's experience. Status praesens 2014; 12: 13–23. (in Russ)]
23. Владзимерский А.В. Телемедицинский центр в медорганизации. С чего начать. Заместитель главного врача 2016; 11: 106–109. [Vladzimerskiy A.V. Telemedicine centre in medical organization. What to do first. Zamestitel' glavnogo vracha 2016; 11: 106–109. (in Russ)]
24. Методические рекомендации по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп (КСГ) и клинко-профильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования. Заместитель главного врача 2014; 1: 120–123. [Methodological guide for payment of special medical care in hospitals and one-day-hospitals in the basis of disease's groups, including clinical-statistic groups and clinical-profile groups for account of funds of obligatory medical insurance. Zamestitel' glavnogo vracha 2014; 1: 120–124. (in Russ)]
25. Шипова В.М., Воронцов Т.Н. Планово- нормативные и финансовые показатели медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневных стационаров на 2015 г. Заместитель главного врача 2015; 4: 17–27. [Shipova V.M., Vorontzov T.N. Planned-normative and financial medical care indices in hospitals and one-day-hospitals in 2015 year. Zamestitel' glavnogo vracha 2015; 4: 17–27. (in Russ)]

26. Keshishian E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A., Ziborova M.I. Follow-up service for premature infants with very low birth weight in Russian Federation//6th Europaediatrics congress (The RCPCH Annual Conference) 5–8 June, 2013, Glasgow, UK. 2013; PP053.
27. Приказ Минтруда России № 504 от 30.09.2013 «Об утверждении методических рекомендаций по разработке систем нормирования труда в государственных (муниципальных) учреждениях». Заместитель главного врача 2014; 12: 121–123. [The Order of Russian Ministry of Labor at 30th Sep 2013 №504 «About approval of methodological guides in development of systems of labor rates in state (municipal) institutions». Zamestitel' glavnogo vracha 2014; 12: 121–123. (in Russ)]
28. Шипова В.М. Штатное обеспечение больничной помощи в современных условиях. Заместитель главного врача 2009; 2: 12–23. [Shipova V.M. The standard supply of hospital care in modern conditions. Zamestitel' glavnogo vracha 2009; 2: 12–23. (in Russ)]
29. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59 (1): 40–46. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2014; 59 (1): 40–46. (in Russ)]
30. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. ВОЗ. Женева, 1995; <https://www.mkb-10.com>. [The International statistic classification of diseases and health problems, 10th revision. WHO. Geneva, 1995; <https://www.mkb-10.com>. (in Russ)]

Поступила 14.03.17

Received on 2017.03.14

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.

Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 1. Геномика и мониторинг клинических данных

Б.А. Кобринский

Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, Москва

Personalized medicine: genome, e-health and intelligent systems. Part 1. Genomics and monitoring of clinical data

B. A. Kobrinskii

Institute of Modern Information Technologies in Medicine of the Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences

Переход к персонализированной медицине в практическом плане должен сочетать решение проблемы геномики как основы возможных заболеваний и учет фенотипических проявлений, являющихся маркерами и ранними признаками формирующихся патологических изменений. Большинство болезней имеют свои первоосновы в детском возрасте. Поэтому во всех возрастных группах нужно контролировать минимальные отклонения и их динамику, использовать для этого мобильные устройства и накапливать получаемые данные. Обработка больших данных (Big Data) позволит получить более информативные сведения. На этой основе можно будет выявлять аналоги для таргетной терапии в сходных вариантах заболеваний в больших базах данных публикаций по интересующей проблеме.

Ключевые слова: дети, персонализированная медицина, геномика, персональное (домашнее) мобильное здравоохранение, электронное здравоохранение, партисипативная медицина, метаанализ, таргетная терапия.

Для цитирования: Кобринский Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 1. Геномика и мониторинг клинических данных. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 16–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-16-20

Abstract. The transition to personalized medicine in practical terms should combine the solution of the genomics problems as the basis for possible diseases and phenotypic manifestations that are markers and early signs of emerging pathological changes. Most diseases have their first principles in childhood. Therefore, in all age groups, it is necessary to monitor the minimum deviations and their dynamics, use mobile devices for this purpose and accumulate the received data. Processing big data (Big Data) will provide more informative information. On this basis it will be possible to identify analogs for targeted therapy in similar variants of diseases in large databases of publications on the problem of interest.

Key words: children, personalized medicine, genomics, personal (home) mobile health care, e-health, partisipative medicine, meta-analysis, targeted therapy.

For citation: Kobrinskii B.A. Personalized medicine: genome, e-health and intelligent systems. Part 1. Genomics and monitoring of clinical data. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 16–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-16-20

Виртуальную интеграцию всех медицинских сведений человека, аккумулируемых в течение жизни в его многочисленных электронных медицинских картах (сумма сведений в которых отвечает общему понятию здоровья – Health Electronic Record, HER), системах мобильного здравоохранения (m-Health), обеспечивающего персональный домашний мониторинг физиологических показателей (артериальное давление, ЭКГ и т.д.), и в персональных кабинетах («дневники здоровья»), следует рассматривать с позиций персонифицированной парадигмы электронного здравоохранения (E-Health) [1], т.е. как пациент-фокусированное, пациент-активное и пациент-доверительное здравоохранение [2]. При этом риск возникновения ряда хронических заболеваний, определяемый

на молекулярно-генетическом уровне, должен затем контролироваться путем регулярного измерения ряда параметров организма портативными устройствами в и вовне медицинских организаций.

Персонализированная медицина – платформа, которая использует информацию о генах человека, белках и окружающей среде для предотвращения, своевременной диагностики и лечения заболеваний. Другими словами, ее именуют медициной 4P, или P4 predictive, или предсказательной, preventive, или предупредительной, personalize, или персонализированной, и participant, или партисипативной. Основные ее принципы более детально можно представить следующим образом [3]:

- предиктивная медицина – предсказание особенностей состояния здоровья (возможные в будущем заболевания, реагирование на лекарства и факторы внешней среды и др.) конкретного человека до появления первых симптомов;
- превентивная медицина – проведение профилактических мероприятий в отношении возможных,

© Кобринский Б.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН 117312 Москва, пр-т 60-летия Октября, д.9

предсказанных заболеваний до возникновения первых проявлений;

- персонализированная медицина — выбор лечебных воздействий с учетом индивидуальных (генетических) особенностей конкретного человека;
- партисипативная медицина — активное участие человека в профилактике возможных заболеваний и их лечении; в определенной степени это связано с прохождением диспансерных осмотров, с использованием возможностей m-Health и со здоровым образом жизни, при учете выявленных индивидуальных факторов риска.

К основным преимуществам медицины Р4 авторы [3] относят:

- обнаружение болезни на более ранней стадии, когда ее лечение эффективнее и дешевле;
- разделение пациентов на сходные группы для выбора оптимальной терапии;
- уменьшение побочных реакций на лекарства путем более эффективной ранней оценки индивидуальных ответных реакций;
- улучшение отбора новых биохимических показателей, позволяющих контролировать действие лекарственных препаратов;
- снижение времени, стоимости и частоты отказов при клинических испытаниях новых методов лечения.

Рост объема данных и точность информации, доступной для принятия решений о профилактике и лечении, лежат в основе будущей медицины. Учитывая сложность внутриорганных связей, существенное значение имеет системная биология, в том числе глобальные измерения, вычислительные методы, разработка информационно-компьютерных технологий и комплексный анализ систем. Для этого необходимы интеграция и совместная обработка молекулярно-генетических (индивидуализированные геномы, органоспецифические белки, микроРНК и другие биомаркеры) и клинических в широком смысле, данных, обеспечивающих мониторинг изменений на различных переходных этапах для принятия своевременных мер воздействия [1]. Решение этой задачи возможно только при интеграции баз данных отдельных медицинских записей и результатов исследований, осуществляемых в разных медицинских организациях, что откроет новые возможности для интерпретации имеющихся закономерностей.

Персонализированная медицина может:

1. Окончательно перенести акцент с лечения на раннюю профилактику, что будет осуществимо в случае научно обоснованного предвидения заболевания для каждого человека;
2. Обеспечить направление выбора терапии при исключении в этом процессе проб и ошибок, приводящих к задержке в начале правильного лечения;
3. Способствовать повышению качества жизни па-

циентов, что является одной из конечных целей лечения;

4. Обеспечить рентабельность лечения [4].

От педиатрии к болезням взрослых граждан

Важнейшая роль персонализированной медицины заключается в раннем прогнозировании возможности развития болезни у человека, установлении точного диагноза и оптимизации наилучшего доступного лечения [5]. Это достигается с помощью генетической информации, которая используется как часть базовых данных при настройке лечения. Но большинство воспроизводимых результатов не указывают на общие гены, лежащие в основе восприимчивости или защиты от болезней. Исходя из этого особое внимание следует акцентировать прежде всего на редких генетических вариантах, хотя ряд совокупных вариантов также способствует пониманию природы заболеваний.

В обозримом будущем геномика предоставит педиатрам новые и часто неожиданные сведения о биологических основах здоровья и болезней. Появление неинвазивных генетических методов тестирования генома стало мощным фактором в дородовом скрининге для менделирующих болезней [6]. Можно представить себе не такой уж далекий период, когда знание геномов пациентов позволит совершенствовать диагностику и лечение посредством прогноза реагирования на планируемые к применению медикаменты и предсказания индивидуального метаболизма подбираемых лекарственных средств [7]. Исходя из этого, персонализированная педиатрия должна будет уникально сочетать знания о генетических вариациях с этапом развития детей и воздействием окружающей среды, чтобы обеспечить индивидуальный профилактический, диагностический и терапевтический подход. Недавние достижения в области геномики выявили множество генетических вариантов, которые могут быть связаны, в частности, с аллергическими и воспалительными заболеваниями. К ним относятся биологические соединения, участвующие в иммунном ответе, барьерные белки и лекарственные реакции [8]. В этих случаях следует иметь в виду, что модели, которые включают в себя информацию всего генома, более полно объясняют генетическую изменчивость [9, 10].

Возрастающая доступность геномики является основным фактором, который в последнее время усиливает интерес к «истокам развития здоровья и болезней взрослых». Соответственно наука и практика формируют ряд целей: предсказать и выявить шаги, ведущие к врожденным дефектам, создать библиотеку типов клеток, которые в конечном счете могут быть использованы для образования органов и тканей, применяемых для лечения. Знание сложных взаимодействий между биологическими (генетическими) и экологическими факторами, начиная с зачатия, позволит прогнозировать, предотвращать, лечить

и даже обращать вспять развитие патологических изменений. В последующем речь должна идти о создании тканевого банка плаценты для анализа молекулярных, генетических и экологических признаков и болезней. Исследователи должны иметь возможность идентифицировать тысячи генетических вариантов, которые влияют на специфическое поведение или познавательные признаки, понимать неврологическую основу, траектории развития и биологические маркеры для различных поведенческих или когнитивных расстройств, идентифицировать причины расстройств аутистического спектра. Полученные знания будут использоваться для разработки эффективных вмешательств. Понимание того, какие силы могут влиять на здоровье населения, почему группы граждан с похожими генетическими ресурсами и воздействиями окружающей среды характеризуются разнообразными эффектами в отношении здоровья, может помочь выявить факторы, способствующие устранению «неравенства» в отношении здоровья, что будет в определенной степени обеспечиваться реализацией партисипативного подхода к здоровью, на что обратили внимание исследователи Национального института детского здоровья и развития человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер в США.

Большие данные и их анализ

Исследования ассоциации генома (Genomwide association) представляют собой первые крупные попытки связать большие геномные данные с фенотипом и сделать медицину более точной путем обнаружения вариантов, которые влияют на заболевание [11] и метаболизм лекарственных средств [12]. Изучение ассоциации генома — подход, включающий в себя быстрое сканирование маркеров по всем наборам ДНК или геномов многих людей для поиска генетических вариаций, связанных с конкретным заболеванием. После выявления новых генетических ассоциаций исследователи могут использовать эту информацию для разработки лучших стратегий выявления, лечения и профилактики заболевания. Указанные исследования особенно полезны при поиске генетических вариаций, которые способствуют сложным заболеваниям, таким как астма, рак, диабет, сердечные и психические заболевания. Например, архив изображений рака, связанный с Атласом генома рака [13], включает в себя 31 сайт и более 3 млн изображений, загруженных за первый год работы. Стандартные подходы основаны на статистических моделях, таких как логистическая регрессия и линейные смешанные модели [14–16], с акцентом на исправление потенциальных смещений и смещающих факторов и приведение шкалы данных.

Контингенты больших данных (Big Data) из миллионов человек будут набираться в нескольких странах, причем отдельные геномные, экологические факторы и факторы образа жизни должны регистри-

роваться в продольном направлении. Эти когорты будут полезны для исследования генетического разнообразия внутри популяций и взаимодействий между генами и средой жизни, но для точного прогнозирования риска конкретных заболеваний потребуются более целенаправленные исследования, потенциально способствующие привлечению людей из более крупных когорт [17]. При этом ключевой проблемой будет интеграция данных. Это обусловлено особенностями геномов различных этнических групп, миграция которых имеет в последний период особенно широкое распространение.

Персонализация методов лечения

Массивы персональных данных электронных медицинских карт, интегрируемых за все периоды жизни людей, должны создаваться в первую очередь в целях предоставления врачам любых медицинских организаций необходимой им информации в любое время и в любом месте. Именно такой подход может не только послужить основой для повышения эффективности своевременных диагностических решений, но и способствовать персонифицированности подбора лекарственных средств, учитывающих индивидуальные характеристики пациента.

При комплексном взгляде на проблему персонализированной медицины индивидуальный подход к оценке клинических проявлений заболевания и подбору медикаментов можно будет осуществлять с учетом результатов не только молекулярно-генетических исследований, как основного компонента, но и анализа текущей информации о субъективных и объективных данных, накапливаемых в электронных медицинских базах, включая персонально мониторируемые пациентами данные (показатели с приборов и личные записи), т.е. на основе полноценного (полномасштабного) индивидуального мониторинга здоровья с оценкой результатов проводимого лечения. При этом следует иметь в виду, что для некоторых детских и многих взрослых болезней обнаружены биомаркеры (гены, белки и мРНК), описывающие межличностные вариации, которые могут прогнозировать не только возникновение заболеваний, но и негативный ответ на различные методы лечения. Последнее весьма важно, так как неблагоприятная реакция на лекарства служит причиной 5% всех госпитализаций. К таким реакциям приводят различные гены, влияющие на метаболизм этих лекарств [18]. Кроме того, необходимо учитывать, что для 30–60% больных определенные лекарственные средства, используемые для лечения конкретного заболевания, неэффективны [19]. В этих вопросах могут оказать помощь новые методы молекулярной визуализации *in vivo* (молекулярный имеджинг как метод диагностики клеточного метаболизма, специфических свойств клетки с возможностью полуколичественной и визуальной оценки), сведения о зафиксированных

реакциях на лекарственные средства, об эффективности препарата и дозировках медикаментов, в том числе на этапах предпатологии.

Аналогичные по эффективности лечения группы больных со сходными проявлениями болезни можно формировать по данным литературы с помощью метаанализа [20, 21]. Такой подход повысит эффективность лечения на индивидуальном уровне, так как будут учитываться исходные внешние и развивающиеся в процессе болезни внутренние факторы, а в идеальном варианте и «глубинные» молекулярно-генетические и биохимические факторы. Результатом этого будет соответствие требованиям персонализированной таргетной терапии. Таким образом, персонифицированный подход к ведению медицинской документации, реализованный в полном объеме, может послужить эффективным дополнением к традиционной персонализированной медицине, основанной на результатах молекулярно-генетических исследований.

Персонализированная медицина способна значительно улучшить медицинское обслуживание детей и взрослых. Растущее признание сложности связи генотип-фенотип привело к рассмотрению всего спектра биологической изменчивости (системной биологии) от геномики и ее взаимодействий до модификаций ДНК (эпиге-сетки), посттранскрипции (транскриптомики), посттрансляции (протеомики), постметаболизма (метабомики). Предполагается, что к 2025 г. геномика, являющаяся хранилищем биообразцов, наряду с медицинскими изображениями и мониторингом на основе датчиков физиологических систем, а также электронные медицинские карты будут представлять самые большие объемы данных среди других дисциплин [22]. Их анализ потребует применения многомерного анализа, построения математических моделей и выявления ассоциаций, без чего будет невозможно направленное лечение, уникальное для конкретной персоны. С точки зрения обна-

ружения аномалий, прогнозирования и классификации многое может быть получено при обращении к методам интеллектуального анализа данных. В то же время записи электронных карт здоровья могут использоваться для валидации [23] или же обеспечивать выявление и характеристику особенностей новых подтипов болезней.

Вопросы лечения, непосредственно связанные с клиническими проявлениями болезни, определяют подбор лечебных препаратов. Больные разделяются на группы, различающиеся по клиническим проявлениям. На этой основе можно подбирать оптимальную терапию, в первую очередь сопоставляя проявления релевантных, а затем и второстепенных признаков. Но для этого нужно осуществлять подбор групп, не только аналогичных по проявлениям, но и с обязательным учетом применявшихся вариантов комплексного лечения в зависимости от его эффективности. Такие группы также можно формировать по данным литературы с помощью метаанализа [20, 21], что значительно ускорит и повысит эффективность лечения на индивидуальном уровне, так как будут учитываться данные по большим когортам пациентов. Результатом этого будет соответствие современным требованиям персонализированной таргетной терапии.

Выводы

Группы пациентов с предрасположением или формирующимся заболеванием будут опираться на данные геномики и контролируемые в дальнейшем изменения, получаемые в процессе постоянного наблюдения определенных параметров пациентов с использованием средств mHealth.

Подбор таргетной терапии должен быть ориентирован на выявление подгрупп пациентов, сходных не только по молекулярно-генетическим вариантам, но и по аналогичным клиническим проявлениям до и после проведенного лечения с учетом его эффективности, осложнений и побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. 2-е изд. М.—Берлин: Direct-Media, 2016; 220. [Kobrin-skii B.A. Continuum of transitional states of the body and monitoring the dynamics of children's health. Moscow — Berlin: Direct-Media, 2016; 220... (in Russ)]
2. Wilson E.V. (Ed.) Patient-Centered E-Health. Hershey, New York: Information Science Reference, 2009; 300. <http://222.255.132.18:8085/Portals/0/Docs/112144754-1605660167.pdf>
3. Hood L., Galas D. P4 Medicine: Personalized, Predictive, Preventive, Participatory: A Change of View that Changes Everything: A white paper prepared for the Computing Community Consortium committee of the Computing Research Association. 2008; 4. <http://cra.org/ccc/resources/ccc-led-whitepapers>
4. Elborn J.S. The impact of personalised therapies on respiratory medicine. *European Respiratory Review* 2013; 22 (127): 72–74. <http://err.ersjournals.com/content/22/127>
5. Ozomaro B.U., Nemeroff C.B., Wahlestedt C., Goal A. Personalized medicine and psychiatry: Dream or reality? *Psychiatric Times* 2014; October 20: 1–6. www.psychiatrictimes.com
6. Greely H.T. Get ready for the flood of fetal gene screening. *Nature* 2011; 469 (7330): 289–291. <http://www.nature.com.proxy.lib.umich.edu/nature/journal/v469/n7330/full.469289a.html>
7. Feero W.G., Gutmacher A.E. Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *Academic Pediatrics* 2014; 14 (1): 14–22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369865>
8. Arnold D., Jones B.L. Personalized medicine: a pediatric perspective. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009; 9 (6): 426–432. <http://www.citeulike.org/article/5956257>

9. Yang J., Benyamin B., McEvoy B.P., Gordon S., Henders A.K., Nyholt D.R. et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nature Genetics* 2010; 42 (7): 565–569. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562875>
10. Moser G., Lee S.H., Hayes B.J., Goddard M.E., Wray N.R., Visscher P.M. Simultaneous discovery, estimation and prediction analysis of complex traits using a Bayesian mixture model. *PLoS Genetics* 2015; 11 (4): e1004969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849665>
11. Visscher P.M., Brown M.A., McCarthy M.I., Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 2012; 90 (1): 7–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243964>
12. Motsinger-Reif A.A., Jorgenson E., Relling M.V., Kroetz D.L., Weinsilboum R., Cox N.J., Roden D.M. Genome-wide association studies in pharmacogenomics: successes and lessons. *Pharmacogenetics and Genomics* 2013; 23 (8): 383–394. <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/genome-wide-association-studies-in-pharmacogenomics-successes>
13. Tomczak K., Czerwinska P., Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemporary Oncology* 2015; 19 (1A): A68–A77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691825>
14. Lippert C., Listgarten J., Liu Y., Kadie C.M., Davidson R.I., Heckerman D. FaST linear mixed models for genome-wide association studies. *Nature Methods* 2011; 8 (10): 833–835. <http://www.nature.com/nmeth/journal/v8/n10/index.html>
15. Korte A., Vilhjalmsen B.J., Segura V., Platt A., Long Q., Nordborg M. A mixed-model approach for genome-wide association studies of correlated traits in structured populations. *Nature Genetics* 2012; 44 (9): 1066–1071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902788?dopt=Abstract&holding=npg>
16. Zhou X., Stephens M. Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. *Nature Genetics* 2012; 44 (7): 821–824. <https://www.nature.com/ng/journal/v44/n7/full/ng.2310.html>
17. Huang B.E., Mulyasmita W., Rajagopal G. The path from big data to precision medicine. *Expert review of precision medicine and drug development* 2016; 1 (2): 129–143. <http://www.tandfonline.com/loi/tepm20>
18. Yousif T.I., Bizanti K., Elnazir B. Uses of Personalized Medicine in Current Pediatrics. *Intern J Clin Pediatr* 2016; 5 (1): 1–5. <http://www.theijcp.org/index.php/ijcp/article/view/241>
19. Дедов И.И., Тюльпаков А.И., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестн РАМН* 2012; 67 (12): 4–12. DOI:10.15690/vramn.v67i12.474 <http://cyberleninka.ru>. [Dedov I.I., Tyul'pakov A.I., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskii S.A. Personalized medicine: state-of-the-art and prospects. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012; 67 (12): 4–12. DOI:10.15690/vramn.v67i12.474) <http://cyberleninka.ru>. (in Russ)]
20. Pettiti D.B. Meta-analysis, Decision Analysis and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000; 320. www.global.oup.com/academic/product/meta-analysis-decision-analysis-and-cost-effectiveness-analysis-9780195133646?cc=ru&lang=en&
21. Higgins J.P.T., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis // *Statistics in Medicine* 2002; 21 (11): 1539–1558. <http://onlinelibrary.wiley.com/DOI/10.1002/sim.1186/abstract>
22. Stephens Z.D., Lee S.Y., Faghri F., Campbell R.H., Zhai Ch., Efron M.J. et al. Big data: astronomical or genomics? *PLoS Biol* 2015; 13 (7): e1002195. <https://DOI.org/10.1371/journal.pbio.1002195>
23. Li L., Ruau D.J., Patel C.J., Weber S.C., Chen R., Tatonetti N.P. et al. Disease risk factors identified through shared genetic architecture and electronic medical records. *Science Translational Medicine* 2014; 30 (6): 234–257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786325>

Поступила 19.06.17

Received on 2017.06.19

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной 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.

Геномные технологии в неонатологии

Л.Н. Чернова¹, И.В. Жегалова^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов, Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Genomic technologies in neonatology

L.N. Chernova¹, I.V. Zhegalova^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

В последние годы отмечается резкое увеличение интереса к персонализированной медицине. Развитие данного направления заставило клиницистов, в том числе и неонатологов, по-новому взглянуть на профилактику, тактику ведения и терапию различных заболеваний. В центре внимания зарубежных, а все чаще и российских исследователей и врачей оказываются индивидуальные геномные данные, позволяющие в перспективе не только оценивать риски возникновения той или иной формы патологии, но и успешно применять персонализированные стратегии предикции, превенции и таргетного лечения. В статье приводится краткий обзор последних достижений использования геномных технологий у новорожденных, рассматриваются проблемы и потенциальные возможности использования геномики в продвижении концепции персонализированной медицины в неонатологии. Все нарастающий объем фундаментальных исследований в области персонализированной медицины применительно к различным нозологиям становится невозможно анализировать усилиями только человеческого разума. В связи с этим на помощь приходят компьютер и биоинформатика. Статья раскрывает роль трансляционной биоинформатики в анализе и интегрировании результатов накопленных фундаментальных исследований в конкретные клинические решения. Рассмотрены последние разработки трансляционной биоинформатики в области неонатологии, в целом связанные с функционалу систем поддержки принятия клинических решений: отслеживание у новорожденных показателей, влияющих на течение заболевания, расчет повышенного риска развития различных патологий и подбор лекарств.

Ключевые слова: дети, новорожденные, персонализированная медицина, педиатрия, неонатология, геномный профиль, трансляционная биоинформатика.

Для цитирования: Чернова Л.Н., Жегалова И.В. Геномные технологии в неонатологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 21–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-21-28

In recent years, there has been a tremendous trend toward personalized medicine. Advances in the field forced clinicians, including neonatologists, to take a fresh look at prevention, tactics of management and therapy of various diseases. In the center of attention of foreign, and increasingly Russian, researchers and doctors, there are individual genomic data that allow not only to assess the risks of some form of pathology, but also to successfully apply personalized strategies of prediction, prevention and targeted treatment. This article provides a brief review of the latest achievements of genomic technologies in newborns, examines the problems and potential applications of genomics in promoting the concept of personalized medicine in neonatology. The increasing amount of personalized data simply impossible to analyze only by the human mind. In this connection, the need of computers and bioinformatics is obvious. The article reveals the role of translational bioinformatics in the analysis and integration of the results of the accumulated fundamental research into complete clinical decisions. The latest advances in neonatal translational bioinformatics such as clinical decision support systems are considered. It helps to monitor vital parameters of newborns influencing the course of a particular disease, to calculate the increased risks of the development of various pathologies and to select the drugs.

Key words: children, newborns, personalized medicine, pediatrics, neonatology, genomic profiling, translational bioinformatics.

For citation: Chernova L.N., Zhegalova I.V. Genomic technologies in neonatology. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 21–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-21-28

С развитием геномики и накоплением знаний о молекулярно-генетических причинах заболеваний в профессиональной научной литературе все чаще стало встречаться понятие «персонализированная медицина» [1–3]. Персонализированная медицина

опирается на использование индивидуальной информации о последовательности генома для обеспечения наиболее эффективного подхода к ведению пациента, начиная с диагностики (в том числе доклинической) и заканчивая таргетной терапией и мониторингом прогрессии заболевания. Это стало возможным благодаря технологическому совершенствованию методов секвенирования (определения нуклеотидной последовательности) генома и последующему появлению OMICS*-технологий (анализу

© Чернова Л.Н., Жегалова И.В., 2017

Адрес для корреспонденции: Чернова Любовь Николаевна — ассистент кафедры медицинской элементарологии Российского университета дружбы народов

Жегалова Ирина Владимировна — студентка 4 курса Института фармации и трансляционной медицины Сеченовского университета; кафедра медицинской элементарологии РУДН

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

* Неологизм «-omics» — означающий технологии исследования генома, протеома, метаболома.

генетических или молекулярных профилей — например, целых геномов, — вместо фокусировки на отдельных генах и молекулах). Такие подходы позволяют изучить, как сложные взаимодействия между генами и молекулами влияют на фенотип живых организмов, например на симптомы болезни у пациента. С развитием высокопроизводительных технологий, таких как секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), поле OMICS-технологий быстро расширяется и продвигает научные знания о геноме (геномика), белках (протеомика), метаболитах (метаболомика) и особенно их влиянии на болезни человека [4].

Стратегии персонализированной медицины построены на подходах с использованием специфических биомаркеров — геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных. Развитие высокопроизводительных OMICS-технологий позволяет воссоздать картину любой биологической системы в режиме реального времени [5] (рис. 1).

В перспективе данная информация может быть использована для мониторинга индивидуального здоровья, в частности доклинического выявления, оценки прогрессирования заболеваний, подбора и контроля терапии. В связи с этим одним из наиболее важных разделов меняющегося облика современного здравоохранения является область предикции и превенции — разработки изменений образа жизни или медицинских манипуляций, основанных на текущем знании о геномном облике пациента, которые отразятся на статусе здоровья спустя годы [6].

Геномные технологии не обошли стороной и неонатологию. Многообещающие исследования включают более детальное изучение особенностей реализации нормальных и патологических фенотипов у новорожденных, идентификацию биомаркеров для ранней (в том числе доклинической) диагностики, разработку и использование таргетных терапевтических подходов и мониторинг прогрессирования заболеваний/эффективности терапии. Неонатальный период, безусловно, является наиболее благоприятным для поиска и выявления возможных рисков реализации различных форм патологии. Активное внедрение методов секвенирования нового поколения делает возможным относительно быстрое определение всей нуклеотидной последовательности генома новорожденного с возможностью последующей идентификации генетических заболеваний до клинической манифестации и выявление лиц группы риска в раннем возрасте. По словам Francis Collins, директора Национального института здоровья (National Institutes of Health), США: «В течение нескольких десятилетий совершенствование технологий секвенирования генома приведет к тому, что каждый ребенок будет обладать данными геномного секвенирования, и эти данные будут формировать индивидуальные стратегии предикции, превенции и те-

рапии» [7]. Конечно, на данном этапе медицинскому сообществу еще далеко до реализации концепций подобного рода. Намного острее перед неонатологами стоит проблема обремененности педиатрической практики генетической и наследственной патологией, что требует как можно более ранней молекулярно-генетической верификации.

Цены на проведение секвенирования генома продолжают неуклонно снижаться в соответствии с законом Мура и в настоящее время составляют около 1000 долл. Учитывая относительно высокую частоту встречаемости генетических заболеваний, поддающихся коррекции, существует закономерный интерес использования секвенирования нового поколения в диагностике генетических расстройств у детей, в частности в неонатальном периоде. Ранняя диагностика может существенно снизить заболеваемость и смертность [8].

В последние годы все чаще сообщается о попытках внедрения в педиатрическую практику генетического неонатального скрининга, который может стать дополнением к результатам стандартного метаболитического неонатального скрининга [9–11]. Обоснованием внедрения такого рода тестов является то, что информация, полученная посредством секвенирования, может дополнить известные биохимические причины, уточнить значимые генетические варианты заболеваний, уже диагностируемых рутинным скринингом, а также способствовать увеличению числа состояний, обнаруживаемых до клинической манифестации. Другим потенциальным преимуществом является то, что геномные данные, полученные в период новорожденности, могут быть доступны для ре-

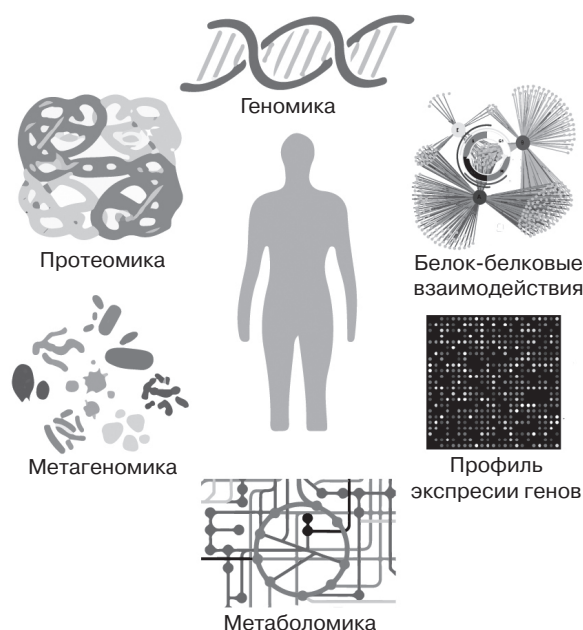


Рис. 1. OMICS-технологии. Составлено авторами.

Fig. 1. Examples of OMICS-technologies in medicine. Compiled by authors.

ализации персонализированных подходов ведения пациента на протяжении всей его жизни.

Кажется сомнительным, что генетический скрининг полностью вытеснит метаболический, поскольку многие связанные с ним проблемы в настоящее время сложно преодолимы. К ним относятся как финансовые трудности внедрения таких программ на государственном уровне, так и практические сложности интерпретации получаемых в ходе скрининга геномных сведений, недостаточное количество соответствующих баз данных, размытые показания к такого рода исследованиям, недостаточная осведомленность общественности [8, 12, 13].

Следует также отметить, что родители детей заинтересованы в проведении генетических тестов. По данным одного исследования, среди 514 родителей, опрошенных в течение 2 сут после рождения детей, подавляющее большинство (82,7%) сообщили, что желали бы провести неонатальное геномное тестирование в той или иной степени [14]. Однако, учитывая ситуацию с рутинным неонатальным скринингом и очень частой неосведомленностью родителей о причинах и возможных результатах его проведения, требуется тщательное обеспечение законных представителей ребенка всей соответствующей информацией о геномном тестировании.

До появления полногеномного и полноэкзомного секвенирования своевременная молекулярная диагностика подозреваемого генетического заболевания была в значительной степени затруднительна в силу глубокой клинической и генетической гетерогенности и запоздания результатов стандартных генетических тестов. Однако теперь стало возможным в течение 26–50 ч (STATseq) отсекувенировать геном новорожденного, находящегося в условиях реанимационного отделения, и определить, какое из 4500 известных моногенных заболеваний является результатом наблюдаемой клинической картины [8, 15, 16].

Современные технологии позволяют своевременно выявлять риски или уже реализованный в организме патологический процесс. В случае же выявления повышенных рисков формирования какой-либо патологии становится необходимой задача создания индивидуальных дорожных карт профилактики и лечения, в том числе на доклинических этапах развития заболевания.

Так, в настоящее время активно изучаются и уточняются геномные основы сахарного диабета, внезапной сердечной смерти, являющейся результатом удлинённого интервала $Q-T$, воспалительных заболеваний кишечника, семейной гиперхолестеринемии, ряда онкологических, нейродегенеративных заболеваний. Это стало возможным благодаря осуществлению GWAS-исследований (полногеномному поиску ассоциаций на популяционном уровне). Эти исследования проводятся для идентификации генетических маркеров повышенного риска заболеваний.

Одной из задач является сравнение профилей генной экспрессии у больных и здоровых людей. Такой анализ сравнительной экспрессии позволяет идентифицировать гены, связанные с развитием той или иной патологии. К сожалению, результаты этих исследований часто ограничены их недостаточной воспроизводимостью, слабыми ассоциациями эффектов обнаруженных генетических вариантов и болезней [5]. Этот пример иллюстрирует потенциал геномных технологий в раскрытии новых причинно-значимых генов, которые могут к тому же служить мишенями для новых таргетных препаратов и предположительно модифицировать течение ряда заболеваний у детей.

Еще одной существенной проблемой неонатологии является повышение риска внутриутробного инфицирования плода из-за обремененности популяции заболеваниями урогенитального тракта. Это зачастую приводит к преждевременным родам, развитию инфекционных осложнений у плода/новорожденного, нарушениям адаптации к внеутробному существованию, затягиванию сроков дозревания, последующему формированию хронической патологии [17].

Современные данные подтверждают, что неонатальный иммунный ответ не просто «незрелый», но совершенно отличный от такового у плода. В течение первых месяцев жизни иммунная система новорожденных и грудных детей претерпевает существенные функциональные изменения [18]. Антенатально плод находится в стерильной среде до момента рождения, когда начинает стремительно формироваться разнообразие микробиоты новорожденного. Требуется соответствующая иммунная адаптация к этому быстрому изменению окружающей среды, что способствует склонности новорожденных к инфекциям [19]. Уникальный врожденный и приобретенный иммунитет новорожденного, отражающий потребности в период адаптации к внеутробным условиям существования, также может способствовать восприимчивости. Различные аспекты адаптации включают в себя Th2-поляризованный ответ моноцитов и дендритных клеток через рецепторы распознавания образов (pattern recognition receptors, PRRs), снижение чувствительности Т-клеток ко многим стимулам и ограниченный ассортимент младенческих В-клеток, способных продуцировать высокоаффинные антитела [17]. В течение этого переходного иммунного периода определенные механизмы обеспечивают иммунную защиту для новорожденных, в частности «пассивный иммунитет» посредством трансплacentарного перехода материнских антител к плоду во время беременности и постнатальное поступление материнских антител к новорожденному через грудное молоко.

Именно в силу незрелости своих адаптивных иммунных реакций новорожденные неадекватно защищены от инфекции: 1/3 смертей в неонатальном периоде связана с перинатальными инфекциями,

включая сепсис, менингит, пневмонию [17]. Данные ВОЗ подтверждают, что каждый год в мире 1 100 000 новорожденных умирают от инфекционных осложнений [19]. По этой причине все чаще в литературе попадаются исследования, направленные на поиск биомаркеров воспаления (в частности, риска развития септического процесса) [20, 21].

Использование геномных технологий для быстрой молекулярной диагностики и мониторинга инфекционных заболеваний приобретает все большее значение для клинической практики. В частности, микробная геномная диагностика оказалась полезной в идентификации микроорганизмов при эпидемиологических вспышках, включая эпидемию гаитянской холеры, вспышку токсигенной кишечной палочки в Европе, а также вспышки устойчивой клебсиеллы в клиническом центре Национального института здоровья (США). В недавней работе ретроспективно использовались метагеномные данные для характеристики серьезной вспышки метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) в отделении интенсивной терапии новорожденных; такие методы могут вскоре стать передовыми при проведении эпидемиологических исследований. Многочисленные коммерчески доступные молекулярные диагностические тесты в клинической практике основаны на старых генетических методах для быстрой диагностики MRSA, гонореи, хламидиоза, туберкулеза, а также широкого спектра вирусных инфекций. Во многих случаях педиатры, назначающие эти тесты, вероятно, не осведомлены, что по своей сути эти тесты относятся к генетическим [4].

Увеличение доли родоразрешений путем кесарева сечения также отражается на состоянии здоровья но-

ворожденных. В первую очередь нарушается формирование адекватного микробиологического профиля кожи и слизистых оболочек ребенка [22, 23]. Современные технологии секвенирования обеспечили проведение многочисленных исследований, которые показали, что микробиом осуществляет регулирование многих биологических процессов в организме [4]. Адекватная колонизация микроорганизмами кишечника критически важна для созревания желудочно-кишечного тракта, эндокринной, иммунной, нервной систем и формирования здоровья новорожденного. Понимание факторов, которые оказывают влияние на данный процесс, также необходимо, поскольку обнаружена явная ассоциация с высокими рисками заболеваний в более позднем возрасте [24–26]. После рождения колонизация бифидо-, лактобактериями, бактероидами зависит от вида родоразрешения, вскармливания, присутствия сиблингов/домашних животных [27–30]. Нарушения микробиологического баланса в сочетании с индивидуальными геномными особенностями, по-видимому, служат ключевыми компонентами патогенеза таких состояний, как воспалительные заболевания кишечника (некротический энтероколит, болезнь Крона), ожирение, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, атопический дерматит и др. [31–35].

Ряд исследований на мышинных моделях показали, что трансфер микробиоты больного ожирением человека в кишечник чистой линии мыши приводит к развитию впоследствии у последней ожирения [36]. Дети же, рожденные путем кесарева сечения, имеют на 30% больше риск развития ожирения по сравнению с детьми, появившимися на свет в результате естественных родов [37, 38].

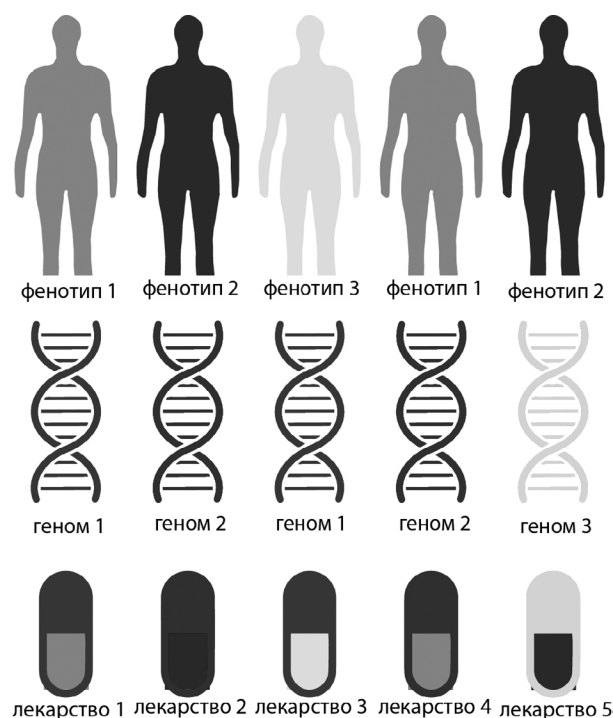


Рис. 2. Учет индивидуальных геномных особенностей в выборе терапии. Составлено авторами.

На рисунке видна зависимость выбора лекарственного средства от представленных генотипов и фенотипов пациентов. При этом в данной ситуации под термином генотип следует понимать геномные вариации, прямо или опосредованно связанные с течением заболевания; под термином фенотип — особенности метаболических процессов организма и молекулярных механизмов, задействованных в течении заболевания у данного пациента. Цвет капсулы соответствует цвету генотипа и фенотипа пациента, для которого она предназначена.

Пациенту с фенотипом 1 и генотипом 1 будет прописано лекарство 1; для пациента с фенотипом 2 и генотипом 2 и препарат выбора — лекарство 2; для фенотипа 3 и генотипа 1 будет предложено лекарство 2, фенотипа 1 и генотипа 2 — лекарство 4, а фенотипа 2 и генотипа 3 — лекарство 5.

Fig. 2. Taking into account individual genomic features is a key part of personalized treatment. Compiled by authors.

В контексте педиатрической фармакогенетики и фармакогеномики также наметились существенные перемены. Дети различных возрастных групп имеют свои анатомо-физиологические особенности, определяющие, в частности, особенности клинической фармакологии, что хорошо известно [39]. В последние годы, ко всему прочему, активно начали изучаться межиндивидуальные генетические особенности метаболизма лекарственных препаратов [40, 41] (рис. 2).

Большой сложностью для клиницистов, фармацевтических компаний и регулирующих органов является попытка лучшего понимания вклада онтогенеза и генетических вариаций в наблюдаемое многообразие фармакологических эффектов у различных возрастных категорий в педиатрической практике — от недоношенных новорожденных до подростков. По сравнению с терапией педиатрическая фармакогенетика и фармакогеномика включают такую существенную дополнительную сложность, как вариабельность в ходе онтогенеза, накладывающуюся на генетическую изменчивость. Более того, ряд патологических состояний в педиатрии не имеет никакой корреляции с патологическими состояниями у взрослых или чаще встречается в детской практике, а некоторые побочные эффекты от приема лекарственных средств уникальны для детей или имеют более высокую частоту встречаемости [5].

Сложности разработки доказательной терапии для новорожденных обусловлены невероятно широким диапазоном этиологических факторов, возможных патологических фенотипов, недостатком ранних предикторов клинически значимых исходов, наличием ряда проблем в разработке и проведении исследований в данной популяции [42]. Лекарственная терапия в неонатальном периоде требует существенных улучшений, в первую очередь в сфере проведения клинических испытаний и разрешения применения ряда лекарственных препаратов у новорожденных. Зачастую неонатологи вынуждены использовать препараты, официально не разрешенные к применению у новорожденных, и экстраполировать дозы, применяемые у детей и взрослых [43]. Критически важной является интеграция знаний об анатомо-физиологических особенностях доношенных и недоношенных новорожденных, влиянии патологических состояний, возрастозависимых изменениях, данных фармакогенетики в клинические исследования. Должны приниматься соответствующие законодательные инициативы в сочетании с продуманными клиническими исследованиями для получения новой информации о неонатальной фармакотерапии. Это требует совместных усилий клинических исследователей, спонсоров, регулирующих органов, пациентов.

Реализация концепций предиктивно-превентивной и персонализированной медицины в неонатальном периоде требует активного участия специалистов с различной субспециализацией. Только

совместные усилия позволят в конечном счете реализовать персонализированные подходы к ведению пациентов с теми или иными рисками или заболеваниями. Например, неонатологи совместно с детскими эндокринологами должны проводить как адекватную оценку возможных рисков возникновения, так и своевременную постановку диагноза неонатального диабета. С 70-х годов двадцатого столетия постепенно начали открываться генетические основы сахарного диабета и, как следствие, новые специфические биомаркеры. Стало понятно, что, помимо аутоиммунных форм, существуют и моногенные, в том числе с клинической манифестацией симптомов у детей моложе 6-месячного возраста, что, безусловно, требует настороженности специалистов. В ряде исследований сообщается также наличие взаимосвязи между микробиотическим ландшафтом кишечника и рисками реализации сахарного диабета, что в перспективе требует участия и гастроэнтерологов [32, 33].

В особом внимании нуждаются недоношенные дети, представляющие собой крайне гетерогенную группу часто патологических фенотипов. Ведение неонатологами таких пациентов требует тщательного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, нервной и других систем совместно с профильными специалистами. В частности, такие дети находятся в группах высокого риска по развитию острой почечной недостаточности, дальнейшему формированию хронической почечной патологии и артериальной гипертензии. Ряд исследователей сообщают об использовании OMICS-технологии в прогнозировании рисков развития почечной недостаточности [44–46]. Наблюдение за новорожденными с воспалительными заболеваниями кишечника должно осуществляться в тесной взаимосвязи неонатологов с гастроэнтерологами, инфекционистами, иммунологами, поскольку современные исследования все больше подтверждают геномные, иммунные и микробиотические причины этих состояний [34, 47–49].

Наверное, самой большой сложностью внедрения концепций персонализированной медицины является трансляция геномных открытий в клиническую практику. Учитывая, что генерация огромных массивов данных намного превышает возможность их интерпретации, есть острейшая необходимость устойчивого, надежного двустороннего информационного потока между учеными-фундаменталистами и учеными-трансляторами. Трансляционная биоинформатика имеет потенциал успешно реализовывать эту задачу через развитие аналитических методов и через оптимизацию все возрастающих объемов геномных и биологических данных в новые диагностические и терапевтические решения для клиницистов, в том числе и в неонатологии [5]. Согласно американской ассоциации медицинской информатики (AMIA), конечным продуктом трансляционной биоинформатики является «преобразование возрастающих в объ-

емах биомедицинских данных, геномных данных в проактивное, предиктивное, превентивное и пациент-ориентированное здравоохранение» [50].

Иными словами, области трансляционной биоинформатики отведена роль «мостика» между знаниями фундаментальных исследователей и врачей-клиницистов, чтобы «принести инновации с лабораторного стола к постели пациента» («link innovations from bench to bedside») [51, 52]. В частности, в Госпитале для больных детей (The Hospital for Sick Children) в Торонто (Канада) был осуществлен пилотный проект анализа жизненных показателей в режиме реального времени [53], а в другой работе было продемонстрировано, что паттерны данных жизненных показателей могут помочь прогнозировать как краткосрочную, так и долгосрочную заболеваемость у недоношенных детей [54].

Модели, основанные на генетических и клинических данных, могут помочь предсказать, у каких новорожденных повышен риск незаращения артериального протока, пороков сердца и кардиореспираторных осложнений. Подобные модели могут создавать профили рисков/преимуществ для различных лекарств, предлагая к применению те, использование которых с наибольшей вероятностью вызовет закрытие артериального протока и одновременно даст наименьшие побочные эффекты [55].

Методы трансляционной биоинформатики оказались эффективными в диагностике рисков позднего начала сепсиса (late onset sepsis) у недоношенных новорожденных с очень низкой массой при рождении. В настоящее время предположение развития этого состояния основывается главным образом на клинических подозрениях, прогноз же в первую очередь зависит от раннего начала лечения антибиотиками. RALIS — это математический алгоритм раннего обнаружения позднего неонатального сепсиса, включающий шесть жизненно важных признаков, измеряемых каждые 2 ч. У RALIS есть многообещающий

потенциал, поскольку это простой для внедрения, неинвазивный ранний индикатор развития септического процесса у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела [56].

Заключение

Принимая во внимание тот факт, что генетические вариации лежат в основе предрасположенности к развитию тех или иных заболеваний и фармакологического ответа, необходимость использования геномных методов для диагностики и терапии в педиатрии огромна. Глобальная цель состоит в использовании этой информации для персонализации и повышения успешности диагностики и терапии, предсказания возможного фармакологического ответа, оптимизации назначения лекарственных средств для минимизации токсичности, идентификации пациентов с высоким риском. Риторическим остается следующий вопрос: «Как геномные технологии могут отразиться на будущем неонатального скрининга?» [5]. Проблемы, которые встречаются на пути персонализированной медицины, на данном этапе сложно преодолить. Для улучшения вероятных исходов в неонатальном периоде следует сфокусироваться на первичной профилактике, просветительской работе, персонализированных подходах и трансляции исследований в клиническую практику с разработкой новых лекарственных препаратов.

Развитие геномных технологий приводит к более глубокому познанию и пониманию молекулярно-генетических основ различных заболеваний. С накоплением данных в электронных историях болезней будет меняться и сам подход к оказанию медицинской помощи — появится возможность осуществления рутинного геномного, протеомного, метаболомного скринингов с целью предикции, превенции, а при необходимости и применения таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Khoury M.J., Gwinn M., Glasgow R.E., Kramer B.S. A Population Perspective on How Personalized Medicine Can Improve Health. *Am J Prev Med* 2012; 42 (6): 639–645. DOI: 10.1016/j.amepre.2012.02.012
2. Cornetta K., Brown C.G. Perspective: Balancing Personalized Medicine and Personalized Care. *Acad Med* 2013; 88 (3): 309–313. DOI:10.1097/ACM.0b013e3182806345
3. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized Medicine: Progress and Promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12: 217–244. DOI: 10.1146/annurev-genom-082410-101446
4. Feero W.G., Guttmacher A.E. Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *Acad Pediatr* 2014; 14 (1): 14–22. DOI: 10.1016/j.acap.2013.06.008
5. Tebani A., Afonso C., Marret S., Bekri S. Omics-Based Strategies in Precision Medicine -Toward a Paradigm Shift in Inborn Errors of Metabolism Investigations. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (9): E1555. DOI: 10.3390/ijms17091555
6. Stevens A., De Leonibus C., Hanson D., Whatmore A., Murray P., Donn R., Meyer S., Chatelain P., Clayton P. Pediatric perspective on pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2013; 14 (15): 1889–905. DOI: 10.2217/pgs.13.193
7. Francis Collins Says Medicine in the Future Will Be Tailored to Your Genes. The Director of the National Institutes of Health Says Cheaper DNA Sequencing Will Make Personalized Care Routine. *Wall Street Journal* 2014; July 8. <https://www.wsj.com/articles/francis-collins-says-medicine-in-the-future-will-be-tailored-to-your-genes-1404763139>
8. Brenner S.E., Kingsmore S., Mooney S.D., Nussbaum R., Puck J. Use of genome data in newborns as a starting point for life-long precision medicine. *Pac Symp Biocomput* 2016; 21: 568–575.
9. Landau Y.E., Lichter-Konecki U., Levy H.L. Genomics in newborn screening. *J Pediatr* 2014; 164 (1): 14–19. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.07.028. Epub 2013 Aug 27

10. Knoppers B.M., Senecal K., Borry P., Avard D. Whole-genome sequencing in newborn screening programs. *Sci Transl Med* 2014; 6 (229): 229cm2. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008494
11. Levy H.L. Newborn screening: The genomic challenge. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2 (2): 81–84. DOI: 10.1002/mgg3.74
12. Tarini B.A., Goldenberg A.J. Ethical issues with newborn screening in the genomics era. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 381–393. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163741
13. Goldenberg A.J., Sharp R.R. The ethical hazards and programmatic challenges of genomic newborn screening. *JAMA* 2012; 307 (5): 461–462. DOI: 10.1001/jama.2012.68
14. Waisbren S.E., Bäck D.K., Liu C., Kalia S.S., Ringer S.A., Holm I.A., Green R.C. Parents are interested in newborn genomic testing during the early postpartum period. *Genet Med* 2015; 17 (6): 501–504. DOI: 10.1038/gim.2014.139
15. Miller N.A., Farrow E.G., Gibson M., Willig L.K., Twist G., Yoo B. et al. A 26-hour system of highly sensitive whole genome sequencing for emergency management of genetic diseases. *Genome Med* 2015; 7: 100. DOI: 10.1186/s13073-015-0221-8
16. Saunders C.J., Miller N.A., Soden S.E., Dinwiddie D.L., Noll A., Alnadi N.A. et al. Rapid Whole-Genome Sequencing for Genetic Disease Diagnosis in Neonatal Intensive Care Units. *Sci Transl Med* 2012; 4 (154): 154ra135. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004041
17. Battersby A.J., Khara J., Wright V.J., Levy O., Kampmann B. Antimicrobial Proteins and Peptides in Early Life. Ontogeny and Translational Opportunities. *Front Immunol* 2016; 7: 309. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00309. eCollection 2016
18. Marchant A., Kollmann T.R. Understanding the ontogeny of the immune system to promote immune-mediated health for life. *Front Immunol* 2015; 6: 77. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00077
19. WHO. Levels and Trends in Childhood Mortality. New York, USA: WHO, United Nations Children's Fund, 2013; http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2013/en/
20. Du W.X., He Y., Jiang H.Y., Ai Q., Yu J.L. Interleukin 35: A novel candidate biomarker to diagnose early onset sepsis in neonates. *Clin Chim Acta* 2016; 462: 90–95. DOI: 10.1016/j.cca.2016.09.005
21. Nellis M.E., Pon S., Giambrone A.E., Coleman N.E., Reiss J., Mauer E., Greenwald B.M. The Diagnostic Accuracy of Serum Procalcitonin for Bacteremia in Critically Ill Children. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2016; 24 (6): 343–347. DOI: 10.1097/IPC.0000000000000432
22. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N., Brown E.M., Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology* 2014; 5: 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427
23. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., Belzer C., Knol J. The first thousand days—intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (5): 428–438. DOI: 10.1111/pai.12232
24. Penders J., Gerhold K., Stobberingh E.E., Thijs C., Zimmermann K., Lau S. et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (3): 601–607. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.043
25. Storro O., Avershina E., Rudi K. Diversity of intestinal microbiota in infancy and the risk of allergic disease in childhood. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (3): 257–262. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328360968b
26. Kostic A.D., Gevers D., Siljander H., Vatanen T., Hyötyläinen T., Hamalainen A.M. et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015; 17 (2): 260–273. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001
27. Martin R., Makino H., Cetinyurek Yavuz A., Ben-Amor K., Roelofs M., Ishikawa E., Kubota H. et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0158498. DOI: 10.1371/journal.pone.0158498
28. Laursen M., Zachariassen G., Bahl M., Bergström A., Host A., Michaelsen K. et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol* 2015; 15: 154. DOI: 10.1186/s12866-015-0477-6
29. Darmasseelane K., Hyde M.J., Santhakumaran S., Gale C., Modi N. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (2): e87896. DOI: 10.1371/journal.pone.0087896
30. Fooladi A.A., Khani S., Hosseini H.M., Mousavi S.F., Aghdam E.M., Nourani M.R. Impact of altered early infant gut microbiota following breastfeeding and delivery mode on allergic diseases. *Inflammation & allergy drug targets* 2013; 12 (6): 410–418.
31. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448 (7152): 427–434. DOI: 10.1038/nature06005
32. Giongo A., Gano K.A., Crabb D.B., Mukherjee N., Novelo L.L., Casella G. et al. Toward defining the autoimmune microbiome for Type 1 diabetes. *ISME J* 2011; 5 (1): 82–91. DOI: 10.1038/ismej.2010.92
33. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in Type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490 (7418): 55–60. DOI: 10.1038/nature11450
34. Claud E.C., Keegan K.P., Brulc J.M., Lu L., Bartels D., Glass E. et al. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome* 2013; 1 (1): 20. DOI: 10.1186/2049-2618-1-20
35. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosch D., Panzer A.R. et al. Neonatal gut microbiota associates with multisensitized childhood atopy and T-cell differentiation. *Nat Med* 2016; 22 (10): 1187–1191. DOI: 10.1038/nm.4176
36. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341 (6150): 1241214. DOI: 10.1126/science.1241214
37. Mueller N.T., Mao G., Bennet W.L., Hourigan S.K., Dominguez-Bello M.G., Appel L.J. et al. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity. Findings from the boston birth cohort. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41 (4): 497–501. DOI: 10.1038/ijo.2016.219
38. Li H.T., Zhou Y.B., Liu J.M. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 893–899. DOI: 10.1038/ijo.2012.195
39. Allegaert K., Verbesselt R., Naulaers G., van den Anker J.N., Rayyan M., Debeer A., de Hoon J. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults.... *Acta Clin Belg* 2008; 63 (1): 16–24. DOI: 10.1179/acb.2008.003
40. Hines R.N. Developmental expression of drug metabolizing enzymes: impact on disposition in neonates and young children. *Int J Pharm* 2013; 452 (1–2): 3–7. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.079
41. de Wildt S.N. Profound changes in drug metabolism enzymes and possible effects on drug therapy in neonates and children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7 (8): 935–948. DOI: 10.1517/17425255.2011.577739
42. Aschner J.L., Ambalavanan N., Kinsella J.P., Konduri G.G. et al. Challenges, priorities and novel therapies for hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension in the neonate. *J Perinatol* 2016; 36 (Suppl 2): S32–36. DOI: 10.1038/jp.2016.47

43. Fanni D., Ambu R., Gerosa C., Nemolato S., Castagnola M., Van Eyken P. et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27 (1): 5–13. DOI:10.1177/039463201402700102
44. Joshi M.S., Montgomery K.A., Giannone P.J., Bauer J.A., Hanna M.H. Renal injury in neonates: use of 'omics' for developing precision medicine in neonatology. *Pediatr Res* 2017; 81 (1–2): 271–276. DOI: 10.1038/pr.2016.206
45. Askenazi D.J., Koralkar R., Levitan E.B., Goldstein S.L., Devarajan P., Khandrika S. et al. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. *Pediatr Res* 2011; 70 (3): 302–306. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182275164
46. Nguyen M.T., Ross G.F., Dent C.L., Devarajan P. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol* 2005; 25 (4): 318–326. DOI:10.1159/000086476
47. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N., Brown E.M., Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014; 5: 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427
48. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448 (7152): 427–434. DOI:10.1038/nature06005
49. Tremblay É. Gene expression profiling in necrotizing enterocolitis reveals pathways common to those reported in Crohn's disease. *BMC Med Genomics* 2016; 9: 6. DOI: 10.1186/s12920-016-0166-9
50. American Medical Informatics Association's official website. <http://www.amia.org/applications-informatics/translational-bioinformatics>
51. Sarkar I.N., Butte A.J., Lussier Y.A., Tarczy-Hornoch P., Ohno-Machado L. Translational bioinformatics: linking knowledge across biological and clinical realms. *J Am Med Inform Assoc*. 2011; 18 (4): 354–357.
52. Butte A.J. Translational bioinformatics: coming of age. *J Am Med Inform Assoc* 2008; 15 (6): 709–714.
53. Blount M., Ebling M.R., Eklund J.M., James A.G., McGregor C., Percival N., Smith K.P., Sow D. Real-time analysis for intensive care: development and deployment of the artemis analytic system. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2010; 29 (2): 110–118. DOI: 10.1109/MEMB.2010.936454
54. Saria S., Rajani A.K., Gould J., Koller D., Penn A.A. Integration of early physiological responses predicts later illness severity in preterm infants. *Sci Trans Med* 2010; 2 (48): 48ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001304
55. Palma J.P., Benitz W.E., Tarczy-Hornoch P., Butte A.J., Longhurst C.A. Neonatal Informatics: Transforming Neonatal Care Through Translational Bioinformatics. *Neoreviews* 2012; 13 (5): e281–e284. DOI:10.1542/neo.13-5-e281
56. Gur I., Riskin A., Markel G., Bader D., Nave Y., Barzilay B., Eyal F.G., Eisenkraft A. Pilot study of a new mathematical algorithm for early detection of late-onset sepsis in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2015; 32 (4): 321–330. DOI: 10.1055/s-0034-1384645

Поступила 06.07.17

Received on 2017.07.06

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.

Лабораторные предикторы заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей

А.А. Зиганшина¹, В.С. Сухоруков²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

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

Laboratory predictors of gastrointestinal tract diseases

A.A. Ziganshina¹, V.S. Sukhorukov²

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

² Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель: осветить современные представления о лабораторных предикторах заболеваний органов пищеварения. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной прогностическим биомаркерам заболеваний желудочно-кишечного тракта. Переход к персонализированной медицине и таргетной терапии выдвигает роль биомаркеров на передний план. Прогностические показатели используются для оценки вероятности наступления клинического события, рецидива или прогрессирования заболевания. Определение прогностических маркеров приобретает особую актуальность при хронической патологии: воспалительных заболеваниях кишечника, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрите, онкологической патологии и др. К данной категории могут быть отнесены микроРНК, эпигенетические модификации, сигнатуры белка или нуклеиновых кислот, гликопротеины и др. Детальный анализ роли отдельных молекул, соединений, мутаций и полиморфизмов генов значительно расширяет существующие представления о механизмах развития патологии органов желудочно-кишечного тракта на молекулярном уровне. Определение экспрессии биомаркеров позволяет усовершенствовать диагностику, повысить эффективность лечения заболеваний пищеварительной системы у детей и взрослых, в том числе с использованием таргетной терапии, а также потенциально снизить экономические затраты в сфере здравоохранения.

Ключевые слова: дети, болезни желудочно-кишечного тракта, персонализированная педиатрия, прогностические биомаркеры, предикторы.

Для цитирования: Зиганшина А.А., Сухоруков В.С. Лабораторные предикторы заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 29–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-36

The aim of the study is to present the modern ideas about laboratory predictors of the diseases of digestive system. Analysis of native and foreign literature related to prognostic biomarkers of gastrointestinal tract diseases has been performed. Transition to personalized medicine and targeted therapy puts biomarkers in the forefront. Prognostic indicators are used to assess the likelihood of a clinical event occurring, recurrence or progression of the disease. Prognostic markers become especially important in chronic pathological conditions, such as inflammatory bowel diseases, gastroesophageal reflux disease, gastritis, oncology, etc. MicroRNA, epigenetic modifications, protein or nucleic acid signatures, glycoproteins, etc. can be assigned to this category. Detailed analysis of the role of individual molecules, compounds, mutations and gene polymorphisms significantly expands existing ideas about the mechanisms of development of gastrointestinal tract disorders on molecular level. Biomarker expression assessment allows improving diagnostics, increasing the effectiveness of treatment of digestive system diseases both in children and adults, including the use of targeted therapy, potentially reducing economic costs in health care.

Key words: children, gastrointestinal tract diseases, personalized pediatrics, prognostic biomarkers, predictors

For citation: Ziganshina A.A., Sukhorukov V.S. Laboratory predictors of gastrointestinal tract diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 29–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-36

Болезни пищеварительной системы занимают одно из ведущих мест в структуре соматической заболеваемости детей в России и во всем мире [1]. Хронические патологические процессы в желудочно-кишечном тракте характеризуются частыми рецидивами, сочетанным поражением нескольких органов, а также высоким риском формирования осложнений. Изу-

чение молекулярного патогенеза болезней системы пищеварения с целью разработки новых диагностических и терапевтических подходов является чрезвычайно актуальным как для педиатров, так и для исследователей в области фундаментальной медицины.

Переход к персонализированной медицине и таргетной терапии выдвигает на передний план роль биомаркеров, представляющих собой высокоспецифичные молекулярные, гистологические, рентгенографические или физиологические индикаторы течения физиологических и патологических процессов [2]. Эти параметры можно объективно определить и/или измерить и использовать для оценки биологического ответа на выбранную лечащим врачом процедуру фармакотерапии для пациента или фармакопревенции для лица из группы риска. Данные показатели не от-

© А.А. Зиганшина, В.С. Сухоруков, 2017

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

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

ражают субъективных ощущений и жалоб пациентов. Поиск биомаркеров заболеваний в первую очередь подразумевает моделирование метаболизма потенциально перспективного лекарства-кандидата: выявление взаимодействующих с ним ферментов, изучение транскрипционных факторов, определяющих функционирование генов соответствующих энзимов и т.п.

Разумно предположить, что метод обнаружения биомаркера должен быть точным и максимально простым в использовании. Так, лабораторные показатели должны с помощью доступных технологий с высокой чувствительностью и специфичностью быть определены в биологических образцах (в плазме, сыворотке, спинномозговой или лаважной жидкости, биопсийном материале). К наиболее актуальным из таких технологий относятся исследование нуклеиновых кислот на предмет генных мутаций или полиморфизмов; количественный анализ экспрессии генов, определение концентрации пептидов, белков, метаболитов липидов и других молекул.

Существуют различные категории биомаркеров: показатели предрасположенности и риска, контроля, безопасности; прогностические, предиктивные, фармакодинамические и диагностические индикаторы. В настоящей статье рассматриваются современные данные о **прогностических** биомаркерах болезней желудочно-кишечного тракта, используемых для оценки вероятности наступления клинического события, рецидива или прогрессирования заболевания. В отличие от предиктивных показателей они не несут в себе информации о потенциальном ответе пациента на лечение или об индивидуальных особенностях метаболизма назначенных лекарственных препаратов.

Определение прогностических маркеров приобретает особую актуальность при хронических заболеваниях, лечение которых может подразумевать прием лекарственных препаратов в течение многих лет, что зачастую сопряжено с формированием серьезных побочных эффектов. Данные показатели дают возможность оценить естественное течение заболевания вне зависимости от медицинского вмешательства, позволяя выбрать оптимальный терапевтический режим для каждого пациента. К указанной категории могут быть отнесены микроРНК, эпигенетические модификации, наряду с традиционными биомаркерами, такими как сигнатуры белка или нуклеиновой кислоты. Прогностические маркеры всегда имеют отношение к определенному заболеванию.

Воспалительные заболевания кишечника

Особый интерес для медицинской науки представляет протеомный профиль пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ввиду своей социальной значимости: сравнительно высокой распространенности и потенциального развития тяжелых форм, приводящих к инвалидизации [3]. В исследовании А. Vaïoroulou и соавт. у таких пациентов

выявлена повышенная экспрессия белка **кластерина** (участвующего в иммунных реакциях), медьсодержащего гликопротеина **церулоплазмينا**, а также аполипротеина В-100 (отвечающего за синтез липопротеинов очень низкой плотности) [4]. Изученные белки могут потенциально использоваться в качестве предикторов рецидива и прогрессирования воспалительных болезней кишечника.

Эозинофильный нейротоксин (Eosinophil Derived Neurotoxin, EDN) высвобождается из гранул эозинофилов в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Накопление EDN в кишечнике связано с повреждением тканей. Определение EDN в кале не только может служить маркером имеющегося клинического или субклинического воспаления, но и позволяет судить о прогнозе язвенного колита и болезни Крона.

Доказанными предикторами язвенно-некротического энтероколита новорожденных принято считать недоношенность и раннее введение энтерального питания, что может привести к гемодинамическим нарушениям в кишечнике [5]. Исследовательским коллективом из Волгоградского государственного медицинского университета и Научного центра здоровья детей РАМН было доказано, что показатели **фекального кальпротектина** могут использоваться в качестве биомаркера прогрессирующего течения этого заболевания у новорожденных в практической медицине для выбора индивидуальной тактики лечения [6]. При этом повышение значений фекального кальпротектина более 700 мкг/г ассоциировано с высоким риском перфорации стенки кишечника. Кроме того, в ходе эксперимента было выявлено, что развитие сепсиса при язвенно-некротическом энтероколите сопровождается высоким уровнем матриксных металлопротеиназ **ММП-9**, **ММП-2** и ингибитора матриксных протеиназ **ТИМП-4** в сыворотке. В качестве предикторов неудовлетворительного исхода заболевания установлено увеличение показателей фекального кальпротектина более 816 мкг/г, ММП-2 более 503 нг/мл, ММП-9 более 812 нг/мл, ТИМП-4 более 1404 нг/мл.

Интестинальная форма **белка, связывающего жирные кислоты (FABP-I)**, локализуется в клетках эпителия тонкого кишечника. Его сывороточные значения повышаются при воспалительных или ишемических заболеваниях кишечника. Согласно данным литературы, FABP-I является ранним биомаркером повреждения кишечника у недоношенных детей, испытывающих острую абдоминальную боль с последующим развитием тяжелых форм язвенно-некротического энтероколита. Уровень данного маркера у тех новорожденных, которые в последующем перенесли энтероколит III степени, был достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми или пациентами с более легкими формами заболевания [7].

На сегодняшний день имеются некоторые данные о лабораторных предикторах дивертикулита,

его возможных осложнений и рецидивов [3]. А. Kechagias и соавт. провели ретроспективную оценку результатов обследования и лечения 182 пациентов с дивертикулитом. Исследователи пришли к заключению, что в качестве независимого фактора риска тяжелого течения патологии может быть использован **С-реактивный белок**. Установлено его пороговое значение в крови — 170 мг/л. Подпороговые значения свидетельствуют о высокой вероятности благоприятного течения дивертикулита с положительным ответом на консервативное лечение, в то время как пациентам с уровнем С-реактивного белка выше 170 мг/л показано хирургическое лечение.

Кислотозависимые заболевания

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь имеет широкое распространение, в том числе у детей. Заболевание характеризуется риском развития жизнеугрожающих осложнений, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. На сегодняшний день в литературе имеются данные о единичных протеомных исследованиях при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [8–11]. J. Breton и соавт. уделили особое внимание протеомному скринингу клеток линейной модели канцерогенеза пищевода [9]. Согласно результатам проведенного исследования, экспрессия регулятора апоптоза **катепсина D** и **альдо-кеторедуктазы 1B10** повышена в клеточных линиях, подверженных метаплазии и дисплазии, с последовательным увеличением уровня этих протеинов в зависимости от степени трансдифференцировки поражения и, наоборот, снижением уровня указанных протеинов при аденокарциноме пищевода. Альдо-кеторедуктаза AKR1B10, первоначально идентифицированная как альдозоредуктаза тонкого кишечника человека, представляет собой цитозольную НАДФН-зависимую редуктазу, которая метаболизирует различные эндогенные соединения, такие как ароматические и алифатические альдегиды, дикарбонильные соединения и некоторые кетоны. Авторы объясняют полученные данные связью механизмов действия катепсина D и альдо-кеторедуктазы 1B10 с процессами апоптоза, детоксикации цитотоксических альдегидов, модулирования гомеостаза ретиноевой кислоты и липидного обмена.

J. Zhao и соавт. провели сравнительный анализ биоптатов слизистой оболочки органа с морфологически подтвержденным пищеводом Барретта и аденокарциномой [11]. Идентифицировано 38 дифференциально экспрессируемых протеинов; в образцах с аденокарциномой пищевода относительно образцов с пищеводом Барретта наблюдалось повышение экспрессии **альфа-енолазы**, **ламина A/C** и **нуклеозид-дифосфаткиназы**, принимающей участие в процессах окислительного фосфорилирования. С.А. Колесов и соавт. привлекли особое внимание к проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте, изучив

протеомный профиль сыворотки крови больных детей [8]. Установлено 39 белков, отличавшихся у пациентов относительно группы контроля. Наиболее значимыми были признаны белки с атомными массами **1564 и 907 Д**. Полученные данные свидетельствуют об изменениях в белковом обмене у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что может служить основой для разработки и внедрения малоинвазивных методов диагностики и мониторинга патологии [12].

При заболеваниях, сопровождающихся избыточной секреторной функцией желудка, могут наблюдаться высокие значения белка-предшественника пепсина — **пепсиногена I (PG I)** в сыворотке крови. Уровень секреции пепсиногенов в просвет желудка определяется главными клетками и регулируется гастрином. Обнаружено, что повышенные значения PG I в сыворотке крови наследуются по аутосомно-доминантному типу и указанный белок может использоваться в качестве субклинического маркера риска развития язвенной болезни желудка.

Согласно последним данным литературы, носительство особых штаммов *Helicobacter pylori* значительно увеличивает риск формирования злокачественных новообразований и язв. Данные свойства бактерии во многом обусловлены выделяемым белком **CagA**. Наиболее опасным в отношении возможной малигнизации является западный штамм *H. Pylori*, отличающийся характерной последовательностью аминокислот Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala гена CagA (*EPIYA*) с часто дублирующимся сегментом C. Инфицирование бактерией с единственным сегментом *EPIYA-C* или без него приводит к семикратному повышению риска по сравнению с cagA-негативными штаммами. В зависимости от числа сегментов *EPIYA-C* вероятность малигнизации может возрасти в десятки раз [13].

Достоверным предиктором новообразований является биомаркер *H.pylori*-ассоциированных заболеваний — вакуолизирующий цитотоксин **vacA**. Данный показатель может быть использован на практике для дифференциальной диагностики рака желудка и гастрита. Согласно результатам генотипирования всех сегментов в едином пакете, существует достоверная связь между vacA, с одной стороны, и гастритом и язвой двенадцатиперстной кишки — с другой. Кроме того, обнаружено, что некоторые штаммы *H.pylori*, отличающиеся повышенной экспрессией vacA, ассоциированы с повышенным риском язвенного поражения двенадцатиперстной кишки, а в дальнейшем — малигнизации [13].

Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта

Опухоли желудочно-кишечного тракта остаются одними из наиболее распространенных злокачественных новообразований и занимают второе место в общей структуре смертности от рака во всем мире [14]. Основные достижения науки

усовершенствовали понимание канцерогенеза желудочно-кишечного тракта. Однако высокие показатели смертности и неблагоприятный прогноз служат предпосылками для исследования новых чувствительных предикторов онкологии органов пищеварения. Прогностический маркер опухолевого заболевания представляет собой молекулу, измеряемую в крови или в других биологических жидкостях организма, в тканевых экстрактах или в клеточном материале, пропитанном в парафине, для оценки прогноза пациента или для мониторинга его состояния [15]. Показатели могут быть представлены эндогенными продуктами метаболически высокоактивных злокачественных клеток или вновь приобретенными антигенами на клеточном и субклеточном уровнях. Более высокий уровень опухолевых маркеров связан с прогрессирующим заболеванием, плохим прогнозом и ранним рецидивом. Наличие информации о концентрации определенных веществ может позволить онкологам сделать вывод о целесообразности проведения оперативного вмешательства или назначения молекулярных таргетных агентов.

Одним из современных трендов развития лабораторной медицины является создание мультипараметрических платформ, таких как микробиочипы, секвенирование и др. [2]. Как правило, тест-система включает разное количество исследуемых генов и каждая из них рекомендована для применения в определенной когорте больных. Математическая обработка данных производится с помощью классических статистических методов: метода Каплана–Мейера, лог-ранг теста и многофакторного анализа Кокса, но в каждой системе имеется собственная шкала рецидива. В клинической практике исследование используется для распределения больных на группы с различным риском появления отдаленных метастаз и решения вопроса о назначении химиотерапии.

Согласно публикации М. Fleming и соавт., первым профилем экспрессии гена, представленным в качестве предиктора рецидива рака толстой кишки у пациентов со II стадией заболевания, является **23-генная сигнатура** с подтвержденной значимостью на 36 независимых пациентах [16]. **Профиль экспрессии из 43 генов** был идентифицирован S. Eschrich и соавт. с использованием микрочипа. Эта сигнатура позволила определить прогноз в отношении общей 36-месячной выживаемости пациентов [17]. В дальнейшем исследователи перешли к использованию микрочипов, содержащих генетическую информацию непосредственно из образцов кишечной ткани, например, АггаДх. В одной из таких работ **сигнатура из 42 генов** была получена из 78 образцов ткани пациентов с раком толстой кишки II стадии. Точность профиля экспрессии гена в распознавании прогноза составила 63% с чувствительностью 80% и специфичностью 55%.

Предположительно, для трансформации нормальной клетки в опухолевую необходимы две последовательные мутации. Вторым событием в этой цепочке является потеря гетерозиготности гена, вызванная делецией участка хромосомы. Согласно данным литературы, **потеря гетерозиготности локуса хромосомы 18q21** является прогностическим показателем выживаемости как на II, так и на III стадии злокачественной опухоли толстой кишки (относительный риск смерти 2,46) [16]. **Микросателлитная нестабильность в опухолевых клетках**, характеризующаяся склонностью ДНК клетки к появлению генных мутаций, является еще одним значимым прогностическим фактором для колоректального рака. Нарушение механизмов репарации приводит к возникновению ошибок при репликации клеток, нестабильности микросателлитов, увеличению числа мутаций, ассоциированных с риском развития опухоли толстой кишки. Колоректальный рак, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью, по другому называют наследственным, или семейным неполипозным раком толстого кишечника (синдром Линча). Существует ряд подтверждающих гистологических признаков: Т-клеточная лимфоцитарная инфильтрация опухолевой ткани, субсерозные очаговые лимфоидные агрегаты и медулярный тип аденокарциномы [16].

Одной из ключевых молекул в нисходящем сигнальном пути рецептора эпидермального фактора роста человека (EGFR) является **белок KRAS**. В его функции входит преобразование сигналов от рецепторов, связанных с мембраной, с помощью нисходящих эффекторных путей, что определяет процессы пролиферации, апоптоза и дифференциации. Предположительно в злокачественно перерожденных тканях белок KRAS находится в состоянии постоянной активации вследствие мутаций. Этот патологический процесс сигнализирует о бесконтрольной пролиферации клеток, свидетельствующей о прогрессировании колоректального рака. Предиктивные свойства белка KRAS используются не только для скрининга на предмет наличия злокачественного новообразования толстой кишки, но также и для решения вопроса о назначении таргетной терапии, в частности моноклональных антител [18].

В биологических субстратах присутствуют экзосомы — везикулярные структуры эндосомального происхождения, содержащие молекулы мРНК, микроРНК и некодирующие РНК. Эти соединения принимают участие в регуляторных механизмах и способны предоставить важную информацию о патологическом перерождении клетки. Следовательно, некоторые составляющие содержимого экзосом могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров. В частности, **микроРНК** представляет собой короткие некодирующие молекулы РНК (19–24 нуклеотида), которые регулируют экспрессию

гена на посттранскрипционном уровне, тем самым играя важную роль в модулировании различных биологических процессов, включая пролиферацию, апоптоз, метаболизм, дифференцировку, и участвуя в инициации и прогрессировании различных раковых заболеваний человека [19]. Предполагается, что циркулирующие микроРНК преимущественно происходят из апоптотических и некротических опухолевых клеток и отражают патофизиологию основного заболевания. Многочисленные исследова-

ния подтверждают неотъемлемую роль микроРНК в прогрессировании рака органов с самого начала заболевания (за счет регуляции уровня экспрессии критических генов, таких как KRAS и p53) до стадии формирования метастазов. Показатели микроРНК в фекалиях и в сыворотке крови отражают изменения в опухолевых тканях и могут использоваться как неинвазивные диагностические и прогностические инструменты. В зависимости от специфической экспрессии в тканях они не только могут сви-

Таблица. Дифференциально экспрессируемые микроРНК при раке желудочно-кишечного тракта [14]

Table. Differentially expressed microRNAs in gastrointestinal cancer [14]

МикроРНК	Заболевание	Выявленные мишени микроРНК	Статус
miR-205	Рак пищевода	ZEB1 и ZEB2	Повышение
miR-31	—"	KSR2, EMP1 RGS4	—"
miR-21	—"	cdc25A, PTEN	—"
miR-143	—"	FSCN1	Понижение
miR-375	—"	JAK2 и c-MYC	—"
miR-143	—"	DNMT3A	—"
miR-21	Рак желудка	PTEN	Повышение
miR-129-1-3p, miR-129-2-3p	—"	CP110, TOCA1, ABLIM1, SOX2	Понижение
miR-199a-3p	—"	CD44	Повышение
miR-223	—"	SH2B3, CDR2, CARM1	—"
miR-146a	—"	SOCS1	—"
miR-148a	—"	DNMT3B	—"
miR-206	—"	BCL2, BDNF	Понижение
miR-200c	—"	TrkB	Повышение
miR-21	Рак толстой кишки	cdc25A, PTEN, E2F, MYC, NFkB, β -Catenin	—"
miR-596	—"	LGALS3BP	—"
miR-31	—"	KSR2, EMP1 RGS4	—"
miR-200c	—"	ZEB, CDH1, PLS1, LSR, EPS8L2	—"
miR-203	—"	p63, SOCS3, c-jun (AP-1)	—"
miR-96	—"	FOXA3a, FOXO1, RAD51, REV1	—"
miR-720	—"	TWIST	—"
miR-135b	—"	LATS2, β -TrCP, NDR2 и LZTS1	—"
miR-106b-5p	—"	RBL1 RBL2 и CASP8	—"
miR-133b	—"	(MCL-1), BCL2L2, c-Met FSCN1	Понижение
miR-143	—"	DNMT3A	—"
miR-215	—"	MDM2, TYMS и SIP1/ZEB2	—"
miR-378	—"	IGF1R	—"
miR-442a	—"	CYP7A1	—"
miR-29c	—"	SIRT1	—"
miR-103	—"	DAPK и KLF4	—"
miR-145	—"	MYC, CCND2, ADAM17	—"
miR-375	—"	p53	—"

детельствовать о наличии или отсутствии опухолей, но и способствуют определению пораженного органа или ткани, идентифицированию клинической и патологической стадии заболевания, прогнозированию риска прогрессирования, рецидивов и метастаз и оценке вероятности клинического ответа на терапию [14]. Биомаркеры, характерные для различных видов онкологии желудочно-кишечного тракта, представлены в таблице.

Молекула **C-kit** является мембранным рецептором факторов роста, присутствующим на поверхности интерстициальных клеток Кахала. Мутации, активирующие данный рецептор, влекут за собой усиленную пролиферацию раковых клеток. У пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющими соединительнотканное происхождение, наблюдался лучший прогноз при наличии мутации в 11-м экзоне гена *c-KIT* [20]. Определение локализации мутации с помощью секвенирования позволяет прогнозировать течение заболевания и обуславливает выбор схемы лечения [21].

В качестве прогностических маркеров онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта могут выступать некоторые гликопротеины, в частности **СА 19-9**, который является молекулой внутриклеточной адгезии. Данный гликопротеиновый антиген синтезируется клетками печени, поджелудочной железы и пищеварительной трубки еще на этапе внутриутробного развития. Обнаружено, что он является наиболее достоверным маркером аденокарциномы поджелудочной железы и карциномы желчного пузыря [22]. Кроме того, исследование крови на СА 19-9 проводится при гепатитах, циррозе печени, желчнокаменной болезни и холецистите. Серийное измерение содержания ракового антигена в крови используется для оценки эффективности лечения. Референтными значениями являются 0–37 Е/мл.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) присутствует на периферии мембраны опухолевых клеток, откуда он высвобождается в окружающие биологические жидкости организма. Вероятно, он играет роль в клеточной адгезии и ингибировании апоптоза в физиологическом состоянии, поэтому в норме он экспрессируется в клетках слизистой оболочки и чрезмерно вырабатывается при наличии аденокарциномы (колоректальной, желудка, поджелудочной железы) [23]. Наиболее широко применяется определение гликопротеинов в периферической крови, однако допустимо исследование и других биологических жидкостей. Согласно некоторым источникам

литературы, биохимический анализ лаважной жидкости имеет большую чувствительность и специфичность, чем цитология [24]. Доказано, что содержание РЭА и СА 19–9 в перитонеальной жидкости нарастает в зависимости от стадии заболевания [25]. Повышение содержания антигенов, по сравнению с предыдущим исследованием, может свидетельствовать о рецидиве рака или метастазах. Важно отметить, что гликопротеин СА 19-9 связан с белком группы крови, т.е. у части людей его уровень не будет повышен никогда. Кроме того, необходимо помнить, что значения СА 19-9 могут выходить за рамки референтных и при других онкологических или соматических заболеваниях, употреблении алкоголя и курении. Следовательно, данный онкомаркер имеет ограниченное использование.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) — фактор, обеспечивающий хемотаксис различных типов клеток в зону воспаления, играет важную роль в ангиогенезе опухолей толстой кишки, а также определяет сенсibilизацию к радиационному излучению. Его синтез индуцирован воздействием на клетки-продуценты различных цитокинов, главным образом фактора некроза опухолей (TNF-α). Согласно проведенным исследованиям, полиморфизмы в гене ИЛ-8 связаны с риском рецидива рака толстой кишки после химиолучевой терапии [26].

Глутатионпероксидаза — фермент, предотвращающий образование свободных радикалов из перекиси водорода и липидных пероксидов, используется в качестве биомаркера окислительного повреждения у некоторых категорий пациентов, в том числе страдающих болезнью Крона. Снижение активности данного фермента также указывает на высокий риск формирования злокачественных новообразований, что позволяет использовать указанную пероксидазу в роли онкобиопредиктора [27].

Заключение

Детальный анализ роли отдельных молекул, соединений, мутаций и полиморфизмов генов значительно расширяет существующие представления о механизмах развития патологических процессов в органах желудочно-кишечного тракта на молекулярном уровне. Определение экспрессии биомаркеров позволяет усовершенствовать диагностику, повысить эффективность лечения заболеваний пищеварительной системы у детей и взрослых, в том числе с использованием таргетной терапии, а также потенциально снизить экономические затраты в сфере здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И.* Болезни органов пищеварения. Руководство по гастроэнтерологии для врачей. СПб.: Изд-во ДЕАН 2006; 656. [Valenkevich L.N., Jahontova O.I. Diseases of the digestive system. Guidelines on gastroenterology for doctors. St. Petersburg: Publishing house DEAN 2006; 656. (inRuss)]

1. *Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И.* Diseases of the digestive system. Guidelines on gastroenterology for doctors. St. Petersburg: Publishing house DEAN 2006; 656. (inRuss)]

2. Шербо С.Н. Биомаркеры персонализированной медицины Часть 6. Биомаркеры в экзосомах. Медицинский Алфавит 2016; 2 (13): 5–8. [ShherboS.N. Biomarkers in personalized medicine Part 6. Biomarkers in exosomes. Medicinskij Alfavit 2016; 2 (13): 5–8. (in Russ)]
3. Левченко С.В. Противорецидивное лечение дивертикулита толстой кишки. Экспер и клин гастроэнтерол 2014; 7 (107): 45–54. [LevchenkoS.V. Anti-relapse treatment of colon diverticulitis. Jekspers i klin gastrojenterol 2014; 7 (107): 45–54. (in Russ)]
4. Vaiporoulou A., Gazouli M., Papadopoulou A., Anagnostopoulos A.K., Karamanolis G., Theodoropoulos G.E. et al. Serum protein profiling of adults and children with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60 (1): 42–47. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000579
5. Айламазян А.Н. Роль сигнальных молекул в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта: оптимизация диагностики и таргетной терапии. Молекулярная медицина 2013; 5: 3–7. [Ajlamazjan A.N. The role of signaling molecules in the pathogenesis of diseases of the gastrointestinal tract: optimization of diagnosis and targeted therapy. Molekuljarnaja meditsina 2013; 5: 3–7. (in Russ)]
6. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шрамко В.Н., Сеницин А.Г. и соавт. Прогнозирование исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных детей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2013; 3 (47): 106–108. [Hvorostov I.N., Damirov O.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Shramko V.N., Sinicin A.G. Predicting outcomes of necrotizing enterocolitis in newborn infants. Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta 2013; 3 (47): 106–108. (in Russ)]
7. Некоммерческое партнерство (ассоциация) специалистов лабораторной диагностики Иркутской области. Маркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта. http://asld.baikal.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=68&Itemid=53 Ссылка активна на 30.07.2017 [Non-commercial partnership (association) of specialists in laboratory diagnostics of Irkutsk region. Markers of diseases of the gastrointestinal tract. http://asld.baikal.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=68&Itemid=53. This link is active on 30.07.2017. (in Russ)]
8. Колесов С.А., Шабунина Е.И., Канькова Н.Ю., Башурова И.А. Особенности низкомолекулярного субпротеома сыворотки крови детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2014; 11 (3): 448–451. [Kolesov S.A., Shabunina E.I., Kan'kova N.Yu., Bashurova I.A. The features of low molecular subproteome in serum in children with gastroesophageal reflux disease. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij 2014; 11 (3): 448–451. (in Russ)]
9. Breton J., Gage M.C., Hay A.W., Keen J.N., Wild C.P., Donnellan C. et al. Proteomic screening of a cell line model of esophageal carcinogenesis identifies cathepsin D and aldo-keto reductase 1C2 and 1B10 dysregulation in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. J Proteome Res 2008; 7 (5): 1953–62. DOI: 10.1021/pr7007835
10. Calabrese C., Marzano V., Urbani A., Lazzarini G., Valerri M.C., Liguori G. et al. Distinct proteomic profiles characterise non-erosive from erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34 (8): 982–93. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04801.x
11. Zhao J., Chang A.C., Shedden K.A., Thomas D.G., Misk D.E., Manoharan A.P. et al. Comparative Proteomics Analysis of Barrett Metaplasia and Esophageal Adenocarcinoma Using Two-dimensional Liquid Mass Mapping. Mol Cell Proteomics 2007; 6 (6): 987–999. DOI: 10.1074/mcp.M600175-MCP200
12. Суярова Е.А., Тарасова Г.Н. Диагностические возможности протеомного профилирования в гастроэнтерологии. Фундаментальные исследования 2015; 1(9): 1921–1925. [Sujarova E.A., Tarasova G.N. Diagnostic possibilities of proteomic profiling in gastroenterology. fundamental'nye issledovaniya 2015; 1 (9): 1921–1925. (in Russ)]
13. Макаренко Е.В., Воронаева А.В. Гены vacA, cagA и babA Helicobacter pylori у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом. Вестник ВГМУ 2004; 3 (1): 74–77. [Makarenko E.V., Voropaeva A.V. VacA, cagA and babA genes of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis. Vestnik VGMU 2004; 3 (1): 74–77. (in Russ)]
14. Macha M.A. MicroRNAs (miRNAs) as Biomarker(s) for Prognosis and Diagnosis of Gastrointestinal (GI) Cancers. Curr Pharm Des 2014; 20 (33): 5287–5297. DOI: 10.2174/1381612820666140128213117
15. Goggins M., Koopmann J., Yang D., Canto MI, Hruban R. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Guidelines for the Use of Tumor Markers in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/LMPG/tumor/chp3i_pancreatic.pdf Ссылка активна на: 09.07.2017.
16. Fleming M., Ravula S., Tatishchev S.F., Wang H.L. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. J Gastrointest Oncol 2012; 3 (3): 153–173. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030
17. Eschrich S., Yang I., Bloom G. Molecular Staging for Survival Prediction of Colorectal Cancer Patients. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3526–3535. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.695
18. Becco A. Colorectal Cancer: new Evidence about the predictive Value of Biomarkers <http://flipper.diff.org/app/items/info/6925> Ссылка активна на: 09.07.2017.
19. Farazi T.A., Hoell J.I., Morozov P., Tuschl T. MicroRNAs in Human Cancer. MicroRNA Cancer Regulation. Springer Netherlands, 2013; 1–20. DOI: 10.1007/978-94-007-5590-1_1
20. Zong L., Chen P. Prognostic value of KIT/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. World J. Surg. Oncol. 2014; 12: 71. DOI: 10.1186/1477-7819-12-71.
21. Huss S., Küstlinger H., Wardelmann E., Kleine M.A., Binnot E., Merkelbach-Bruse S. et al. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). Mod Pathol 2013; 26 (7): 1004–1012. DOI:10.1038/mod-pathol.2013.47.
22. Malati T. Tumor markers: An overview. Indian J Clin Biochem 2007; 22 (2): 17–31. DOI: 10.1007/BF02913308
23. Duffy M.J., McGing P. Scientific Committee of the Association of Clinical Biochemists in Ireland (ACBI) Guidelines for the Use of Tumour Markers <http://www.acbi.ie/Downloads/Guideline-tumour-markets-4th.pdf> Ссылка активна на 22.07.2017.
24. Li J.K., Zheng M., Miao C.W., Zhang J.H., Ding G.H., Wu W.S. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer. World J Gastroenterol 2005; 46: 7374–7377. DOI: 10.3748/wjg.v11.i46.7374
25. Hoskovec D., Varga J., Konecna E., Antos F. Levels of CEA and Ca 19 – 9 in the sera and peritoneal cavity in patients with gastric and pancreatic cancers. Acta Cirurgica Brasileira 2012; 27 (6): 410–416. DOI: 10.1590/S0102-86502012000600009
26. Schneider S., Park D.J., Yang D., El-Khoueiry A., Sherrod A., Groshen S. et al. Gene expression in tumor-adjacent normal tissue is associated with recurrence in patients with rectal cancer treated with adjuvant chemoradiation. Pharmacogenet Genomics 2006; 16 (8): 555–563. DOI: 10.1097/01.fpc.0000220563.44724.6d

27. Жебеленко Я.Г., Бакурова Е.М., Борзенко Б.Г. Особенности взаимодействия ключевых ферментов углеводного обмена и системы антирадикальной защиты эритроцитов у больных язвенной болезнью и раком желудка. Архив клінічної та експериментальної медицини 2012; 21 (1): 37–41. [Zhebelenko Ja.G., Bakurova E.M., Borzen-

ko B.G. The features of key enzyme of carbohydrate metabolism interaction with the system of antiradical protection in erythrocytes of patients with peptic ulcer and stomach cancer. Arhiv klinichnoi ta eksperimental'noi meditsini 2012; 21 (1): 37–41. (in Russ)]

Поступила 31.07.17

Received on 2017.07.31

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.

Клинические особенности ожирения у детей с бронхиальной астмой

И.Л. Алимova, Н.А. Ячейкина

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Clinical features of obesity in children with bronchial asthma

I.L. Alimova, N.A. Yacheykina

Smolensk state medical University, Russia

Цель исследования: выявление клинических особенностей ожирения у детей с бронхиальной астмой. **Материал и методы.** Обследованы 484 ребенка в возрасте 7–14 лет: 237 пациентов, больных бронхиальной астмой (основная группа), и 247 детей того же возраста, не имеющих бронхиальной астмы (группа сравнения). У всех детей проводили анализ истории развития, осмотр, измерение длины и массы тела, при выявлении ожирения — оценку наследственной отягощенности, пищевого статуса и физической активности, исследование гормонального статуса, осмотр эндокринолога, невролога, генетика. **Результаты:** ожирение встречалось чаще ($p=0,019$) у детей с бронхиальной астмой (18,9%), чем в группе сравнения (11,3%). Более тяжелые формы ожирения III и IV степени чаще ($p=0,047$) диагностировались у детей с бронхиальной астмой (31,1%), чем в группе сравнения (10,7%). При изучении влияния различных факторов (возраст пациентов, пол, степень тяжести бронхиальной астмы, прием ингаляционных глюкокортикостероидов) на формирование ожирения у детей основной группы статистически значимых результатов не получено. В динамике заболевания показатели индекса массы тела у больных бронхиальной астмой статистически значимо не отличались от исходных данных, однако отмечалось увеличение количества пациентов с тяжелыми формами ожирения III и IV степени. При оценке характера питания и физической активности у больных бронхиальной астмой и ожирением выявлен дисбаланс между поступлением энергии и ее расходом. **Выводы.** Ожирение у детей с бронхиальной астмой является конституционально-экзогенным, характеризуется высокой распространенностью и более тяжелым течением.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ожирение, масса тела.

Для цитирования: Алимova И.Л., Ячейкина Н.А. Клинические особенности ожирения у детей с бронхиальной астмой. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62:(5): 37–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-37-42

The aim of the study was to identify the clinical features of obesity in children with bronchial asthma.

Materials and methods: 484 children aged 7–14 years were investigated, the main group consisted of 237 patients with asthma, the comparison group consisted of 247 children of the same age who do not have asthma. The analysis of development history, physical exam, measuring height and body mass index, in the identification of obesity — assess hereditary loading, nutritional status and physical activity, hormonal status examination, inspection of the endocrinologist, neurologist, genetics were made.

Results: obesity was more common ($p=0.019$) in children with bronchial asthma (18.9 per cent) than in the comparison group (11.3 per cent). More severe forms of obesity III, IV degree were more often diagnosed in children with bronchial asthma (31.1 per cent) than in the comparison group (10.7 per cent) ($p=0.047$). The influence of various factors (patient age, gender, severity of asthma, intake of inhaled corticosteroids) on the formation of obesity in children of the main group has not been proven. In the dynamics of the disease indicators of body mass index in patients with bronchial asthma did not differ significantly in comparison with the original data, however, there was an increase in the number of patients with severe forms of obesity III, IV degree. When assessing the nature of nutrition and physical activity in patients with bronchial asthma and obesity, an imbalance between the intake of energy and its consumption is revealed. **Conclusion:** obesity in children with bronchial asthma is constitutionally exogenous, characterized by high prevalence and more severe course.

Key words: children, bronchial asthma, obesity, body weight.

For citation: Alimova I.L., Yacheykina N.A. Clinical features of obesity in children with bronchial asthma. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62:(5): 37–42 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-37-42

Ожирение является одной из важных медико-социальных проблем современного общества, что определяется в первую очередь ростом заболеваемости. Практически во всех странах мира отмечается увеличение числа детей и подростков, страдаю-

щих избыточной массой тела и ожирением, при этом в Российской Федерации эпидемиологическая ситуация сопоставима с таковой в других европейских странах [1]. По оценке ВОЗ, в 2013 г. избыточную массу тела и ожирение имели более 42 млн детей в возрасте до 5 лет [2]. По данным отечественных исследователей, распространенность избыточной массы тела у детей и подростков в разных регионах России колеблется от 11,5 до 28,9%, а ожирения — от 2,2 до 9,1% [3, 4].

В последние годы проведены исследования, результаты которых показывают, что увеличение массы тела сопровождается повышением риска развития бронхиальной астмы [5–8]. Сохраняющийся интерес

© Алимova И.Л., Ячейкина Н.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Алимova Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0003-3230-1337

Ячейкина Наталья Александровна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-3531-999X
214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

к данной проблеме объясняется выделением в последние годы фенотипов бронхиальной астмы, среди которых бронхиальная астма и ожирение — наиболее частый вариант. Установлено, что астма у больных ожирением характеризуется более тяжелым течением, снижением контроля над заболеванием, поэтому своевременные диагностика, профилактика и коррекция факторов риска ожирения имеют важное значение в клинической практике [5, 7, 9].

Цель исследования: выявить клинические особенности ожирения у детей с бронхиальной астмой.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено обследование 484 детей в возрасте 7–14 лет. Основную группу составили 237 пациентов, больных бронхиальной астмой: 109 в возрасте от 7 до 10 лет, 128 в возрасте от 10 до 14 лет, 167 мальчиков и 70 девочек. У 124 пациентов отмечалась легкая степень тяжести бронхиальной астмы и у 113 — среднетяжелая. Диагноз и степень тяжести бронхиальной астмы установлены на основании клинико-функциональных критериев, изложенных в согласительных национальных и международных программах [10–12]. Группу сравнения составили 247 детей в возрасте 7–14 лет, не имеющих бронхиальной астмы и тяжелой сопутствующей патологии: 122 в возрасте от 7 до 10 лет, 125 в возрасте от 10 до 14 лет, 165 мальчиков и 82 девочки.

У всех детей проводился анализ истории развития (форма 112), осмотр, измерение длины и массы тела, при выявлении ожирения — анкетирование с целью оценки наследственной отягощенности, пищевого статуса и физической активности (программа «Оценка питания, редакция 2.0 (2.0.3.8) 2009–2010» [13]), для исключения вторичных форм ожирения — исследование гормонального статуса (тиреотропный гормон, свободный тироксин — T_4 , кортизол), осмотр эндокринолога, невролога, генетика.

Для диагностики ожирения определяли показатель SDS (standard deviation score — стандартное отклонение) индекса массы тела (ИМТ). Избыточная масса тела устанавливалась при SDS ИМТ от +1,0 до +2,0, ожирение — более +2,0 (I степень: SDS ИМТ 2,0–2,5; II степень: SDS ИМТ 2,6–3,0; III степень: SDS ИМТ 3,1–3,9; IV степень: SDS ИМТ $\geq 4,0$) [14, 15]. Для расчета показателя SDS ИМТ использовали программу ВОЗ Antro Plus, 2009 [16].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Анализ данных проводили с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, для оценки значимости различий частот — критерий χ^2 Пирсона (критерий Фишера) с поправкой Йетсена. Статистически значимыми

считались значения критериев, соответствующие $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25; 75]).

Результаты и обсуждение

При индивидуальном анализе ожирение встречалось чаще ($p=0,019$) у детей с бронхиальной астмой — у 45; (18,9%), чем в группе сравнения — у 28 (11,3%), избыточная масса тела диагностировалась с одинаковой частотой — у 18,6 и 19,8%. Похожие результаты были получены и в других исследованиях, хотя частота ожирения у детей с бронхиальной астмой варьировала от 16,9 до 37%, что, вероятнее всего, связано с использованием разных критериев диагностики ожирения [17–20]. При сопоставлении медианы SDS ИМТ у больных бронхиальной астмой (0,56 [–0,51; 1,71]) и группы сравнения статистически значимых различий не выявлено (0,35 [–0,47; 1,28]).

Ожирение I степени диагностировано у 19 (42,2%) больных основной группы, II степени — у 12 (26,7%), III степени — у 12 (26,7%) и IV степени — у 2 (4,4%). При анализе распределения по степени ожирения у детей с бронхиальной астмой и группы сравнения статистически значимых различий не выявлено (рис. 1). Однако более тяжелые формы ожирения III и IV степени чаще диагностировались у детей с бронхиальной астмой (31,1%), чем в группе сравнения (10,7%; $p=0,047$).

При изучении влияния различных факторов (возраст пациентов, пол, степень тяжести бронхиальной астмы, прием ингаляционных глюкокортикостероидов) на формирование ожирения у детей основной группы статистически значимых результатов не получено, однако у мальчиков ожирение диагностировалось почти в 2 раза чаще, чем у девочек (12,2%, против 6,7%; $p=0,06$). Такие же тенденции отмечены и в группе сравнения. Однако ожирение у больных бронхиальной астмой чаще, чем в группе сравнения (11%, против 4,5%; $p=0,012$), регистрировалось в возрасте 7–9 лет (рис. 2).

Следует отметить, что данные литературы, посвященные факторам риска формирования ожирения у больных бронхиальной астмой, неоднозначны и противоречивы. Некоторые из них подтверждают полученные нами результаты [21]. В других исследованиях отмечается, что у девочек пубертатного возраста, больных бронхиальной астмой, чаще встречается избыток массы тела и ожирение, чем у девочек того же возраста без бронхиальной астмы [8, 22–25]. В отдельных работах та же тенденция отмечена у мальчиков, больных бронхиальной астмой [26]. У взрослых пациентов ожирение встречается чаще у женщин с бронхиальной астмой, чем у мужчин [27–29].

В отношении взаимосвязи ожирения и тяжести бронхиальной астмы в одних публикациях отмечают более тяжелое течение основного заболевания на фоне ожирения у детей [17, 30]. Однако в других исследо-

ваниях показано, что ожирение у детей не оказывает отрицательного влияния на тяжесть бронхиальной астмы [31–33]; похожие результаты получены и у взрослых больных с бронхиальной астмой [34–36].

Большинство исследований у детей также не доказывают влияние получаемой базисной терапии на темпы прибавки массы тела [33, 37, 38]. Однако при исследовании у взрослых больных выявлено, что пациенты, находящиеся на базисном лечении ингаляционными глюкокортикостероидами, более склонны к ожирению, о чем свидетельствует большая величина ИМТ [39].

В нашем исследовании при анализе антропометрических данных в динамике заболевания показатели ИМТ и SDS ИМТ у больных бронхиальной астмой статистически значимо не различались в сравнении с исходными данными (рис. 3). Структура распространенности патологических отклонений массы тела у больных основной группы на протяжении заболевания также статистически значимо не изменилась, в то же время через 5 лет от начала заболевания уменьшилось ($p=0,011$) количество пациентов с нормальными показателями ИМТ (рис. 4). Заслуживает внимания также факт увеличения количества пациентов с тяжелыми формами ожирения III и IV степени среди больных бронхиальной астмой в динамике заболевания и уменьшение количества детей с начальной I степенью данного метаболического расстройства (рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют о наличии ожирения у пациентов до развития бронхиальной астмы, что совпадает с результатами других ис-

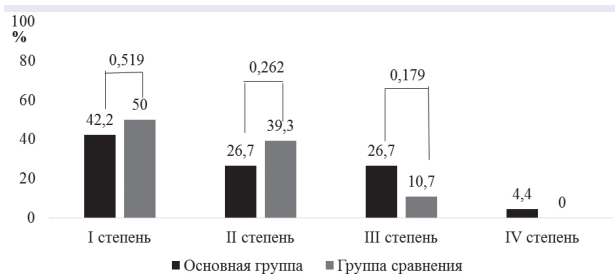


Рис. 1. Частота встречаемости различной степени ожирения у обследованных детей.

Fig. 1. The frequency of different degrees of obesity in examined children.

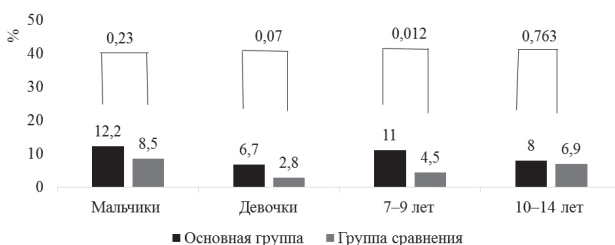


Рис. 2. Частота встречаемости ожирения в зависимости от пола и возраста у обследованных детей и подростков.

Fig. 2. The incidence of obesity according to gender and age among the examined children and adolescents.

следований. Так, у взрослых пациентов ожирение в большинстве случаев предшествовало развитию бронхиальной астмы, а дети с бронхиальной астмой в периоде новорожденности и до 3 лет уже имели более высокие показатели массы тела, чем здоровые сверстники [22, 40].

Ожирение — многофакторная, гетерогенная группа заболеваний. Наиболее частой формой является простое (конституционально-экзогенное) ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности [15]. В нашем исследовании у детей с ожирением были исключены вторичные формы данного заболевания. Не было выявлено клинических признаков эндокринологических, неврологических, генетических заболеваний, что подтвердили осмотры специалистов (невролога, эндокринолога, генетика). Показатели гормонального статуса (тиреотропный гормон, свободный T_4 , кортизол) соответствовали диапазону нормы. Сопутствующую медикаментозную терапию пациенты не получали.

У 80% детей и подростков основной группы с ожирением установлен факт наследственной отягощенности по ожирению. Подобные данные были получены в другом исследовании, где у детей с бронхиальной астмой и ожирением наследственная отягощенность по ожирению составила 84,7% [41].

При оценке характера питания и физической активности у больных бронхиальной астмой и ожи-

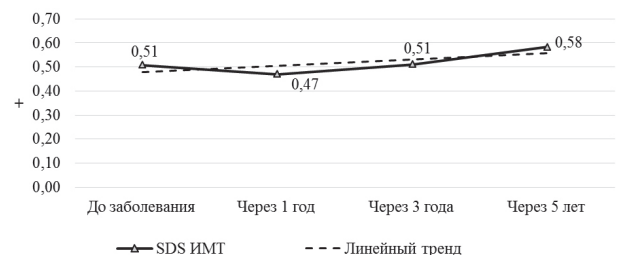


Рис. 3. Значения SDS ИМТ и линейный тренд SDS ИМТ в динамике заболевания у детей с бронхиальной астмой.

Fig. 3. The values of SDS BMI and linear trend for BMI SDS in the dynamics of the disease in children with bronchial asthma.

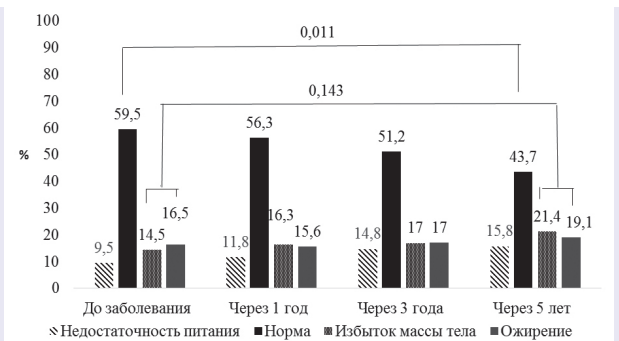


Рис. 4. Частота встречаемости патологических отклонений массы тела у больных основной группы в динамике заболевания.

Fig. 4. The incidence of pathological deviations in body weight in the patients of the main group in the dynamics of the disease.

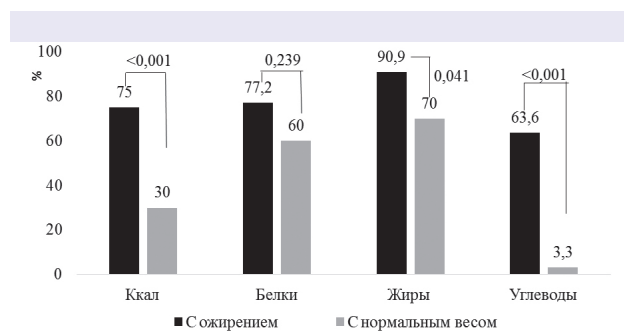


Рис. 5. Частота встречаемости различной степени ожирения у больных основной группы в динамике заболевания.

Fig. 5. The frequency of different degrees of obesity in patients of the main group in the dynamics of the disease.

рением выявлен дисбаланс между поступлением энергии и ее расходом. Так, у 33 (75%) пациентов энергетическая ценность питания превышала индивидуальную потребность в энергии, у 40 (90,9%) выявлено количественное превышение в питании жиров, у 34 (77,2%) — белка и у 28 (63,6%) — углеводов (рис. 6). При этом у более половины детей (54,5%) питание было гиперкалорийным за счет избытка жиров и легкоусвояемых углеводов. Преобладание жирового компонента было связано с употреблением колбасы, сосисок, сарделек, молочных продуктов; избыток углеводов — за счет преобладания рафинированных продуктов (белый хлеб, печенье, булочки, сахар, карамель). При этом овощи (15,9%) и фрукты (34,1%) редко включались в рацион питания детей.

Большинство детей с бронхиальной астмой, имеющие ожирение, ведут малоподвижный образ жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения и Российских рекомендаций, детям физическую активность от умеренной до высокой степени интенсивности необходимо выполнять не менее 60 мин в день, а малоподвижные занятия не должны продолжаться непрерывно более 2 ч [2, 42]. Однако у детей с бронхиальной астмой и ожирением малоподвижные занятия в среднем занимают 4,25 часа [3–5,25] ч. Только у 14 (32%) из них физическую активность можно отнести к умеренной и у 1 (2%) — к высокой интенсивности. В школе 10 (22,7%) детей занимаются физической культурой в основной медицинской группе, 28 (63,6%) — в подготовительной, 6 (13,6%) —

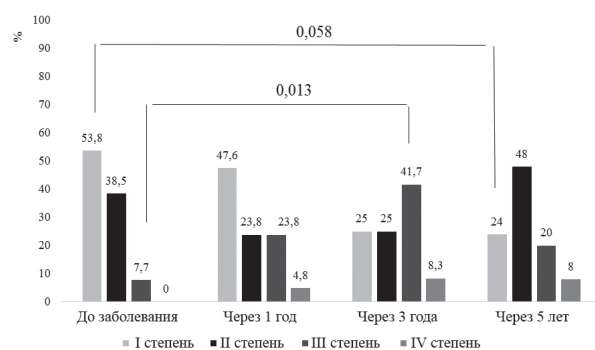


Рис. 6. Частота встречаемости избыточного характера питания у детей с бронхиальной астмой.

Fig. 6. The incidence of excessive nutrition in children with bronchial asthma.

в специальной, при этом 14 (31,8%) детей дополнительно занимаются любительским спортом (плавание, легкая атлетика, танцы, футбол).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности конституционально-экзогенного ожирения у детей с бронхиальной астмой. Ведущее значение в профилактике и лечении данного заболевания должны иметь полноценное информирование и обучение пациентов и их родителей принципам рационального питания и адекватной физической нагрузки, а также индивидуальное консультирование с медицинским контролем антропометрических показателей.

Выводы

Частота встречаемости ожирения у детей 7–14 лет с бронхиальной астмой выше (18,9%), чем в группе сравнения (11,3%), что наиболее характерно для пациентов младшего школьного возраста.

Тяжелые формы ожирения III и IV степени чаще диагностируются у детей с бронхиальной астмой (31,1%), чем в группе сравнения (10,7%), и количество таких пациентов увеличивается в динамике заболевания.

Ожирение у детей с бронхиальной астмой является конституционально-экзогенным и предшествует формированию основного заболевания.

Питание у детей с бронхиальной астмой и ожирением является нерациональным и несбалансированным, а образ жизни — малоподвижным.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. Вopr дет диетол 2014; 3 (12): 36–45. [Gurova M.M. Epidemiology of obesity in children at the present stage. Vopr det dietol 2014; 3 (12): 36–45. (in Russ)]
2. WHO Factsheet Updated 2016. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/en>
3. Конь И.Я., Волкова Л.Ю., Коростелева М.М., Шилина Н.М., Алешина И.В., Тоболева М.А. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации. Вopr дет диетол 2011; 4 (9): 5–8. [Kon' I.Ja., Volkova L.Yu., Korosteleva M.M., Shilina N.M., Aleshina I.V., Toboleva M.A. The prevalence of obesity in children of preschool and school-age in the Russian Federation. Vopr det dietol 2011; 4 (9): 5–8. (in Russ)]
4. Тутельян В.А., Батулин А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2014; 5 (93): 28–31. [Tutel'jan V.A., Baturin A.K., Kon' I.Ja., Martinchik A.N., Uglicikh A.K., Korosteleva M.M. et al. Prevalence of obesity and excessive body mass among the pediatric population of the Russian Federation: multicenter study. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2014; 5 (93): 28–31. (in Russ)]

- Uglickih A.K., Korosteleva M.M. et al. The prevalence of obesity and overweight among children population of the Russian Federation: a multicentre study. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* 2014; 5 (93): 28–31. (in Russ)]
5. Яшина Л.А., Ишук С.Г. Бронхиальная астма у больных ожирением — особый фенотип заболевания. *Астма та алергія* 2011; 4: 46–49. [Jashina L.A., Ishhuk S.G. Asthma in obese patients is a special phenotype of the disease. *Astma ta alergija* 2011; 4: 46–49.]
 6. Ненартович И.А., Жерносок В.Ф. Бронхиальная астма и ожирение. *Иммунопатол, аллергол, инфектол* 2014; 1: 27–32. [Nenartovich I.A. Zhernosok V.F. Bronchial asthma and obesity. *Immunopatol, allergol, infektol* 2014; 1: 27–32. (in Russ)]
 7. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Наумова О.С. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение. *Астма и аллергия* 2015; 1: 3–6. [Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A., Naumova O.S. Phenotype of asthma with obesity: clinical features, diagnosis, treatment. *Astma i allergija* 2015; 1: 3–6. (in Russ)]
 8. Печкуров Д.В., Воронина Е.Н., Порецкова Г.Ю. Особенности физического развития, пищевого поведения и качества жизни детей с бронхиальной астмой. *Практическая медицина* 2013; 6 (75): 122–126. [Pechkurov D.V., Voronina E.N., Poreckova G.Yu. Features of physical development, eating behaviors and quality of life of children with bronchial asthma. *Prakticheskaja meditsina* 2013; 6 (75): 122–126. (in Russ)]
 9. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф., Лусс Л.В., Шартанова Н.В. Бронхиальная астма и ожирение. Все начинается с детства. *Доктор.Ру* 2016; 6 (123): 12–17. [Surovenko T.N., Glushkova E.F., Luss L.V., Shartanova N.V. Bronchial asthma and obesity. It all starts from childhood. *Doktor.Ru* 2016; 6 (123): 12–17. (in Russ)]
 10. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. Москва: Оригинал-макет, 2012; 184. [The national program «Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prevention» A.G. Chuchalin (ed.). Moscow: Original-maket, 2012; 184. (in Russ)]
 11. The Global Initiative for Asthma (GINA) Program. <http://www.ginasthma.org>
 12. Карманное руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы (у взрослых и детей старше 5 лет). Карманное руководство для специалистов здравоохранения (пересмотр 2016 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. Москва: Российское респираторное общество, 2016; 36. [Pocket guide to treatment and prevention of bronchial asthma (in adults and children older than 5 years). Pocket guide for health professionals (review 2016). Transl. from English. A.S. Belevskiy (ed.). Moscow: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2016; 36. (in Russ)]
 13. Оценка питания. Конфигурация для «IC: Предприятия 8.2». <http://www.lcp.ru/solutions/> [Evaluation of nutrition; <http://www.lcp.ru/solutions/> (in Russ)]
 14. Алимова И.Л. Перспективы применения в педиатрической практике Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечения ожирения у детей и подростков». *Рос вестн перинатол и пед* 2015; 60 (1): 66–70. [Alimova I.L. Prospects for using the Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents in pediatric practice. *Ros vestn perinatol i ped* 2015; 60 (1): 66–70. (in Russ)]
 15. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М: ПРАКТИКА 2014; 442. [Federal clinical recommendations (protocols) for the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: PRAKTIKA 2014; 442. (in Russ)]
 16. WHO Reference 2007. WHO growth reference data for children and adolescents, 5–19 years. <http://www.who.int/growthref/en>
 17. Уразова С.Н. Современные подходы к реабилитации детей с бронхиальной астмой и ожирением. *Медицина Кыргызстана* 2010; 1 (1): 24–27. [Urazova S.N. Modern approaches to the rehabilitation of children with bronchial asthma and obesity. *Medsina Kyrgyzstana* 2010; 1 (1): 24–27. (in Russ)]
 18. Лысогоора В.А., Гервасиева В.Б. Ожирение и аллергические заболевания у детей, проживающих в городе Ставрополе. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2013; 1 (8): 6–9. [Lysogora V.A., Gervazieva V.B. Obesity and allergic diseases in children living in the Stavropol. *Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2013; 1 (8): 6–9. (in Russ)]
 19. Jay M., Wijetunga A., Stepney C., Danica K., Chua M., Bruzese J.-M. The Relationship between Asthma and Obesity in Urban Early Adolescents. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2012; 25 (3): 159–167.
 20. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., Lamb M.M., Flegal K.M. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. *JAMA* 2010; 3: 242–249. DOI 10.1001./jama.2009.2012
 21. Ahmadizar F., Vijverberg S.J., Arets H.G., de Boer A., Lang J.E., Kattan M., Palmer C.N., Mukhopadhyay S., Turner S., Maitland-van der Zee A.H. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2016; 48: (4):1063–1073. DOI: 10.1183/13993003.00766-2016.
 22. Трунцова Е.С. Динамика роста и физического развития детей с бронхиальной астмой. Современные проблемы науки и образования 2016; 4: 25. [Truncova E.S. The dynamics of growth and physical development of children with bronchial asthma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; 4: 25. (in Russ)]
 23. Willeboordse M, van den Bersselaar D.L., van de Kant K.D., Muris J.W., van Schayck O.C., Dompeling E. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in Dutch children: a survey study. *PLoS One* 2013; 8(10): e77574. DOI: 10.1371/journal.pone.0077574.
 24. Ostrowska-Nawarycz L., Wroński W., Baszczyk J., Buczyko K., Nawarycz T. Bronchial asthma prevalence in children and youth with overweight. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 119 (20): 505–508.
 25. Lu K.D., Billimek J., Bar-Yoseph R., Radom-Aizik S., Cooper D.M., Anton-Culver H. Sex Differences in the Relationship between Fitness and Obesity on Risk for Asthma in Adolescents. *J Pediatr* 2016; 176: 36–42. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.050.
 26. Alaniz-Flores A., Canseco-Raymundo M. del R., Granados-Gómez A., Becerril-Ángeles M. Association between obesity and asthma severity in children. *Revista Alergia México* 2013; 60 (3): 117–122.
 27. Greenblatt R., Mansour O., Zhao E., Ross M., Himes B.E. Gender-specific determinants of asthma among U.S. adults. *Asthma Research and Practice* 2017; 3: 2. DOI: 10.1186/s40733-017-0030-5.
 28. Koebnick C., Fischer H., Daley M.F., Ferrara A., Horberg M.A., Waitzfelder B., Young D.R., Gould M.K. Interacting effects of obesity, race, ethnicity and sex on the incidence and control of adult-onset asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12: 50. DOI: 10.1186/s13223-016-0155-8.
 29. Wang L., Wang K., Gao X., Paul T.K., Cai J., Wang Y. Sex difference in the association between obesity and asthma in U.S. adults: Findings from a national study. *Respir Med* 2015; 109 (8): 955–962. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.001
 30. Jobim Benedetti F., Lúcia Bosa V., Mariante Giesta J., Bueno Fischer G. Anthropometric indicators of general and central obesity in the prediction of asthma in adolescents; central

- obesity in asthma. *Nutr Hosp* 2015; 32(6): 2540–2548. DOI: 10.3305/nh.2015.32.6.9851
31. Yeh K.H., Skowronski M.E., Coreno A.J., Seitz R.E., Vilalba K.D., Dickey-White H., McFadden E.R. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma. *J Asthma* 2011; 4 (6): 546–552. DOI: 10.3109/02770903.2011.581733
 32. Lucas J.A., Moonie S., Olsen-Wilson K., Hogan M.B. Asthma, allergy, and obesity: Examining the relationship among Nevada children. *J Asthma* 2016; 14: 1–6. DOI: 10.1080/02770903.2016.1244829.
 33. Ahmadiafshar A., Tabbekhha S., Mousavinasab N., Khoshn-evis P. Relation between asthma and body mass index in 6–15 years old children. *Acta Med Iran* 2013; 51 (9): 615–619.
 34. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Влияние ожирения на клинико-функциональные показатели и эффективность противоастматической терапии у больных бронхиальной астмой. *Наука молодых – Eruditio Juvenium* 2013; 4: 79–88. [Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. Impact of obesity on clinical and functional performance and effectiveness of antiasthmatic therapy in patients with bronchial asthma. *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium* 2013; 4: 79–88. (in Russ)]
 35. Boussoffara L., Boudawara N., Touil I., El Fahem N., Sakka M., Knani J. Obesity and the severity of asthma crisis. *Rev Mal Respir* 2014; 31 (7): 616–620. DOI: 10.1016/j.rmr.2013.05.010.
 36. Forte G.C., Grutcki D.M., Menegotto S.M., Pereira R.P., Dalcin Pde T. Prevalence of obesity in asthma and its relations with asthma severity and control. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2013; 59 (6): 594–599. DOI: 10.1016/j.ramb.2013.06.015.
 37. Пак Т.Е. Популяционная оценка эффективности базисной терапии у детей, больных бронхиальной астмой. *Аллергология* 2003; 3: 49–50. [Pak T.E. Population-based assessment of the effectiveness of basic therapy in children with bronchial asthma. *Allergologija* 2003; 3: 49–50. (in Russ)]
 38. Mohor C. The use of linear growth parameters in assessing the effects of inhaled corticotherapy upon the growth rate. *Acta Medica Transilvanica* 2013; 2: 264–266.
 39. Вахламов В.А., Макарова Е.В., Варварина Г.Н. Роль базисной терапии глюкокортикостероидами в формировании метаболических нарушений у больных бронхиальной астмой. *Современные технологии в медицине* 2011; 4: 165–168. [Vahlamov V.A., Makarova E.V., Varvarina G.N. The role of basic therapy with glucocorticosteroids in the formation of metabolic disorders in patients with bronchial asthma. *Sovremennye tehnologii v meditsine* 2011; 4: 165–168. (in Russ)]
 40. Бойков В.А., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. Клинико-функциональные особенности и характеристика контроля бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких при избыточной массе тела. *Бюллетень сибирской медицины* 2015; 14 (4): 5–11. [Bokov V.A., Kobjakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. Clinical and functional features and characteristics of the control of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease with overweight. *Bjulleten' sibirskoj mediciny* 2015; 14 (4): 5–11. (in Russ)]
 41. Волкова О.А. Взаимосвязь факторов риска развития бронхиальной астмы и ожирения в детском возрасте. *Проблемы здоровья и экологии* 2009; 22 (4): 145–149. [Volkova O.A. The relationship of risk factors for development of asthma and obesity in childhood. *Problemy zdorov'ja i jekologii* 2009; 22 (4): 145–149. (in Russ)]
 42. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. Под ред. И.И. Дедова, С.А. Бойцова, М.А. Школьниковой. М: ПРАКТИКА 2015; 136. [Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. I.I. Dedov, S.A. Bojcov, M.A. Shkol'nikova (eds.). Moscow: PRAKTIKA 2015; 136. (in Russ)]

Поступила 14.08.17

Received on 2017.08.14

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.

«Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения.

Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми

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

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

Premature birth as a medical social problem.

Part 3. Methods of premature infants follow-up

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

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University

Совершенствование тактики выхаживания ведет к повышению выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Особенности адаптации недоношенных детей, высокий риск формирования хронической соматической и неврологической патологии требует организации специализированной системы последующего наблюдения с момента рождения ребенка и на протяжении первых лет жизни.

В статье отражены современные представления о российских и зарубежных тактиках раннего вмешательства для недоношенных детей на госпитальном этапе и после выписки из стационара, в домашних условиях. В настоящее время продолжается изучение эффективности воздействия различных стимулов в неонатальном периоде на улучшение адаптации и отдаленные исходы развития у недоношенных детей. Большое внимание уделяется психологической поддержке родителей с целью формирования устойчивых взаимодействий в паре родитель–ребенок.

Ключевые слова: недоношенные дети, тактика раннего вмешательства, система последующего наблюдения, программа детского здоровья и развития (IHDP), программа взаимодействия с детьми с трудностями обучения (IDEA).

Для цитирования: Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. «Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 43–48. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–43–48

The improvement in newborn intensive care leads to increasing of survival rate in premature infants with very low and extremely low birth weight. Adaptive characteristics of premature infants together with high risk of severe somatic and neurological diseases requires special follow-up system establishment, that could function from the birth and through the first years of life.

In this article there are modern opinions of Russian and foreign managements of early intervention practices for premature infants in neonatal intensive care units, hospital stage and at home after discharge. Now research of effectiveness of different stimulations in neonatal period to improve adaptation process and remote developmental outcomes in premature infants is going on. There is very important to give attention to psychological supervision of parents for creation of strong interactions in parent–baby couple.

Key words: premature infants, early intervention practice, follow-up system, Infant Health Development Program (IHDP), Individuals with Disability Education Act (IDEA).

For citation: Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Premature birth as a medical social problem. Part 3. Methods of premature infants follow-up. . Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 43–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–43–48

Совершенствованию тактики ведения детей, Срожденных до срока, более ста лет. Еще в 1907 г. в Париже был опубликован английский вариант книги «Выхаживание», а в 1946 г. в Великобритании было открыто первое отделение для недоношенных детей. В 1964 г. С. Drillien в своих работах показал высокую частоту неврологических нарушений среди небольшого количества выживших

недоношенных, положив начало спору о целесообразности выхаживания детей, рожденных раньше срока. Пессимисты утверждали, что увеличение числа недоношенных детей приведет к росту инвалидности, оптимисты, напротив, возражали — физиологическое выхаживание поможет снизить частоту повреждения нервной системы при ликвидации гипогликемии, дегидратации, гипоксии и других нарушений [1–4].

При этом ученые всех стран мира сошлись во мнении, что для изучения отдаленных исходов развития детей с низкой массой тела при рождении необходимо длительное наблюдение, анализ компенсаторных возможностей организма и определение способа влияния на эти процессы. Таким образом, была разработана система последующего наблюдения — «follow up», согласно которой в зависимости от возраста определились различные уровни наблюдения и абилитации недоношенного ребенка [5, 6].

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Алямовская Галина Александровна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Формы наблюдения недоношенных детей в различных странах мира

Последние 20 лет в США действует программа раннего вмешательства в виде части С законодательства об образовании индивидумов с нарушениями развития, известная как **IDEA — Individuals with Disability Education Act**. Эта часть разработана как сервисная модель, включающая следующие элементы: индивидуальный план обслуживания/помощи семье, направленный на выявление специфических потребностей и необходимых услуг для ребенка и поддержку участия родителей в вопросах принятия решений; наличие координатора для облегчения взаимодействия между различными сервисными службами; интеграция ребенка и семьи в общество; создание межведомственных советов по координации сервисных служб; изменение плана по достижении ребенком возраста 3 лет; обеспечение обслуживания в условиях среды, где непосредственно находится ребенок [7–9].

Примером организации системы follow-up является Клиника развития Университета Эмори (Атланта, США), где глубоконедоношенные дети получают медицинское сопровождение с момента выписки до 5 лет на основе мультидисциплинарного подхода с оценкой роста, питания и развития, снижения нагрузки на семью [10]. Организация и сроки медицинского сопровождения глубоконедоношенных детей в мировой практике имеют региональные особенности в каждой конкретной стране. Например, в Португалии система педиатрического наблюдения за глубоконедоношенными детьми ограничена возрастом 5 лет, что соответствует началу школьного обучения, в Бельгии рекомендовано наблюдение до 8 лет. В Чехии дети, рожденные с массой до 1500 г, законодательно нуждаются в специализированном наблюдении в течение первого года жизни, в большинстве европейских стран период наблюдения (follow-up) ограничен первыми двумя годами жизни [10].

S. Odom и соавт. описали глобальные практики раннего вмешательства, указав, что международные программы разнообразны, начиная от направленных на детей с физическими недостатками, например детей с детским церебральным параличом (используются в Китае, Индии, Египте), до специализированных, отталкивающихся от определенного диагноза (используются в Эфиопии, Германии, Корее) [11]. Другие страны используют модели, которые обеспечивают социальную защиту и инклюзию (включение) детей группы высокого риска (например, Германия, Португалия, Швеция, Австралия). Две страны, Ямайка и Израиль, имеют программы специфического вмешательства, направленные на улучшение поведения и исходов познавательного развития для новорожденных группы высокого риска, хотя результаты внедрения этих программ в настоящий момент не доложены. По данным Американской ассоциации врачей, занимаю-

щихся проблемами развития, работа служб последующего наблюдения позволила сохранить социальное качество жизни у 75% детей, рожденных с массой тела менее 1000 г [10–14].

Таким образом, в большинстве стран наблюдение осуществляется на базе перинатальных центров, а реабилитация — на базе специализированных центров, при необходимости, в случае формирования стойкой патологии.

В нашей стране в последние два десятилетия также проводится большая работа по внедрению технологий раннего вмешательства для абилитации недоношенных детей. Исторически в России недоношенные дети из отделений реанимации поступали в отделения патологии новорожденных. По мере стабилизации показателей дыхания и гемодинамики дети, способные удерживать тепло и самостоятельно сосать, по достижении массы тела 2000 г и более выписывались домой, а дети, у которых сохранялась выраженная неврологическая симптоматика, переводились в неврологические отделения педиатрических стационаров. Чтобы проследить дальнейшее развитие этого необычного контингента детей, при отделениях патологии новорожденных были открыты кабинеты «катамнеза». Сегодня в Российской Федерации, как и во всем мире, существует система специализированных центров, имеющих в своем составе родильное и реанимационное отделения (1-й этап), отделения патологии новорожденных (2-й этап) и последующего катамнестического наблюдения (3-й этап).

Однако Россия обладает очень большой территорией. В зависимости от плотности населения и оснащения медицинской помощью в различных регионах страны при поддержке правительства (Указ президента РФ N 761 от 01.06.2012 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012 — 2017 гг.») открывается все большее количество перинатальных центров. Так, в последние годы активно оказывается помощь детям, рожденным ранее срока, в городах автономного Ханты-Мансийского округа Югра (Ханты-Мансийск, Нижневартовск, Сургут), в Пермском крае (детские больницы в городах Пермь, Соликамск, Березники, Чайковский; Коми-Пермяцкая окружная больница, Чусовская больница им. В.Г. Любимова, Кунгурская ЦГБ). В центральных областях России успешно функционируют Центры наблюдения недоношенных детей в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Костроме, Ярославле и т.д. [13–16]. В результате исследовательской работы подобных центров в нашей стране сформировался подход к недоношенности как к состоянию с длительным периодом наблюдения и медицинского сопровождения детей.

Эффективность программы раннего вмешательства на госпитальном этапе оказания медицинской помощи недоношенным детям

Совершенствование качества реанимационной помощи способствует повышению выживаемости

глубоконедоношенных детей [17]. Внедрение современных акушерских и неонатальных стратегий (применение стероидов в антенатальном периоде с целью улучшения адаптации легких плода к родам, использование экзогенного сурфактанта с первых минут жизни ребенка в сочетании с подбором оптимальных режимов респираторной поддержки, внедрение метода СРАР — Continuous Positive Airways Pressure, вытеснение пролонгированной интубации и механической вентиляции), оптимизация условий выхаживания и вскармливания привели к значительному снижению частоты тяжелого поражения жизненно важных органов и ЦНС. Кроме этого, проводится стимуляция развития недоношенных детей, особенно в случае длительной госпитализации до момента созревания и возможности выписаться домой [18, 19].

В настоящее время вмешательство **на госпитальном этапе** совершенствуется по трем основным направлениям: 1) пропагандируется модификация ухода с целью снижения стресса для ребенка — ликвидация шума, яркого света, воздушные фильтры, тепловой режим, ограничение манипуляций и прикосновений медицинского персонала; 2) используются дополнительные развивающие стимулы как в единственном виде, так и в комбинации; 3) проводится работа по снижению уровня стресса у родителей.

Несмотря на то что в настоящее время эти рекомендации широко внедрены, положительный эффект от их применения до конца не определен и остается спорным. Так, A. Symington и J. Pinelli, проанализировав 36 исследований в систематическом обзоре, изучили четыре типа различных вмешательств: положение тела (поза) пациента, ограничение и модификация внешних стимулов, индивидуальное развивающее вмешательство. Оценивали прибавку в массе, продолжительность госпитализации, длительность периода механической вентиляции [20–23].

Исследования, посвященные преимуществу пренаторной позы, свободного пеленания, положения «гнезда», показали, что нет убедительных доказательств того, что эти приемы способствуют снижению сроков госпитализации или приводят к улучшению прибавки массы тела. Кроме того, одно исследование показало, что классическое пеленание привело к более зрелым реакциям при стандартной оценке поведения [24]. Исследования внешних стимулов включали вестибулярные, слуховые, тактильные как по отдельности, так и в комбинации. Получилось, что тактильная стимуляция способствует лучшему росту и снижает продолжительность госпитализации. Модификация всех четырех видов стимуляции находилась в прямой связи с более быстрым переводом на кормление из соски, что также сокращало сроки госпитализации.

В другом исследовании анализировали эффективность массажа у недоношенных детей (нежные медленные поглаживания различных частей тела ребенка). Предполагалось, что дети, получавшие массаж,

должны были бы лучше прибавлять в массе, быстрее адаптироваться, демонстрировать высокие результаты по шкале Бразелтона (оценка привычек, колебания состояния, прирост навыков развития, моторной зрелости). Однако авторы сделали вывод, что описанные данные литературы обеспечивали лишь некоторую поддержку скромному клиническому эффекту прибавки в массе тела и изменению сроков госпитализации, в то время как очевидная эффективность массажа очень низкая [23]. Таким образом, авторы подняли вопрос относительно клинической эффективности статистически не значимых вмешательств. Кроме того, была определена высокая стоимость услуг персонала, который осуществлял все эти вмешательства.

A. Conde-Agudelo и соавт. провели анализ 14, а G. Anderson — 11 рандомизированных исследований с использованием «метода кенгуру» (контакт «кожа к коже» во время кормления) и оценили эффект относительно смертности и заболеваемости [24–30]. Показано, что «метод кенгуру» снижает риск инфекционных осложнений к 41-й недели гестации, а также риск тяжелых заболеваний и инфекций нижних дыхательных путей к 6 мес жизни ребенка. Кроме того, была выявлена прямая связь с сохранением грудного вскармливания и удовлетворенностью матери условиями выхаживания. Однако метод не оказывал влияния на частоту гипотермии и гипертермии, заболеваний желудочно-кишечного тракта, психомоторное развитие, сроки госпитализации и выживаемость [26]. В других исследованиях R. Feldman и соавт. отмечали более низкий уровень материнской депрессии, улучшение взаимодействия в паре мать — ребенок как к моменту выписки, так и через 6 мес, более высокие результаты оценки по шкале HOME (стандартизованные исследования, показывающие насколько хорошо приспособлена среда дома для развития ребенка) к 3 мес жизни, а по шкале Бейли — к 6 мес жизни детей по сравнению с группой контроля [31].

В противоположность этому R. Miles и соавт. показали, что не существует разницы при оценке большого количества параметров: поведения, восприимчивости к боли и стрессу, познавательного развития и эмоционального фона [29]. Кроме того, не обнаружилось разницы по психическому здоровью и уровню родительского стресса. Таким образом, в настоящее время, несмотря на популярность метода в отделениях интенсивной терапии, не существует доказательной базы для подтверждения положительного эффекта контакта «кожа к коже» для недоношенных детей. Исследования обнаружили довольно ограниченный репертуар независимых навыков саморегуляции высшей нервной деятельности у недоношенных детей. Принимая за аксиому утверждение, что недоношенный ребенок способен взаимодействовать с человеком, ухаживающим за ним, были предприняты попытки вызывать желаемые реакции младенца. Высказано предположение о необходимости создания развивающих индивидуальных

программ — моделирования действий ухаживающего персонала в зависимости от поведения ребенка [31].

При проведении метаанализа с оценкой эффективности развивающих индивидуальных программ статистически значимого снижения частоты внутрижелудочковых кровоизлияний, сроков функционирования фетальных коммуникативных сердечно-сосудистой системы, некротизирующего энтероколита или ретинопатии не выявлено. Единственным доказанным положительным эффектом было значительное снижение периода потребности в дополнительной оксигенации. Однако в отношении других заболеваний бронхолегочной системы (пневмоторакс, легочная интерстициальная эмфизема), а также физического развития результаты варьировали от исследования к исследованию. Не выявлено статистически значимых различий по длительности нахождения в стационаре детей различного гестационного возраста [28–31].

Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что предположение о положительном эффекте модификации окружающей среды в зависимости от индивидуальных поведенческих реакций ребенка не имеет подтверждения. Кроме того, требуется оценка экономической составляющей выхаживания в обычных отделениях интенсивной терапии и работы по вышеуказанной программе, требующей специального обучения персонала.

Родительский стресс и борьба с ним

В настоящее время некоторые авторы больше внимания уделяют не детям, а родителям, рассматривая программы, позволяющие снизить уровень родительского стресса в связи с рождением недоношенного ребенка. Так, J. Bieg и соавт. провели специальные тренинги для родителей случайно выбранных недоношенных детей с массой тела при рождении менее 2000 г за 7 дней до выписки и позднее. Оценка проводилась с подсчетом индекса родительского стресса (родительский и детский модули) — сначала в зависимости от индивидуальных характеристик ребенка, затем — уровень стресса, связанный с осуществлением родительской роли. В возрасте ребенка 6 и 12 месяцев родители, прошедшие специальные тренинги (и матери, и отцы), имели меньший уровень стресса как в родительском, так и в детском модуле. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, влияние потенциального положительного эффекта снижения степени родительского стресса на развитие ребенка пока еще требует дальнейшего изучения [26]. Несмотря на отсутствие проспективных доказательств положительного эффекта, тактика раннего вмешательства широко применяется в отделениях интенсивной терапии.

Таким образом, успехи современной неонатологии привели к тому, что доля детей, родившихся недоношенными, становится больше, в то же время для них требуются особые условия выхаживания, лечения, диспансерного наблюдения в течение дли-

тельного времени. Дети, родившиеся раньше срока, нуждаются в особом внимании в течение всей жизни, поскольку у них длительно сохраняются проблемы, которые могут приводить к развитию хронических заболеваний и инвалидности [22–27].

Эффективность программы раннего вмешательства в развитие недоношенных детей после выписки из стационара

Оценка эффективности раннего вмешательства в развитие недоношенных детей неоднозначна. Большинство детей не имеют установленных диагнозов тяжелого повреждения головного мозга, которое могло бы быть причиной нарушений развития к моменту выписки из стационара 2-го этапа.

Анализ литературы показывает, что многие аспекты физиологии и формирования патологических процессов в свете исходов психомоторного развития хорошо изучены, и эти данные активно используются в медицинской практике. Благодаря методам нейровизуализации проведены исследования, выявляющие аномалии развития, повреждения белого и серого вещества у недоношенного ребенка, что позволяет прогнозировать развитие.

Многолетние исследования показывают, что большинство недоношенных детей, имеющих проблемы со здоровьем в периоде новорожденности, будут развиваться нормально, однако заранее невозможно предсказать, каким будет исход развития. При выписке из перинатального центра нельзя точно знать, будут ли у детей проблемы с ростом, походкой, способностью разговаривать или обучением.

Исследования показали, что уровень психомоторного развития у детей с массой при рождении более 2000 г в группе раннего вмешательства был на 13 пунктов выше по сравнению с контрольной группой детей с такой же массой при рождении; у детей с массой при рождении менее 2000 г разница составила примерно 7 пунктов. Дальнейший анализ показал, что разница по баллам была у всех детей с массой при рождении менее 2000 г в группе раннего вмешательства, включая детей с экстремально низкой массой. Кроме того, хотя хороший результат демонстрировали все дети, преимущества были у тех, чьи матери хотя бы какое-то время учились в колледже [21].

Даже дети из неблагополучных семей имели к 3 годам оценку познавательного развития выше, чем дети группы контроля. Тестирование в более старшем возрасте показало, что в группе детей с массой при рождении более 2000 г разница в показателях познавательного развития сохраняется на протяжении длительного срока, составляя примерно 4 пункта. Лучший балл по шкале познавательного развития был взаимосвязан с успехами в обучении детей из группы раннего вмешательства. Более высокий балл IQ в возрасте 3 лет у детей с массой при рождении менее 2000 г из группы раннего вмешательства в дальнейшем не сохранился,

а к 8 годам количество детей, нуждающихся специальной программе обучения или большом количестве повторений пройденного, было примерно одинаковым в группе раннего вмешательства и в группе контроля.

Ранняя оценка нарушений поведения проводилась на основании жалоб матерей. Как и в случае с познавательным развитием, поведение в возрасте 3 лет было лучше в группе раннего вмешательства, независимо от массы при рождении. Хотя, по описанию матерей, в дальнейшем разницы в поведении между группами не было. Среди детей с массой при рождении более 2000г в группе раннего вмешательства риск нарушений поведения был ниже [27].

Аналогичные данные демонстрируют и два крупных исследования, проведенных у недоношенных детей после выписки из стационара: Avon — проект для недоношенных детей (APIP) и Программа детского здоровья и развития (IHDP).

APIP — рандомизированное контролируемое исследование оценки эффективности тактики раннего вмешательства в стимулировании развития ребенка, а также выделении этого эффекта из общих мероприятий, направленных на поддержку семьи. После нивелирования влияния социально-экономических факторов получилось, что исследуемые группы (группа раннего вмешательства и группа поддержки семьи) имели более высокую оценку познавательного развития в сравнении с группой контроля. Однако эти результаты по уровню познавательного развития изменились к 5 годам: группа раннего вмешательства демонстрировала низкий балл по шкале познавательных навыков по сравнению с оценкой в возрасте 2 лет. Анализ в подгруппах в зависимости от массы при рождении выявил, что эта разница была статистически значимой для детей с массой более 1251 г. Авторы объясняют этот результат недостаточным количеством благоприятных исходов, связанных с недооценкой из-за отклонения от хода исследования. В действительности в контрольной группе недоношенных детей было большее количество семей с высоким социально-экономическим статусом (по сравнению с группой раннего вмешательства), которые продолжали последующее наблюдение, таким образом обеспечивая большее количество материала (в том числе по благоприятным исходам развития) для исследователей [29].

IHDP — рандомизированное мультицентровое исследование, включающее разнообразные когорты недоношенных детей с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г). Все участники исследования vychаживались по стандарту для новорожденных группы высокого риска с последующим наблюдением. Исследователей интересовали исходы познавательного развития и поведения детей в 3 года, 5, 8 и 18 лет. При тестировании в основные сроки специалисты не знали предыдущих результатов.

Родители детей, включенных в программу раннего вмешательства IDEA (Individuals with Disability Education Act), отмечали некоторые улучшения моторных функций и существенное улучшение речевой функции. Однако обзорные научные исследования справедливо поднимают вопросы относительно того, действительно ли эти улучшения являются следствием программы или причина в непосредственном созревании ребенка [30, 31].

Таким образом, несмотря на то что в литературе описаны многочисленные противоречивые наблюдения в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов познавательного развития у недоношенных детей, в настоящее время не существует четких рекомендаций касательно интенсивности и длительности вмешательства, открытым остается вопрос относительно экономической эффективности данных методик. Так, например, неясно, действительно ли дополнительная нагрузка на медицинских сестер и врачей в виде развивающей терапии улучшит исходы развития недоношенных детей. Исследования требуют расширенного тестирования поведения и ведения документации для поддержки развивающих методик, что в условиях сдержанного финансирования может негативно сказываться на работе медицинского персонала.

Оценка эффективности вмешательства в периоде раннего детства (после выписки) в большей степени направлена на изучение развития поведения и интеллекта. Есть мнение, что программа вмешательства должна проводиться в больнице, далее после выписки и по достижении ребенком школьного возраста. Такой путь может быть более эффективным для снижения рисков нарушения психомоторного развития.

Обзор данных литературы показывает, что программы оценки должны включать стандартизованные измерения глобальных способностей детей (т.е. интеграции в общество/социализации и школьных достижений) в большей степени, чем специфические тесты для выявления нарушений развития. Необходимо учитывать качество вмешательства, эффективность стоимости различных внутрибольничных и внебольничных (после выписки) протоколов, оценку квази-экспериментальных сравнений существующих методик. Сказанное поможет определить лучшую тактику в отношении этой чувствительной категории детей.

Таким образом, изучение соматических и неврологических исходов развития недоношенных детей с целью оптимизации оказания специализированной помощи в различные возрастные периоды является актуальной научно-практической задачей современной педиатрии. Многолетний клинический опыт наблюдения за развитием недоношенных детей, подкрепленный мировыми научными данными, говорит в пользу создания доказательно-обоснованной программы сопровождения этих детей в рамках междисциплинарного подхода.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Robertson A.F. Reflections on errors in neonatology: I. The «Hands-Off» years, 1920 to 1950. *J Perinatol* 2003; 23 (1): 48–55.
2. Silverman W.A., Fertig J.W., Berger A.P. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958; 22 (5): 876–886.
3. Drillien C.M. The Growth and Development of the Prematurely Born Infant. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1964; 94.
4. Lucey J., Ferriero M., Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinaemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* 1968; 41 (6): 1047–1054.
5. Reynolds E.O. Effect of alterations in mechanical ventilator settings on pulmonary gas exchange in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1971; 46 (246): 152–159.
6. Gregory G.A., Kitterman J.A., Phibbs R.H., Tooley W.H., Hamilton W.K. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284 (24): 1333–1340.
7. Anderson P.J., Doyle L.W. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2000; 30 (4): 227–232.
8. Duvanel C.B., Fawer C.L., Cotting J., Hohlfeld P., Matthi J.M. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134 (4): 492–498.
9. Cooke R.W. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91 (1): 17–20. DOI: 10.1136/adc.2005.077438
10. Сафина А.И., Лутфулин И.Я., Рыбкина Н.Л. Последующее наблюдение недоношенных в Клинике развития Университета Эмори (США). Вестник современной клинической медицины 2013; 1: 86–90. [Saphina A.I., Luftulin I.Ya., Rybikina N.L. Follow-up for premature infants in Clinic of Development of Amori's University. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny* 2013; 1: 86–90. (in Russ)]
11. Odom S.L., Hanson M.J., Blackman J.A., Kaul S. (eds). *Early Intervention Practices Around the World*. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing Co., Inc., 2003; 78.
12. Федорова Л.А., Пулин А.М., Цыбулькин Э.К. Проблема качества жизни детей с низкой и экстремально низкой массой тела. 2009; http://www.airspb.ru/biblio_51.shtml [Pheodorova L.A., Pulin A.M., Tsybulkin E.K. The problem of quality of life in children with low and extremely low birth weight. 2009; http://www.airspb.ru/biblio_51.shtml (in Russ)]
13. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59 (1): 40–46. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2014; 59 (1): 40–45. (in Russ)]
14. Курносов Ю.В., Мерзлова Н.Б., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья глубоко недоношенных детей. *Детская больница* 2013; 2: 3–5. [Kurnosov Y.V., Merzlova N.B., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Results of longitudinal supervision of state of very premature infants. *Detskaya bol'nitsa* 2013; 2: 3–5. (in Russ)]
15. Демьянова Т.Г., Пригожин Е.А., Авдеева Т.Г., Григорьянц Л.Я. Состояние здоровья детей на первом году жизни, родившихся с массой тела менее 1500 г. *Детская больница* 2000; 2(16): 9–12. [Demyanova T.G., Prigodgin E.A., Avdeeva T.G., Grigoryantz L.Y. The health status in children with birth weight less than 1500 g in the first year of life. *Detskaya bol'nitsa* 2004; 2(16): 9–12. (in Russ)]
16. Origins of neonatal intensive care in the UK. A Witness Seminar held at the Wellcome Institute for the History of Medicine, London on 27 April 1999. *Wellcome Witnesses to Twentieth Century Medicine* 2001; 9: 56–62.
17. The history of neonatology. Available from: www.neonatology.org/tour/history.html. Accessed. July 2016.
18. Philip A.G. The evolution of neonatology. *Pediatr Res* 2005; 58 (4): 799–815.
19. Silverman W.A. A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine. *Pediatrics* 2004; 113 (2): 394–396.
20. Silverman W.A., Fertig J.W., Berger A.P. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958; 22 (5): 876–886.
21. Nosarti C., Giouroukou E., Micali N., Rifkin L., Morris R.G., Murray R.M. Impaired executive functioning in young adults born very preterm. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13 (4): 571–581. DOI: 10.1017/S1355617707070725
22. Symington A., Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infant. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001814. DOI: 10.1002/14651858.CD001814.pub2
23. Vickers A., Ohlsson A., Lacy J.P., Horsley A. Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD000390.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD000390.pub2
24. Conde-Agudelo A., Diaz-Rossello J.L., Belizan J.M. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD002771. DOI: 10.1002/14651858.CD002771
25. Anderson G.C. Current knowledge about skin-to-skin (kangaroo) care for preterm infants. *J Perinatol* 1991; 11: 216–226.
26. Bier J.B., Ferguson A.E., Morales Y., Liebling J.A., Archer D., Oh W., Vohr B.R. Comparison of skin-to-skin contact with standard contact in low-birth-weight infants who are breast-fed. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1265–1269.
27. Hurst N.M., Valentine C.J., Renfro L., Burns P., Ferlic L. Skin-to-skin holdings in the neonatal intensive care unit influences maternal milk volume. *Perinatol* 1997; 17: 213–217.
28. Rojas M.A., Kaplan M., Quevedo M., Sherwonit E., Foster L., Ehrenkranz R.A., Mayes L. Somatic growth of preterm infants during skin-to-skin care versus traditional holding: a randomized, controlled trial. *Dev Behav Pediatr* 2003; 24: 163–168.
29. Miles R., Cowan F., Glover V., Stevenson f., Modi N. A controlled trial of skin-to-skin contact in extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2006; 82: 447–455.
30. Bergman N., Linley L.L., Fawcus S.R. Randomized controlled trial of skin-to-skin contact from birth versus conventional incubator for physiological stabilization in 1200- to 2199-gram newborns. *BJOG* 2004; 111 (2): 165–167.
31. Feldman R., Eidelman A.I., Sirota L., Weller A. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. *Pediatrics* 2002; 110: 16–26.

Поступила 14.03.17

Received on 2017.03.17

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.

Клинический случай применения дискретного плазмафереза у новорожденного ребенка с ранним неонатальным сепсисом и гемолитической болезнью новорожденных

С.В. Аборин¹, Д.В. Печкуров², Л.И. Захарова², И.В. Катков¹, В.Н. Баринов¹

¹ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Clinical case of using discrete plasmapheresis in infant with early neonatal sepsis and hemolytic disease.

S.V. Aborin¹, D.V. Pechkurov², L.I. Zakharova², I.V. Katkov¹, V.N. Barinov¹

¹State clinical hospital named by V.D. Seredavin.

²Samara State Medical University

В настоящее время в литературе недостаточно данных о применении методов эфферентной гемокоррекции в неонатологической практике. Основной принцип данного метода — удаление плазмы, содержащей эндо- и экзотоксины и другие патологические субстанции, с замещением ее донорской плазмой, коллоидными и кристаллоидными растворами. Терапевтический эффект плазмафереза включает детоксикационный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты за счет удаления токсинов, а также удаления циркулирующих иммунных комплексов, медиаторов воспаления и активированных структур системы комплемента. Дискретный плазмаферез в неонатологической практике может быть использован при любой массе тела пациента. Приведено клиническое наблюдение успешного применения дискретного плазмафереза у доношенного новорожденного ребенка в критическом состоянии. Тяжесть была обусловлена течением раннего неонатального сепсиса с развитием полиорганной недостаточности и сопутствующим резус-конфликтом. После проведения двух сеансов плазмафереза отмечался положительный клинический эффект в виде снижения интоксикации, синдрома системного воспалительного ответа. Снижение уровня билирубина позволило избежать операции заменного переливания крови и сопутствующей ему гемотрансфузионной нагрузки.

Ключевые слова: новорожденный, неонатология, плазмаферез, сепсис, лечение.

Для цитирования: Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И., Катков И.В., Баринов В.Н. Клинический случай применения дискретного плазмафереза у новорожденного ребенка с ранним неонатальным сепсисом и гемолитической болезнью новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 49–54. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–49–54

Currently in the literature there are insufficient data on the use of efferent hemocorrection methods in neonatal practice. The basic principle of this method is the removal of plasma containing endotoxins and exotoxins and other pathological substances, replacing it with donor plasma, colloid and crystalloid solutions. The therapeutic effect of plasmapheresis includes detoxification, anti-inflammatory and immunomodulatory effects by removing toxins and removal of circulating immune complexes, inflammatory mediators, and activated structures of the complement system. Discrete plasmapheresis in neonatal practice may be used in any body mass of the patient. This article describes a clinical case of successful application of discrete plasmapheresis in full-term newborn baby is in critical condition. The severity was due to severe early neonatal sepsis, development of multiple organ failure and accompanying RH-conflict. After two sessions of plasmapheresis was observed a positive clinical effect in reducing intoxication, systemic inflammatory response syndrome. Reducing the level of bilirubin is allowed to avoid the operation replacement blood transfusion.

Key words: newborn, neonatology, plasmapheresis, sepsis, treatment.

For citation: Aborin S.V., Pechkurov D.V., Zakharova L.I., Katkov I.V., Barinov V.N. Clinical case of using discrete plasmapheresis in infant with early neonatal sepsis and hemolytic disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 49–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–49–54

Сепсис является одной из важных проблем современной медицины, так как его распространенность и связанная с заболеванием летальность достаточно велики даже в странах с высоким уровнем развития медицины. Неонатальный сепсис — общинфекционный процесс, обусловленный

попаданием условно-патогенной микрофлоры из локальных очагов в кровяное русло с развитием синдрома системного воспалительного ответа на первичный септический очаг [1, 2]. Указанный синдром — общебиологическая неспецифическая иммуноцитологическая реакция организма как ре-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Аборин Степан Валериевич — врач—анестезиолог—реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, ORCID ID: 0000-0002-9933-2739

Катков Игорь Валериевич — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина

Баринов Виктор Николаевич — к.м.н., зав. отделением эфферентных методов

лечения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина 443095 Самара, ул. Ташкентская, д. 159.

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-5869-2893

Захарова Людмила Игоревна — д.м.н., проф. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

акция на действие повреждающего эндогенного или экзогенного фактора. В случае развития инфекции синдром системного воспалительного ответа возникает в ответ на первичный гнойно-воспалительный очаг. Характерно бурное нарастание продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, неадекватное действие повреждающего фактора, что индуцирует апоптоз и некроз, обуславливая повреждающее действие синдрома системного воспалительного ответа на организм [3]. Частота первичного сепсиса, по данным зарубежных авторов, составляет 1–8 на 1000 живорожденных. В особом внимании нуждаются дети, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), и недоношенные дети, среди которых сепсис встречается в 14% случаев (от 8,6% среди доношенных в ОРИТН и 25% среди недоношенных с гестационным возрастом 28–31 нед). В структуре неонатальной смертности в РФ сепсис как причина смерти в течение нескольких десятилетий занимает 4–5-е место. Показатели летальности от сепсиса также довольно стабильны и составляют 30–40% [4].

Частота острого повреждения почек увеличивается параллельно тяжести течения заболевания: 19% среди у пациентов с сепсисом, 23% — при тяжелом сепсисе и 51% — при септическом шоке [4]. В большинстве случаев острое повреждение почек развивается как компонент синдрома полиорганной недостаточности, когда на фоне дисфункции нескольких органов трудно выделить уникальные для почек механизмы поражения. Тем не менее нефрон является высокоорганизованной структурой и обладает особым ответом на повреждение. Этот ответ включает в себя нарушение внутрипочечной гемодинамики, гломерулярной и перигломерулярной микроциркуляции, функции и структуры канальцевого эпителия [5–7].

Важную роль в лечении сепсиса играет комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию реологических и гемостатических нарушений. Повышение вязкости крови и агрегационных свойств ее клеток приводит к развитию сладж-синдрома, увеличению артериовенозного шунтирования, тканевой гипоксии. Плазмаферез является одним из методов эфферентной терапии, направленных на выведение из организма различных патологических продуктов. Основной принцип данного метода — удаление плазмы, содержащей эндо- и экзотоксины и другие патологические субстанции с замещением ее донорской плазмой, растворами альбумина, коллоидными и кристаллоидными растворами. Плазмаферез с удалением более 0,6 объема циркулирующей плазмы с адекватным замещением донорской плазмой носит название плазмообмена. Лечебное действие плазмафереза включает детоксикационный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты за счет удаления токсинов, в том числе фиксированных на молекулах альбумина и других носителях, а также

удаления циркулирующих иммунных комплексов, медиаторов воспаления и активированных структур системы комплемента [8].

В настоящее время существуют следующие технологии плазмафереза: центрифужный (гравитационный), фильтрационный (мембранный) и фильтрационно-центрифужный (каскадный). Центрифужный плазмаферез может проводиться дискретным и непрерывным (аппаратным) методом. Дискретный плазмаферез состоит из нескольких циклов, включающих в себя забор крови, ее сепарацию, ресуспендирование и реинфузию аутоэритроцитов. Кровь забирается в пластиковые гемаконы, содержащие стабилизатор крови. Емкости с кровью центрифугируют и затем плазма извлекается, а оставшаяся эритроцитная масса ресуспендируется в плазмозамещающем растворе и возвращается больному. Во избежание неблагоприятного гемодинамического эффекта действия на кровопотерю объем одномоментного забора крови при дискретном плазмаферезе не должен превышать 8–10% от расчетного объема циркулирующей плазмы больного.

Об эффективности плазмафереза судят по улучшению клинического состояния больного, по снижению в крови характерных для данного патологического состояния лабораторных показателей (маркеров интоксикации, экзо- или эндотоксинов). Нормализация агрегатного состояния крови в ходе плазмафереза осуществляется под воздействием двух комплексных факторов. Первый комплекс формируется под воздействием удаления из крови патологических субстанций, второй — благодаря гемодилюции и внутривенному введению свежемороженой плазмы и антикоагулянтов. Проведение плазмафереза с возмещением удаленной плазмы свежемороженой плазмой приводит к снижению вязкости крови, уменьшению степени агрегации эритроцитов и выраженности фибриногенемии [8].

Существующие в настоящее время аппаратные методы афереза в неонатологической практике не могут быть осуществлены из-за большого объема экстракорпорального контура, низкой скорости потока крови и необходимости массивной антикоагуляции. Дискретный плазмаферез можно адаптировать практически к любому объему и самой низкой скорости эксфузии и реинфузии крови. Показаниями для дискретного плазмафереза у новорожденных являются: патологические неонатальные желтухи, острая почечная недостаточность, декомпенсированный эндотоксикоз, обусловленный септическим процессом.

Клиническое наблюдение

В ОРИТН СОКБ им. В.Д. Середавина нами наблюдался клинический случай раннего неонатального сепсиса с сопутствующей гемолитической болезнью новорожденного у доношенного ребенка.

Состояние ребенка осложнилось острым повреждением почек, при котором потребовалось проведение дискретного плазмафереза.

Из анамнеза: ребенок Н. от шестой беременности, пятых родов. Беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, анемии легкой степени, резус-отрицательного генотипа крови. Во время наблюдения беременности реакция Вассермана, анализы на ВИЧ, вирусы гепатита В и С, TORCH-комплекс отрицательные. Ультразвуковое исследование (УЗИ) без особенностей. Роды самопроизвольные в 37 нед 5 дней. Периоды родов без особенностей. Масса при рождении 3480 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 5–7 баллов. Состояние с рождения тяжелое, нарастание дыхательной недостаточности потребовало интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в родовом зале. В дальнейшем сохранялась дыхательная недостаточность, неврологическая дисфункция в виде синдрома церебральной депрессии и тонико-клонических судорог. Прогрессировала сердечно-сосудистая недостаточность, потребовавшая применения кардиотонической поддержки. По данным клинического осмотра и лабораторного обследования в возрасте первых 2 сут жизни отмечалась гепатомегалия до +6 см из-под края реберной дуги, спленомегалия. Темп диуреза с 1-х суток жизни снижен, с последующим развитием олигурии. Выявлен резус-конфликт ребенка и матери, быстрое нарастание уровня непрямого билирубина ко 2-м суткам жизни послужило показанием для проведения операции заменного переливания крови, с последующим снижением уровня непрямого билирубина менее 50% от исходного. Проведено второе заменное переливание крови с умеренным снижением уровня билирубина. Кроме того, у ребенка сохранялась неврологическая симптоматика в виде угнетения ЦНС, продолжалась противосудорожная терапия. Прогрессировали проявления синдрома полиорганной недостаточности в виде гемодинамических нарушений, респираторного дистресса, острого повреждения почек. По лабораторным данным отмечался лейкоцитоз, смещение лейкоцитарной формулы влево и выраженная тромбоцитопения.

В возрасте 3-х сут жизни ребенок был переведен в ОРИТН педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Серedaвина. Состояние очень тяжелое. Продолжена ИВЛ. Кожный покров иктеричный с пятнисто-папулезно-геморрагическими элементами. Выраженный отечный синдром, жидкостная перегрузка 24%. Отмечаются тонические судороги, церебральная депрессия. Гепатомегалия сохраняется +6 см из-под края реберной дуги. Снижение темпа диуреза до 1,8 мл/кг/ч.

По результатам проведенного консилиума сформулирован клинический диагноз: ранний сепсис новорожденного; пневмония; синдром системного

воспалительного ответа; гемолитическая болезнь новорожденного по резус-фактору, желтушная форма.

Осложнения: полиорганная недостаточность (острое повреждение почек, дыхательная недостаточность, гепатит, сердечно-сосудистая недостаточность, церебральная недостаточность); синдром капиллярной утечки, синдром холестаза.

Сопутствующий диагноз: перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза; судорожный синдром.

Фон: иммунодефицитное состояние. Состояние после двух операций заменного переливания крови.

По данным компьютерной томографии: умеренно выраженные признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Данных о внутричерепном кровоизлиянии нет. УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатоспленомегалии, увеличение размеров поджелудочной железы, гидроперитонеум, диффузные изменения почек. Эхокардиография: признаки гипертрофии миокарда обоих желудочков, функционирующее овальное окно.

Прямая проба Кумбса положительная. Прокальцитонинотест более 10 нг/мл. По результатам бактериальных посевов из трахеи выделены гемолитический стрептококк, грибы *Candida albicans*.

Ребенок получал комплексное лечение в соответствии с протоколами Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). В связи с тяжестью состояния, наличием полиорганной недостаточности, сохраняющейся гипербилирубинемии и септического процесса рекомендовано проведение эфферентной терапии методом дискретного плазмафереза.

На 4-е сутки жизни, в условиях ОРИТН ребенку проведен сеанс дискретного плазмафереза на центрифуге «Multifuge», скорость 2100 об/мин при температуре 5°C. Осуществлено три обмена по 30 мл крови (всего 90 мл крови). Удалено 45 мл плазмы, возвращено форменных элементов 45 мл с замещением свежзамороженной плазмой. Заборы производились в гемакон 200/250 мл, с консервантом СРДА-1. В возрасте 5 сут жизни проведен второй сеанс дискретного плазмафереза. Сделано два обмена по 30 мл крови (всего 60 мл). Удалено 30 мл плазмы, замещение произведено эквивалентным объемом свежзамороженной плазмы.

Динамика лабораторных данных представлена в виде показателей красной крови и лейкоцитарной формулы, биохимического анализа крови. Проведена оценка изменения уровня билирубина, сравнительный анализ уровня мочевины, креатинина и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по модифицированной формуле Шварца. После проведения процедуры плазмафереза отмечено улучшение реологических свойств крови в виде нормодилуции, роста уровня тромбоцитов с нормализацией к 9-м суткам жизни (табл. 1).

При оценке лейкоцитарной формулы обращает внимание положительная динамика по уровню нормобластов и нейтрофильного индекса к 8-м суткам жизни. Лейкоцитоз снизился до близкого к нормальному уровню к 10-м суткам жизни (табл. 2).

В биохимическом анализе крови отмечено инерционное нарастание уровня мочевины с нормализацией показателя к 13-м суткам жизни. Уровень креатинина достиг 307,3 мкмоль/л к 8-м суткам жизни с последующим снижением до возрастной нормы к 13-му дню. Наблюдалось постепенное улучшение скорости клубочковой фильтрации до соответствующих возрасту величин к концу 2-й недели жизни (рис. 1). Сходная динамика отмечена по уровню С-реактивного белка с пиковым значением на 4-е сутки жизни и последующим снижением на фоне проводимой терапии. Достигнут нормальный состав электролитов крови и уровня трансфераз (табл. 3). Указанные изменения свидетельствовали о купиро-

вании синдрома системного воспалительного ответа, улучшении реологических свойств крови и водно-электролитного баланса.

Динамика билирубинемии показала отчетливое снижение уровня непрямого и прямого билирубина после проведения двух сеансов плазмафереза, в результате чего удалось избежать проведения третьей операции заменного переливания крови. Клинически это сопровождалось улучшением общего состояния ребенка: снижением интенсивности желтушного синдрома, исчезновением элементов сыпи к 6-м суткам жизни, что свидетельствовало о снижении эндогенной интоксикации и эффективном удалении медиаторов воспаления из периферической крови (рис. 2).

На фоне лечения состояние ребенка характеризовалось положительной динамикой. Появление регулярной респираторной активности и адекватное кислотно-щелочное состояние крови позволило

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови

Table 1. Dynamics of indexes of common blood analysis

Сутки жизни	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	Гематокрит, %	Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$
3	199	5,96	0,53	20
4	206	6,11	0,55	41
5	154	4,78	0,42	37
6	149	4,7	0,42	42
7	143	4,37	0,38	39
8	147	4,58	0,41	88
9	140	4,3	0,39	152
10	158	4,93	0,44	153
11	150	4,86		216
12	152		0,44	
13	122	4,16	0,34	304

Таблица 2. Показатели лейкоцитарной формулы, нейтрофильного индекса

Table 2. Indicators leukocyte, neutrophil index

Сутки жизни	Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	Базофилы, %	Эозинофилы, %	Миелоциты, %	Юные, %	Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Нейтрофильный индекс	Нормобласты, $\cdot 100 Le$
3	38,4	1	7	6	4	20	41	10	12	0,6	340
4	37,2		6		4	10	58	12	10	0,2	137
5	23,9		2	3	5	12	48	18	12	0,3	40
8	24		2			4	72	14	8	0,05	12
11	13,5		0			1	69	26	4	0,01	
13	9,6		2		4	3	37	46	8	0,15	

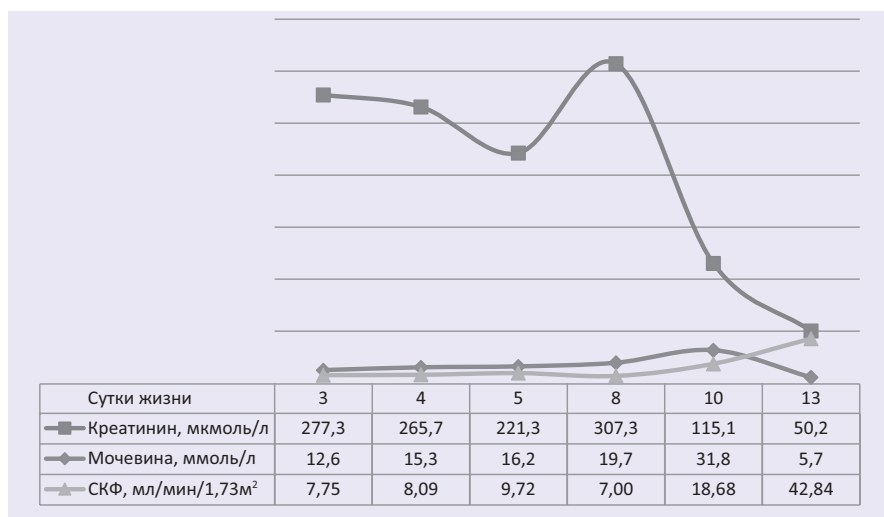


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня креатинина мочевины, и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).
Fig. 1. Comparative analysis of the levels of urea, creatinine and glomerular filtration rate (GFR).

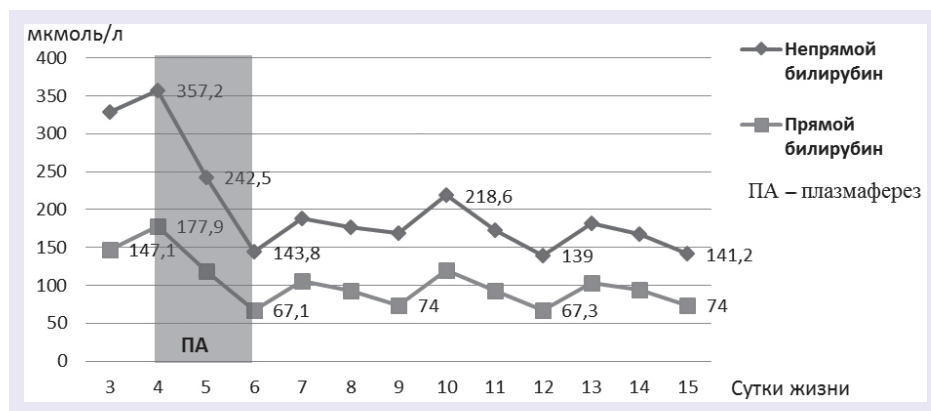


Рис. 2. Изменение уровней билирубина в крови.
Fig. 2. Changing levels of bilirubin in the blood.

Таблица 3. Динамика показателей биохимического анализа крови
Table 3. Dynamics of indicators of biochemical analysis of blood

Сутки жизни	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, моль/л	Креатинин, мкмоль/л	СРБ, мг/л	Калий, моль/л	Натрий, моль/л	Кальций, моль/л	Хлор, моль/л	Аланин-аминотрансфераза, Е/л	Аспартат-аминотрансфераза, Е/л
3	40,1	20,8	12,6	277,3	43,23	2,5	149	1,8	87	41,6	91,6
4	34,7	17,9	15,3	265,7	72,87	3,5	150	1,7	89		
5	45,9	23,9	19,7	307,3							
8	56,2	29,8	16,2	221,3	14,52	2,4	148	1,7	83	11,6	44,6
10	62,7	34,4	31,8	115,1		3,5	142	2,3	96	8,6	53,9
13	59	30,8	5,7	50,2	5,02	4,8	136	2,4	103	3	22,8

успешно экстубировать ребенка и перевести на спонтанное дыхание. В неврологическом статусе произошло купирование судорожного синдрома, улучшение уровня сознания. Уменьшилась гипергидратация, отечный синдром. Возвращение к исходной массе тела достигнуто к концу 2-й недели жизни. Темп диуреза нормализовался. Начато энтеральное питание с постепенным наращиванием объема кормления. На 23-и сутки жизни ребенок переведен в стабильном состоянии в отделение второго этапа выхаживания.

Заключение

Применение дискретного плазмафереза может быть полезным в практике отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных в услови-

ях многопрофильного стационара. Методика может использоваться у новорожденных детей в критическом состоянии вне зависимости от массы тела. В данном случае удалось добиться существенного снижения уровня билирубина, что позволило избежать третьей операции заменного переливания крови, а значит, и массивной трансфузии препаратов донорской крови. Уменьшение эндогенной интоксикации позволило быстро купировать синдром системного воспалительного ответа и снизить тяжесть течения септического процесса. После применения данной методики отмечалось улучшение реологических свойств крови и, как результат, улучшение органной перфузии. Побочных и нежелательных реакций при применении дискретного плазмафереза не было.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. Руководство для врачей. СПб: Изд-во Н-Л 2013; 672. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov C.V. Intensive care of newborns. A guide for physicians. St Petersburg: Publishing house N-L 2013; 672. (in Russ)]
2. Краснов М.В., Краснов В.М. Сепсис у детей раннего возраста: современные критерии диагноза и принципы лечения. <http://pmarchive.ru/sepsis-u-detej-rannego-vozrasta-sovremennye-kriterii-diagnoza-i-principy-lecheniya/>. Ссылка активна на 08.07.2017. [Krasnov M.V., Krasnov V.M. Sepsis in young children: modern diagnosis criteria and principles of treatment. <http://pmarchive.ru/sepsis-u-detej-rannego-vozrasta-sovremennye-kriterii-diagnoza-i-principy-lecheniya/>. Link active 08.07.2017. (in Russ)]
3. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии. Под ред. А.Н. Шмакова. СПб: Элби СПб, 2014; 384. [Clinical physiology in intensive pediatrics. A.N. Shmakov (ed.). St. Petersburg: ELBI-SPb, 2014; 384. (in Russ)]
4. Данченко С.В., Шмаков А.Н., Лоскутова С.А. Острое почечное повреждение как фактор риска смерти новорожденных детей. Медицина и образование в Сибири 2012; 1: 51. [Danchenko S.V., Shmakov A.N., Loskutova S.A. Acute kidney injury as a risk factor for newborn deaths. Медицина и образование в Сибири 2012; 1: 51. (in Russ)]
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М: Медицинское информационное агентство 2015; 488. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2015; 488. (in Russ)]
6. Askenazi D.J., Ambalavanan N., Goldstein S.L. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 265–274. DOI: 10.1007/s00467-008-1060-2
7. Jetton J.G., Askenazi D.J. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 191–196. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834f62d5
8. Кабаков А.Е., Кусельман А.И., Фисун Е.В., Семенов О.Г. Экстракорпоральная гемокоррекция, эфферентная и заместительная почечная терапия в педиатрической практике. Под ред. А.И. Кусельмана. Изд. 2-е., перераб. и дополненное. Ульяновск: Ульяновский государственный университет 2013; 246. [Kabakov A.E., Kusel'man A.I., Fisun E.V., Semenov O.G. Extracorporeal haemocorrection, and efferent renal replacement therapy in pediatric patients Ulyanovsk: Ulyanovsk state University 2013; 246. (in Russ)]

Поступила 18.05.17

Received on 2017.05.18

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.

Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК

А.В. Дегтярева^{1,3}, Е.В. Степанова¹, Ю.С. Иткис², Е.И. Дорофеева¹, М.В. Нароган^{1,3},
Л.В. Ушакова¹, А.А. Пучкова¹, В.Г. Быченко¹, П.Г. Цыганкова², Т.Д. Крылова², И.О. Бычков²

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

Clinical case of Mitochondrial DNA Depletion

A.V. Degtyareva^{1,3}, E.V. Stepanova¹, Yu.S. Itkis², E.I. Dorofeeva¹, M.V. Narogan^{1,3},
L.V. Ushakova¹, A.A. Puchkova¹, V.G. Bychenko¹, P.G. Tsygankova², T.D. Krylova², I.O. Bychkov²

¹«Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²FSBI «Research Center for Medical Genetics»

³First Moscow state medical University I.M. Sechenov of Ministry of Healthcare

Представлено клиническое наблюдение ребенка с ранней неонатальной манифестацией редкого наследственного заболевания — синдрома истощения митохондриальной ДНК (мтДНК) 13-го типа, подтвержденного лабораторно в России. Мутации в гене FBXL4 являются причиной нарушения репликации мтДНК и снижения активности комплексов дыхательной цепи митохондрий, следствием чего служит нарушение функционального состояния различных органов и систем, в первую очередь мышечной системы и головного мозга. Антенатально у ребенка был диагностирован гидронефроз справа, субэпендимальные кисты головного мозга, частичная кишечная непроходимость на фоне многоводия. Состояние резко ухудшилось к концу первых суток жизни. Отмечался клинический симптомокомплекс сепсиса, выраженный синдром угнетения, мышечной гипотонии, декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз, повышение концентрации митохондриальных маркеров в плазме крови и моче, а также изменения в области базальных ганглиев головного мозга. Дифференциальный диагноз проводился с наследственными заболеваниями, протекающими по типу «сепсисоподобного» симптомокомплекса с лактат-ацидозом: группа нарушений обмена аминокислот, органических кислот, дефектов β -окисления жирных кислот, болезни дыхательной цепи митохондрий, гликогеновая болезнь. Синдром истощения мтДНК 13-го типа имеет неблагоприятный прогноз, однако точная диагностика имеет исключительно важное значение для медико-генетического консультирования и позволяет предотвратить повторное рождение больного ребенка в семье.

Ключевые слова: новорожденные дети, митохондриальное заболевание, синдром истощения мтДНК 13-го типа, энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, неонатальная манифестация, ген FBXL4.

Для цитирования: Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С., Дорофеева Е.И., Нароган М.В., Ушакова Л.В., Пучкова А.А., Быченко В.Г., Цыганкова П.Г., Крылова Т.Д., Бычков И.О. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 55–62. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-55-62

Abstract: The article reports clinical case of early neonatal manifestation of a rare genetic disease — mitochondrial DNA depletion syndrome, confirmed in laboratory in Russia. Mutations of FBXL4, which encodes an orphan mitochondrial F-box protein, involved in the maintenance of mitochondrial DNA (mtDNA), ultimately leading to disruption of mtDNA replication and decreased activity of mitochondrial respiratory chain complexes. It's a reason of abnormalities in clinically affected tissues, most of all the muscular system and the brain. In our case hydronephrosis on the right, subependymal cysts of the brain, partial intestinal obstruction accompanied by polyhydramnios were diagnosed antenatal. Baby's condition at birth was satisfactory and worsened dramatically towards the end of the first day of life. Clinical presentation includes sepsis-like symptom complex, neonatal depression, muscular hypotonia, persistent decompensated lactic acidosis, increase in the concentration of mitochondrial markers in blood plasma and urine, and changes in the basal ganglia of the brain. Imaging of the brain by magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated global volume loss particularly the subcortical and periventricular white matter with significant abnormal signal in bilateral basal ganglia and brainstem with associated delayed myelination. Differential diagnosis was carried out with hereditary diseases that occur as a «sepsis-like» symptom complex, accompanied by lactic acidosis: a group of metabolic disorders of amino acids, organic acids, β -oxidation defects of fatty acids, respiratory mitochondrial chain disorders and glycogen storage disease. The diagnosis was confirmed after sequencing analysis of 62 mitochondrial genes by NGS (Next Generation Sequencing). Reported disease has an unfavorable prognosis, however, accurate diagnosis is very important for genetic counseling and helps prevent the re-birth of a sick child in the family.

Key words: newborns, mitochondrial disorder, 13 type mtDNA depletion syndrome, encephalomyopathy, lactic acidosis, neonatal manifestation, FBXL4 gene.

For citation: Degtyareva A.V., Stepanova E.V., Itkis Yu.S., Dorofeeva E.I., Narogan M.V., Ushakova L.V., Puchkova A.A., Bychenko V.G., Tsygankova P.G., Krylova T.D., Bychkov I.O. Clinical case of FBXL4-Related Encephalomyopathic Mitochondrial DNA Depletion. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62(5): 55–62 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-55-62

Митохондрии представляют собой сложные органеллы, которые играют ключевую роль в гомеостазе клетки [1]. Они являются основным источником синтеза внутриклеточной энергии в виде молекул АТФ, тесно вовлечены в процессы кальциевого и свободнорадикального обмена, а также участвуют в апоптозе. Ткани и органы, особенно зависящие от этих функций, первыми страдают при митохондриальных болезнях — больше всего это сказывается на мышечной ткани, нервной и эндокринной системах [2]. Большинство митохондриальных заболеваний имеют прогрессирующий характер, приводят к инвалидности и преждевременной смерти. Эти болезни относят к редким, с частотой распространенности 1–1,5: 5000–10 000 новорожденных [3, 4]. Митохондриальные заболевания могут развиваться в любом возрасте. Около 30% случаев манифестируют в неонатальном периоде [5, 6].

Согласно генетической классификации, митохондриальные болезни разделяют на следующие группы: 1) заболевания, вызванные точковыми мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК) — синдромы MELAS, MERRF, LHON, NARP, имеющие материнское наследование; 2) заболевания, обусловленные единичными крупными перестройками мтДНК — синдромы Кирнса–Сейра, Пирсона; 3) болезни, связанные с мутациями в ядерных генах структурных белков

дыхательной цепи митохондрий, — синдром Ли, младенческие энцефаломиопатии, наследующиеся аутомно-рецессивно или Х-сцепленно; 4) болезни, связанные с мутациями в ядерных генах белков-переносчиков и сборщиков комплексов дыхательной цепи митохондрий, — синдром Ли, младенческие энцефаломиопатии, наследующиеся аутомно-рецессивно или Х-сцепленно; 5) заболевания, связанные с мутациями в ядерных генах, ответственных за биогенез мтДНК, — синдромы истощения мтДНК с аутомно-рецессивным типом наследования.

Одним из биохимических маркеров митохондриальных болезней является высокий уровень лактата в крови [3, 5, 7]. В комплекс первой линии обследований при подозрении на эту патологию входит определение содержания аминокислот, ацилкарнитинов и органических кислот в крови и моче [8, 9]. Недавно была показана высокая информативность определения концентрации фактора роста фибробластов-21 (FGF-21) и ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15) в плазме крови [10], однако эффективность этих биомаркеров для диагностики отдельных групп митохондриальных болезней по-прежнему исследуется различными группами ученых [9, 11, 12]. Окончательный диагноз митохондриального заболевания устанавливается на основании результата молекулярно-генетического анализа.

В настоящее время не существует эффективных методов лечения митохондриальных болезней. Симптоматическая терапия основана на использовании метаболических препаратов, таких как коэнзим Q₁₀, креатин моногидрат, рибофлавин, идебенон, карнитин, тиамин, дихлорацетат и др. Также следует уделять особое внимание питанию ребенка; рекомендован переход на низкобелковую диету с использованием в рационе большого количества жиров. Противопоказано использование препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов [3, 7].

Синдромы истощения мтДНК представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, наследуемых по аутомно-рецессивному типу и вызванных мутациями в генах, поддерживающих биогенез и целостность мтДНК [13, 14]. При таких нарушениях происходит снижение числа копий мтДНК в пораженных тканях без ее структурного повреждения. Клинически выделяют три формы заболеваний, связанных со снижением копийности мтДНК: энцефаломиопатическую, миопатическую и гепатоцеребральную. Известно 20 генов, мутации которых ведут к синдромам истощения мтДНК: *ABAT*, *AGK*, *C10ORF2 (TWINKLE)*, *DGUOK*, *DNA2*, *FBXL4*, *MFN2*, *MGME1*, *MPV17*, *OPA1*, *POLG*, *POLG2*, *RNASEH1*, *RRM2B*, *SLC25A4*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *TFAM*, *TK2*, *TYMP* [15]. В Российской Федерации в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра были диагностированы у 36 пациентов

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., зав. по клинической работе отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, ORCID 0000-0003-0822-751X
Степанова Екатерина Владимировна — ординатор Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
Дорофеева Елена Игоревна — к.м.н., зав. по клинической работе отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

Нароган Марина Викторовна — д.м.н., вед. научн. сотр. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова
Ушакова Любовь Витальевна — к.м.н., врач-невролог научно-консультативного педиатрического отделения отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

Пучкова Анна Александровна — к.м.н., зав. по клинической работе научно-консультативного педиатрического отделения отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

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

117997 Москва, ул. академика Опарина, д. 4

Иткис Юлия Сергеевна — научный сотрудник Медико-генетического научного центра

Крылова Татьяна Дмитриевна — врач-лабораторный генетик Медико-генетического научного центра

Бычков Игорь Олегович — аспирант Медико-генетического научного центра
115478 Москва, ул. Москворечье, д.1

синдромы истощения мтДНК с мутациями в генах *POLG* и *TWINKLE* (энцефаломиопатическая и гепатоцеребральная формы), *DGUOK* и *MPV17* (гепатоцеребральная форма), что составило существенную долю от всех ранних форм митохондриальных заболеваний [16, 17].

Синдром истощения мтДНК 13-го типа (MIM <http://omim.org/entry/615471> 615471) вызван мутациями в гене *FBXL4*, локализованном в локусе 6q16.1-q16.27 [18]. Впервые данное нарушение описано в 2013 г. P.E. Bonnen и X. Gai независимо друг от друга [18, 19]. В настоящее время в мире известно 26 клинических наблюдений [8, 20–22]. Ген *FBXL4* кодирует белок (F-box and leucine-rich repeat 4 protein), являющийся одной из субъединиц убиквитинпротеинлигазного комплекса, который играет важную роль в процессе разрушения дефектных белков в клетке, в том числе в митохондриях [23]. Точная функция данного белка неизвестна, но на культурах клеток было показано, что в поврежденных митохондриях снижается синтез АТФ и нарушается репликация мтДНК, что приводит в конечном счете к снижению ее копий в тканях и нарушению работы дыхательной цепи митохондрий [24].

В большинстве случаев синдром истощения мтДНК 13-го типа манифестирует в раннем неонатальном периоде, однако описаны наблюдения более поздней манифестации в возрасте до 24 мес [18–20]. Заболевание характеризуется энцефалопатией, гипотонией, лактат-ацидозом, грубой задержкой развития и изменениями в области базальных ганглиев при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. По данным М. Нуемер и соавт. [20], у пациентов с мутациями в гене *FBXL4* отмечаются такие фенотипические признаки, как узкое и длинное лицо, выступающий лоб, густые брови, узкие глазные щели, широкая переносица, седловидный нос.

Прогноз является крайне неблагоприятным, большинство детей умирают в первые 4 года жизни. Установление диагноза заболевания имеет большую значимость для медико-генетического консультирования и возможной пренатальной диагностики [9, 24].

Цель данной публикации — клиническое описание первого российского случая митохондриального заболевания, обусловленного мутациями в гене *FBXL4*, и определение основных критериев для диагностики синдромов истощения мтДНК в раннем детском возрасте.

Пациент и методы исследования

Девочка родилась и находилась под динамическим наблюдением в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. Проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Некоторые биохимические и молекулярно-генетические исследования осуществлены в лаборатории наследственных

болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра. Органические кислоты в моче анализировались методом газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией в виде триметилсилиловых эфиров. Пробоподготовка проводилась по методу, предложенному M. Lefevre [25]. Анализ выполнялся на приборе 7890A/5975C (Agilent Technologies, США) с колонкой HP-5MS (30м*0,25мм*4мкм). Расчет полученных результатов осуществляли методом внутреннего стандарта. Концентрацию митохондриальных маркеров FGF-21 и GDF-15 в плазме крови измеряли с помощью наборов на основе метода иммуноферментного анализа фирмы Biovendor (Czech Republic).

ДНК выделяли из цельной крови наборами фирмы Isogene (Россия) по протоколу производителя. Секвенирование 62 ядерных митохондриальных генов проведено методом NGS (Next Generation Sequencing) на приборе Ion Torrent PGM™ System for Next-Generation Sequencing (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific). Пробоподготовка образцов ДНК проводилась набором реагентов Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 (дизайн пула праймеров по технологии Ampliseq) согласно протоколу производителя. Визуализация выравнивания секвенируемых фрагментов на референсную последовательность генома человека Human.hg19 проведена в программе IGV. Обнаруженные изменения аннотировались с помощью программы ANNOVAR. Предсказательная функциональная значимость не описанных ранее мутаций оценивалась по различным программам со свободным доступом (PolyPhen2, Mutation taster, SIFT). Выявленные варианты фильтровались по частоте встречаемости в популяциях по данным, представленным в открытых базах ExAc, 1000 genomes и др. Нуклеотидные замены, отличные от референсной последовательности, анализировались по базам данных по мутациям и полиморфизмам (HGMD, Ensemble, dbSNP). Верификацию выявленных в гене *FBXL4* мутаций проводили методом прямого автоматического секвенирования на генетическом анализаторе ABI3500 (Thermo Fisher Scientific) с использованием BigDye Terminator v.1.1 (Thermo Fisher Scientific). Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали специфические олигонуклеотидные праймеры (последовательность доступна по запросу). Выравнивание и сравнение данных проведено в соответствии с транскриптом NM_012160.

Клиническое наблюдение

Ребенок родился в срок у соматически здоровой женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим и инфекционным анамнезом. Брак не родственник. В семье есть один здоровый ребенок. Беременность протекала с обострением сальпингоофорита в I триместре, пульпитом с повышением температуры до 38°C, завершилась самостоятельными родами.

Ребенок родился с массой тела 2555 г, длиной 49 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Антенатально был диагностирован гидронефроз справа, субэпендимальные кисты головного мозга и частичная кишечная непроходимость на фоне многоводия. Первые часы жизни имели характер «периода относительного благополучия», однако, учитывая антенатально выявленную патологию, ребенок был переведен в отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных для обследования.

К концу первых суток жизни состояние резко ухудшилось, наблюдался выраженный синдром угнетения, мышечная гипотония, ухудшение гемодинамики, дыхательные нарушения, потребовавшие проведения искусственной вентиляции легких. По кислотно-основному состоянию и газовому составу крови отмечался декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз (рН 7,12; pCO_2 12,6 мм рт.ст.; pO_2 71,9 мм рт.ст., ВЕ –24,2 ммоль/л; лактат 19,0 ммоль/л). Исходя из данных анамнеза нельзя было исключить наличие инфекционного процесса, и ребенку была назначена антибактериальная и иммуномоделирующая терапия. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, снижение содержания гемоглобина, уровень тромбоцитов был в пределах нормативных значений (табл. 1).

При этом маркеры системной воспалительной реакции (С-реактивный белок и прокальцитонин) были отрицательными (0,24 мг/л и 10 нг/мл соответственно) и в ходе обследования не были выявлены очаги инфекции. С целью исключения врожденной пневмонии было проведено рентгенологическое исследование, по результатам которого не было обнаружено специфических изменений. На основании результатов люмбальной пункции был исключен менингит. Клинический анализ мочи тоже не выявил

воспалительных изменений. Кроме того, были получены отрицательные результаты микробиологических посевов крови и мочи, соскоба из зева и серологического исследования на TORCH-инфекции.

В неврологическом статусе отмечался синдром выраженного угнетения, менингеальной симптоматики не было, наблюдалось непостоянное расходящееся косоглазие, выраженная диффузная мышечная гипотония. В терапию был подключен метаболический препарат меглюминат натрия сукцинат (Реамберин) и стимулятор синтеза ацетилхолина и фосфатидилхолина — холина альфосцерат (Холитилин). На фоне проводимого посиндромного лечения отмечалась положительная динамика, к 8-м суткам жизни ребенок был снят с респираторной терапии. По результатам клинического анализа крови воспалительные изменения купировались, маркеры воспаления С-реактивный белок и прокальцитонин оставались в пределах нормы. Однако у ребенка сохранялись признаки выраженной мышечной гипотонии, синдрома угнетения ЦНС и лактат-ацидоз (9,5 ммоль/л). Важно отметить, что уровень лактата ни разу не снижался до нормальных значений и носил волнообразный характер в течение всего периода пребывания в стационаре (рис. 1).

Расхождение между клиническими признаками сепсиса с выраженным декомпенсированным лактат-ацидозом, отрицательными маркерами системной воспалительной реакции и ответом на лечение явилось поводом заподозрить метаболическое нарушение. В спектр дифференциальной диагностики были включены заболевания, протекающие в неонатальном периоде по типу «сепсисоподобного» симптомокомплекса с лактат-ацидозом: группа нарушений обмена аминокислот, органических кислот, дефектов β -окисления жирных кислот, болезни ды-

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови пациентки
Table 1. The parameters of the clinical blood test of the patient

Показатели	2-е сутки жизни	Референсные значения (1–7-е сутки жизни)	8-е сутки жизни	Референсные значения (> 7 сут жизни)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,03	5,5–7,0	4,42	4,5–5,5
Гемоглобин, г/л	137	160–190	136	180–240
Гематокрит	40,9	0,41–0,56	38,1	0,41–0,56
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	236	218–419	213	218–419
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	49,11	5,0–30,0	11,72	8,5–14,0
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/л$	27. 514	6– 20	4. 342	1,5 – 7,0
Нейтрофильный индекс	0,44	< 0,25	0,16	< 0,25
Палочкоядерные, %	16	5–12	6	1–5
Сегментоядерные, %	56	50–70	47	35–55
Эозинофилы, %	0	1–4	3	1–4
Моноциты, %	9	4–10	18	6–14
Лимфоциты, %	10	16–32	32	30–50

хательной цепи митохондрий и гликогеновая болезнь I типа (болезнь Гирке) [9, 24]. Ребенку проводилась проба с кормлением, в основе лежит определение концентрации глюкозы и лактата в крови после голодной паузы и через 20–30 мин после кормления [3, 7]. По результатам данного исследования уровень глюкозы крови натощак был снижен, а уровень лактата повышен, после кормления отмечалось увеличение уровня глюкозы и выраженное нарастание лактатемии (табл. 2).

В группу первой линии обследования были включены тесты, определяющие спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови и органических кислот в моче, а также плазменных митохондриальных биомаркеров FGF-21 и GDF-15. В крови было обнаружено повышенное содержание аланина, лейцина и орнитина (табл. 3). Спектр ацилкарнитинов в крови был в пределах нормы, что позволило исключить заболевания из группы дефектов β -окисления жирных кислот [3]. При исследовании мочи обнаружено повышение уровня лактата, фумаровой кислоты, 3-гидроксипирувата, пирувата, сукцината и 4-гидроксифенилпирувата (см. табл. 3). Данные изменения могут свидетельствовать о митохондриаль-

Таблица 2. Результаты проведения пробы с кормлением
Table 2. Results of a sample with feeding

Показатель	До еды	Через 20–30 мин после еды
pH	7,36	7,34
BE, ммоль/л	- 6,2	- 7,7
Глюкоза, ммоль/л	2,1	2,7
Лактат, ммоль/л	5,8	9,2
p CO ₂ , мм рт.ст.	33,4	29,2

Таблица 3. Уровень аминокислот в крови и органических кислот в моче у пациентки
Table 3. The level of patient's amino acids in the blood and organic acids in the urine

Показатель	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы	Значение у пациентки
Аминокислоты в крови, нмоль/л			
Аланин	85	750	1139,327
Лейцин	35	300	405,533
Орнитин	29	400	409,205
Органические кислоты в моче, моль на моль креатинина			
Лактат	0,00	25,00	82,9
Фумаровая кислота	0,00	2,00	274,2
3-гидроксипируват	0,00	3,00	18,2
Пируват	0,00	12,00	13,7
Сукцинат	0,50	16,00	103,4
4-гидроксифенилпируват	0,00	2,00	39,5



Рис. 1. Динамика концентрации лактата крови (в ммоль/л).
Fig. 1. Dynamics of blood lactate concentration.

ном нарушении и фумаровой ацидурии [8, 26].

Проводилось молекулярно-генетическое исследование нуклеотидной последовательности гена *FH*, мутации которого обуславливают развитие фумаровой ацидурии [26]. Отклонений от нормы не обнаружено.

Концентрация митохондриальных маркеров FGF-21 и GDF-15 в плазме крови была повышена и составила 720 пг/мл (норма 0–330 пг/мл) и 15715 пг/мл (норма 0–2000 пг/мл) соответственно.

В возрасте 8 сут жизни ребенку проводилась МРТ головного мозга, по результатам которой было обнаружено симметричное поражение подкорковых ядер в виде кистозных изменений, что является высоко-

патогномичным признаком митохондриальных болезней. Также были выявлены последствия кровоизлияния в боковые желудочки мозга (рис. 2).

Учитывая клинико-лабораторный симптомокомплекс, заподозрили митохондриальное заболевание из группы младенческих энцефаломиопатий. Методом таргетного секвенирования ребенку был проведен анализ кодирующей последовательности 62 ядерных генов, мутации в которых приводят к развитию митохондриальной патологии. В гене *FBXL4* были выявлены две компаунд-гетерозиготные мутации с.А1694G:p.D565G (в 8-м экзоне) и с.627_633del:p.V209fs (в 4-м экзоне). Мутация с.А1694G:p.D565G находится в высококонсервативной области LRR (Leucine-Rich Repeat) домена и была ранее описана в литературе [19]. Вторая мутация обнаружена впервые у нашей пациентки, и ее патогенность не вызывает сомнений, поскольку она приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона.

В возрасте 42 дней ребенок был выписан домой в состоянии средней степени тяжести. В анамнезе сохранялись признаки угнетения ЦНС, выраженная мышечная гипотония, тенденция к птозу, декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз, задержка психомоторного развития, дисфагия, монотонная плоская весовая кривая, частые рецидивирующие респираторные инфекции, что в дальнейшем привело к развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу в возрасте 11 мес жизни.

Обсуждение

В нашем наблюдении антенатально были диагностированы гидронефроз справа, субэпендимальные кисты головного мозга и частичная кишечная непроходимость на фоне многоводия. Данная картина при проведении пренатальной ультразвуковой диагностики описана при мутациях в гене *FBXL4* [6]. Приблизительно в 10% случаев многоводие возникает на фоне врожденных заболеваний [27], в том числе и наследственных заболеваний обмена веществ [28]. В наблюдении М. Van Rij и соавт. у пациента также было диагностировано выраженное многоводие в 30 нед внутриутробного развития и было обнаружено органическое поражение структуры головного мозга в виде гипоплазии мозжечка, субэпендимальных кист и расширения большой цистерны головного мозга [8]. О пренатальном выявлении субэпендимальных кист головного мозга сообщено и в наблюдении Т. Вагоу и соавт. [22]. При митохондриальных заболеваниях также описаны случаи пренатальной диагностики гидронефроза [5, 8].

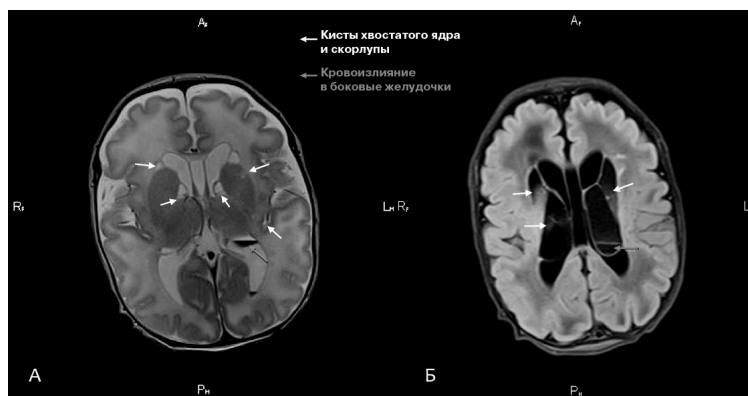


Рис. 2. МРТ головного мозга ребенка в возрасте 8 сут жизни.

А – T2 взвешенное изображение в аксиальной плоскости. Белыми стрелками показаны кисты по контурам боковых желудочков, являющиеся характерным признаком митохондриальных заболеваний. Красными стрелками показаны продукты биodeградации гемоглобина в просвете желудочковой системы (последствия внутрижелудочкового кровоизлияния).

Б – томограмма выполнена в режиме Flair в аксиальной плоскости. Белыми стрелками показаны кисты в паравентрикулярных областях и в проекции подкорковых ядер, что характерно для митохондриальных заболеваний.

Fig. 2. MRI of the child's brain at the age of 8 days of life.

А – T2 weighted image in the axial plane. White arrows show cysts along the contours of the lateral ventricles, which are a characteristic feature of mitochondrial diseases. Red arrows show the products of biodegradation of hemoglobin in the lumen of the ventricular system (consequences of intraventricular hemorrhage).

Б – the tomogram is performed in the Flair in the axial plane. White arrows show cysts in paraventricular regions and in the projection of the subcortical nuclei, which is characteristic of mitochondrial diseases.

Состояние ребенка резко ухудшилось к концу 1-х суток жизни после периода «светлого промежутка», отмечался выраженный синдром угнетения, мышечная гипотония, дыхательные нарушения (потребовавшие проведения искусственной вентиляции легких), ухудшение гемодинамики, декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз. Неонатальная манифестация синдрома истощения мтДНК в более чем 80% случаев описана в виде выраженного синдрома угнетения, мышечной гипотонии, энцефалопатии, дисфагии с эпизодами срыгивания в сочетании с повышенным уровнем лактата и метаболическим ацидозом, возникающими после периода «светлого промежутка» [20, 28]. Патогенетически повышение уровня лактата связано с тем, что при функциональном нарушении дыхательной цепи изменяется окислительно-восстановительный баланс в цитоплазме, что приводит к нарушению функционирования цикла Кребса из-за избытка НАДН по отношению к НАД⁺. Этот процесс приводит к увеличению концентрации лактата, повышению молярного соотношения лактат/пируват и концентрации кетоновых тел в крови [5, 9]. Согласно данным литературы, уровень лактата у детей с синдромом истощения мтДНК 13-го типа составляет от 6,3 до 21 ммоль/л. Отмечается повышение уровня лактата в цереброспинальной жидкости [20]. Нормальное молярное соотношение лактат/пируват состав-

ляет <20, тогда как, по данным М. Van Rij и соавт., у детей с мутациями в гене *FBXL4* этот показатель составил 71 [8]. У нашей пациентки уровень пирувата не исследовался.

В нашем наблюдении гиперлактатемия являлась ведущей лабораторной характеристикой заболевания, однако этот признак не является высокоспецифичным. Причинами повышения концентрации лактата в крови также могут служить перинатальная асфиксия, врожденные пороки сердца, сепсис, заболевания печени и почек, дефекты β -окисления жирных кислот, органические ацидурии, нарушение метаболизма биотина, углеводного обмена и др., что представляет большие трудности для ранней диагностики патологии [9, 24, 28].

При обследовании пациента наблюдалось несоответствие между клиническими признаками инфекционного процесса с декомпенсированным лактатацидозом и отрицательными маркерами системной воспалительной реакции в сочетании с отсутствием очагов инфекции и бактериемии. На фоне посиндромной терапии отмечалось некоторое улучшение состояния ребенка, но при этом сохранялись неврологические нарушения и выраженный лактатацидоз, что позволило заподозрить метаболическое заболевание. При исследовании спектра аминокислот была выявлена повышенная концентрация аланина, лейцина и орнитина, что часто обнаруживают при лактатацидозе. Уровень лактата в моче, а также метаболитов цикла Кребса (фумаровой кислоты, пирувата, сукцината) был значительно повышен, что также характерно для ряда митохондриальных заболеваний. Схожие изменения органических кислот в моче были описаны М.С. Van Rij и соавт. в клиническом наблюдении ре-

бенка с синдромом истощения мтДНК 13-го типа [8].

У нашей пациентки концентрация FGF-21 в плазме превышала верхнюю границу нормы в 2 раза, а концентрация GDF-15 — более чем в 7 раз. Эти данные соответствуют недавним публикациям о том, что GDF-15 является более чувствительным маркером митохондриальной патологии. При гепатоцеребральных формах синдрома истощения мтДНК уровень обоих маркеров повышается в среднем в 15 раз выше границы нормы [10, 27, 29]. В возрасте 8 сут жизни ребенку проводилась МРТ головного мозга, на которой были обнаружены высокоспецифичные признаки энцефаломиопатической формы митохондриального заболевания: симметричные поражения подкорковых ядер в виде кистозных изменений [30].

Таким образом, в настоящей работе представлено наблюдение пациентки с неонатальной манифестацией митохондриального заболевания — синдромом истощения мтДНК 13-го типа, обусловленным мутациями в гене *FBXL4*. Первые признаки заболевания были неспецифичными и имели характер сепсисоподобного симптомокомплекса, появившегося после периода светлого промежутка в состоянии ребенка. Отмечался выраженный синдром угнетения, мышечной гипотонии, а также стойкий лактатацидоз, повышение уровня митохондриальных биомаркеров FGF-21 и GDF-15 в плазме крови и симметричные поражения в подкорковых структурах на МРТ головного мозга. В настоящее время не существует патогенетического лечения синдрома истощения мтДНК, но выявление генотипа пациента дает основание для проведения пренатальной диагностики, которая поможет предотвратить повторное рождение больного ребенка в семье.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. Science 1999; 283: 1482–1488.
- Pfeffer G., Majamaa K., Turnbull D.M., Thorburn D., Chinnery P.F. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: 1–42. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3
- Maypek E. Inborn Errors of Metabolism — Early Detection, Key Symptoms and Therapeutic Options. Bremen. UNI-MED, 2008; 128.
- Schaefer A.M., Taylor R.W., Turnbull D.M., Chinnery P.F. The epidemiology of mitochondrial disorders—past, present and future. Biochim Biophys Acta 2004; 1659: 115–120.
- Honzik T., Tesarova M., Magner M., Mayr J., Jesina P. et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. J Inher Metab Dis 2012; 35: 749–759. DOI 10.1007/s10545-011-9440-3
- Gibson K., Halliday J.L., Kirby D.M., Yapfite-Lee J., Thorburn D.R., Boneh A. Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates: clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. Pediatrics 2015; 122: 1003–1008. DOI: 10.1542/peds.2007-3502
- Debray F.G., Lambert M., Mitchell G.A. Disorders of mitochondrial function. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 471–482. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328306ebb6
- Van Rij M.C., Jansen F.A.R., Hellebrekers D.M.E.I., Onkenhout W., Smeets H.J.M., Hendrickx A.T. et al. Polyhydramnios and cerebellar atrophy: a prenatal presentation of mitochondrial encephalomyopathy caused by mutations in the *FBXL4* gene. Clin Case Rep 2016; 4 (4): 425–428. DOI: 10.1002/ccr3.511
- Koene S., Smeitink J. Mitochondrial medicine. A clinical guideline. First edition. Netherlands. Khondrion, Nijmegen, 2011; 135.
- Крылова Т.Д., Прошлякова Т.Ю., Байдакова Г.В., Иткис Ю.С., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Биомаркеры в диагностике и мониторинге лечения болезней клеточных органелл. Медицинская генетика 2016; 15 (7): 3–10. [Krylova T.D., Proshlyakova T.Yu., Baydakova G.V., Itkis Yu.S., Kurkina M.V., Zakharova E.Yu. Biomarkers in diagnosis and treatment monitoring for the cell organelles diseases. Meditsinskaya genetika 2016; 15 (7): 3–10. (in Russ)]
- Liang C., Ahmad K., Sue C.M. The broadening spectrum of mitochondrial disease: Shifts in the diagnostic paradigm. Biochim Biophys Acta 2014; 1840 (4): 1360–1367. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.10.040

12. Davis R., Liang C., Edema-Hildebrand F., Riley C., Needham M. Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease. *Neurology. Amer Acad Neurol* 2013; 81: 1819–1826. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436068.43384.ef
13. Pagliarini D.J., Calvo S.E., Chang B., Sheth S.A., Vafai S.B., Ong S.E. et al. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell* 2008; 134 (1): 112–123. DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.016
14. Даниленко Н.Г., Цыганкова П.Г., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д., Давыденко О.Г. Синдромы митохондриальной деплеции в неврологической практике: клинические особенности и ДНК-диагностика. *Неврология и нейрохирургия (Восточная Европа)* 2013; 19 (3): 97–111. [Danilenko N.G., Tsigankova P.G., Sivickaya L.N., Lev-dansky O.D., Davidenko O.G. Syndromes of mitochondrial depletion in neurological practice: clinical features and DNA diagnostics. *Nevrologiya i neirokhirurgiya (Eastern Europe)* 2013; 19 (3): 97–111. (in Russ)]
15. El-Hattab A.W., Craigen W.J., Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1863 (6): 1539–1555. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.02.017
16. Дегтярева А.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Чеглецова Е.В., Готье С.В., Цырюльников О.М. Недостаточность митохондриальной деоксигуанозинкиназы. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2009; 1: 27–30. [Degtyareva A.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Chegletsova E.V., Gotye S.V., Tsyru-nikova O.M. Mitochondrial deoxyguanosine kinase deficiency. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2009; 1: 27–30. (in Russ)]
17. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Аbruкова А.В. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма. *Рос вестн пед и перинатол* 2012; 57: 4(2): 54–61. [Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Abru-kova A.V., Politova E.A. Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies caused by polymerase gamma gene mutations. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2012; 57: 4(2): 54–61. (in Russ)]
18. Bonnen P.E., Yarham J.W., Besse A., Wu P., Faghih E.A., Al-Asmari A.M. et al. Mutations in FBXL4 cause mitochondrial encephalopathy and a disorder of mitochondrial DNA maintenance. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 471–481. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.07.017
19. Gai X., Ghezzi D., Johnson M.A., Biagosch C.A., Shamseldin H.E., Haack T.B. et al. Mutations in FBXL4, encoding a mitochondrial protein, cause early-onset mitochondrial encephalomyopathy. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 482–495. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.07.016
20. Huemer M., Karall D., Schossig A., Abdenur J.E. Clinical, morphological, biochemical, imaging and outcome parameters in 21 individuals with mitochondrial maintenance defect related to FBXL4 mutations. *J Inher Metab Dis* 2015; 38 (5): 905–914. DOI:10.1007/s10545-015-9836-6
21. Antoun G., McBride S., Vanstone J., Naas T., Michaud J., Red-path S. Detailed Biochemical and Bioenergetic Characterization of FBXL4-Related Encephalomyopathic Mitochondrial DNA Depletion. *JIMD Reports* 2016; 27: 1–9. DOI: 10.1007/8904_2015_491
22. Baroy T., Pedurupillay C., Bliksrud Y., Rasmussen M., Holmgren A., Vigeland M.D. et al. A novel mutation in FBXL4 in a Norwegian child with encephalomyopathic mitochondrial DNA depletion syndrome 13. *Eur J Med Genet* 2016; 59: 342–346. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.05.005
23. Winston J. T., Koeppe D. M., Zhu C., Elledge S. J., Harper J. W. et al. A family of mammalian F-box proteins. *Curr Biol* 1999; 9: 1180–1182
24. Nirupam N., Nangia S., Kumar A., Saili A. An unusual case of hyperlactataemia in a neonate. *Intern J STD & AIDS* 2012; 24 (12): 986–988. DOI: 10.1177/0956462413487326
25. Lefevre M.F., Verhaeghe B.J., Declerck D.H., Van Bocxlaer J.F., De Leenheer A.P., De Sagher R.M. Metabolic Profiling of Urinary Organic Acids by Single and Multicolumn Capillary Gas Chromatography. *J Chromatogr Sci* 1989; 27 (1): 23–29.
26. Mroch A.R., Laudenschlager M., Flanagan J.D. Detection of a novel FH whole gene deletion in the proband leading to subsequent prenatal diagnosis in a sibship with fumarate deficiency. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.a.34344
27. Dashe J., McIntire R.D., Ramus R., Santos-Ramos, Twickler D.M. Hydranios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 134–139.
28. Raju G.P., Li H.C., Bali D., Chen Y.T., Urion D.K., Lidov H.G. et al. A case of congenital glycogen storage disease type IV with a novel GBE1 mutation. *J Child Neurol* 2008; 23: 349–352. DOI: 10.1177/0883073807309248
29. Montero R., Yubero D., Villarroja J., Henares D., Jou C., Rodríguez M.A., Ramos F. et al. GDF-15 Is Elevated in Children with Mitochondrial Diseases and Is Induced by Mitochondrial Dysfunction. *PLoS ONE* 2016; 11 (2): e0148709.
30. Dimmock D.P., Lawlor M.W. Presentation and Diagnostic Evaluation of Mitochondrial Disease. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64 (1): 161–171. DOI: 10.1016/j.pcl.2016.08.011.

Поступила 20.05.17

Received on 2017.05.20

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.

Клиническое значение показателей катионных белков, миелопероксидазы лейкоцитов и фибронектина плазмы крови при вирусных менингитах у детей

О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Clinical value of indicators of cationic proteins, leukocytes myeloperoxidase and fibronectin blood plasma in viral meningitis in children

O.G. Kimirilova, G.A. Kharchenko

Astrakhan state medical University, Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia

Цель исследования: установить клинико-диагностическое значение цитохимических показателей лейкоцитов периферической крови (катионных белков и миелопероксидазы), фибронектина плазмы крови для оценки степени тяжести, прогнозирования течения и исхода вирусных менингитов у детей.

Материал и методы. У 450 больных вирусными менингитами (энтеровирусной, арбовирусной, паротитной, герпесвирусной, аденовирусной этиологии) детей в возрасте до 14 лет определяли показатели микробицидной системы лейкоцитов (катионные белки, миелопероксидаза) и фибронектин плазмы крови. Этиологический диагноз менингита подтверждался выделением вирусной РНК из крови и ликвора методом полимеразной цепной реакции, иммуноферментным анализом.

Результаты и выводы. Установлено, что тяжелые формы, затяжное течение, летальный исход вирусных менингитов у детей сопровождаются достоверной супрессией катионных белков, миелопероксидазы, фибронектина плазмы крови, максимально выраженной при летальных исходах, по сравнению с тяжелой формой, но с благоприятным исходом и с контролем. Установленные параметры дисбаланса катионных белков, миелопероксидазы, фибронектина плазмы крови являются объективными критериями адаптационного синдрома, отражающего состояние системы фагоцитоза при вирусных менингитах у детей и могут рассматриваться как дополнительные критерии прогнозирования течения и исхода заболевания.

Ключевые слова: дети, вирусный менингит, катионные белки, миелопероксидаза лейкоцитов, фибронектин плазмы крови.

Для цитирования: Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клиническое значение показателей катионных белков, миелопероксидазы лейкоцитов и фибронектина плазмы крови при вирусных менингитах у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 63–68. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-63-68

Objective: was to establish clinical and diagnostic value of cytochemical indices of peripheral blood leukocytes (cationic protein and myeloperoxidase), fibronectin blood plasma to assess the severity, predict the course and outcome of viral meningitis in children. **Subjects and methods.** In 450 patients with viral meningitis (enterovirus, arbovirus, parotitic, herpesviral, adenovirus etiology) at the age of 14 years, the parameters of the microbicidal system of leukocytes (cation proteins, myeloperoxidase) and fibronectin blood plasma were determined. Etiological diagnosis of meningitis was confirmed by release of viral RNA from blood and cerebrospinal fluid by the polymerase chain reaction, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The results and conclusion. Found that severe, prolonged duration, lethal outcome of viral meningitis in children are accompanied by significant suppression of cationic proteins, myeloperoxidase, fibronectin blood plasma, maximally expressed in lethal outcomes, compared with the severe form, but with a favorable outcome and control. Settings imbalance cationic proteins, myeloperoxidase, fibronectin blood plasma are objective criteria of the adaptation syndrome that reflects the state of the phagocytosis system in viral meningitis in children and can be considered as additional criteria for predicting the course and outcome of disease.

Key words: children, viral meningitis, cationic proteins, myeloperoxidase leukocytes, fibronectin blood plasma.

For citation: Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Clinical value of indicators of cationic proteins, leukocytes myeloperoxidase and fibronectin blood plasma in viral meningitis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(5): 63–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-63-68

Вирусные менингиты в детском возрасте остаются одной из актуальных проблем педиатрии, в общей структуре нейроинфекций у детей они составляют до 80%. По данным литературы и наших наблюдений, в этиологической структуре вирусных менингитов у детей преобладают энтеровирусные и арбовирусные менингиты. К редким формам можно отнести заболевания, вызванные вирусом

паротита, герпесвирусами и группой респираторных вирусов [1, 2].

Клиническая картина вирусных менингитов характеризуется острым началом с повышением температуры тела до 38 – 39°C и выше, головной болью с тошнотой или рвотой. Ведущие клинические синдромы – внутричерепная гипертензия, менингеальный синдром, изменения ликвора с увеличением количества клеток в спинномозговой жидкости до 300 в 1мкл и более. Несмотря на благоприятное течение, исходом заболевания могут являться гидроцефалия, эпилепсия, очаговая микросимптоматика и др. [3, 4].

У детей фагоцитоз и обеспечивающие его завершённый характер микробицидные системы лейкоцитов (катионные белки, миелопероксидаза) оказывают

© Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Кимирилова Ольга Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета

Харченко Геннадий Андреевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета 414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

влияние на течение и исход заболевания. Катионные белки в малых концентрациях стимулируют, а в больших подавляют основные биохимические процессы в клетках очага воспаления, что дает основание отнести катионные белки к медиаторам воспаления. При воспалительном процессе катионные белки способны высвободиться во внеклеточную среду и участвовать в резорбции иммунных комплексов и обезвреживании внеклеточно расположенных бактерий и вирусов, вызывая в дальнейшем выход миелопероксидазы из нейтрофилов. Это приводит к внутриклеточному уменьшению содержания катионных белков и миелопероксидазы [5–9].

Миелопероксидаза является важной составной частью антимикробной активности фагоцитов, а механизм ее бактерицидного действия состоит в галогенировании белков бактерий. Как показатель активности нейтрофилов, миелопероксидаза может служить маркером интенсивности воспалительного процесса [10–12]. Фибронектин плазмы крови способен стимулировать фагоцитоз, участвует в процессах коагуляции, фибринолиза, репарации тканей, восстановлении микроциркуляции, регуляции межклеточных взаимоотношений [13].

Клиническое значение изменений показателей микробицидной системы лейкоцитов, фибронектина плазмы крови и их связь с развитием воспалительного процесса у больных вирусными менингитами до конца не изучены. В частности, не уточнена их роль в плане прогнозирования течения и исходов заболевания у детей. Приведенные данные свидетельствуют, что оптимизация диагностики, прогнозирования течения и исходов вирусных менингитов у детей является важной проблемой педиатрии, решение которой направлено на сохранение здоровья и качества жизни пациентов, перенесших вирусный менингит.

Цель исследования: установить клинико-диагностическое значение цитохимических показателей лейкоцитов периферической крови (катионных белков и миелопероксидазы), фибронектина плазмы крови для оценки степени тяжести, прогнозирования течения и исхода вирусных менингитов у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось у больных вирусными менингитами детей в возрасте до 14 лет, находившихся на лечении в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахани. Критериями включения в исследование являлись: госпитализация в стационар с диагнозом менингита, длительность заболевания не более 3 дней, добровольное согласие родителей ребенка.

Выделены три группы пациентов: 1-я группа — на этапе изучения этиологической структуры менингитов — 1050 детей в возрасте до 14 лет, находившихся на лечении в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» в период

с 2000 по 2014 г. (анализ карт стационарного больного, архивные данные) с диагнозом менингита; 2-я группа — на этапе специальных исследований (определение катионных белков и миелопероксидазы лейкоцитов периферической крови и фибронектина плазмы крови) — 450 больных вирусными менингитами (161 — энтеровирусными, 157 — арбовирусными, 72 — паротитным, 33 — аденовирусным, 27 — герпесвирусными), из которых у 283 (62,9%) заболевание протекало в среднетяжелой, а у 167 (37,1%) — в тяжелой форме; 3-я группа, контрольная — 50 детей в возрасте до 14 лет, не болевших инфекционными заболеваниями в течение последних 3 нед. Сбор материала от лиц группы контроля проводился в детских учреждениях, травматологических стационарах.

Клиническим материалом для лабораторного определения катионных белков и миелопероксидазы являлась периферическая кровь, а фибронектина — плазма крови, получаемые общепринятыми методами. Взятие крови от больных вирусными менингитами проводилось при поступлении больного в стационар (1–3-й день заболевания), в динамике на 7–10-й день госпитализации и перед выпиской из стационара (конец 3-й недели).

Этиологическая расшифровка менингитов осуществлялась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) с коммерческими тест-системами, выпускаемыми в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (г. Москва).

Для определения катионных белков лейкоцитов применялась методика [14] при внесении изменений в окраску ядер и оценку реакции [15]. Результаты оценивали по проценту положительно реагирующих лейкоцитов. Дополнительно определяли коэффициенты 1 (соотношение лейкоцитов с высокой и умеренной активностью катионных белков) и 2 (процент лейкоцитов с высокой активностью катионных белков от общего количества положительно реагирующих лейкоцитов).

Определение миелопероксидазы проводили бензидиновым способом. Мазок периферической крови фиксировали раствором спирт–формалин в течение 10 с, промывал проточной водой и обрабатывал рабочим реактивом в течение 20 мин (20 мг бензидина растворить в 6,0 мл 96% спирта и добавить 4 мл дистиллированной воды). Перед использованием к полученному раствору добавляли 1 каплю 3% перекиси водорода, после чего мазок промывали проточной водой и докрашивали в течение 5 мин сафранином. Результаты оценивались по тем же параметрам, что и катионные белки.

Концентрацию фибронектина плазмы крови определяли методом ИФА, по инструкции фирмы-производителя, с использованием набора реагентов для определения фибронектина ЗАО «БиоХимМак», г. Москва. Количество фибронектина выражали в мкг/мл.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ MSExcel – 2003 (Microsoft, США) и Statistica 7.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Установлено, что на территории Астраханской области вирусные менингиты составляют 79,8%, бактериальные – 20,2% от общего количества случаев менингитов у детей. Ведущая эпидемиологическая значимость вирусных менингитов связана с энтеровирусами ECHO – серотипами 20, 21, 30, Коксаки А-9, В-1-6 (38,7% случаев) и арбовирусами – вирусом лихорадки Западного Нила, штаммами 913= 64, Астрахань-12 (35,8% случаев). Вирусные менингиты другой этиологии (герпесвирусной, паротитной, аденовирусной) составляют 15,7%, а неуточненной этиологии – 9,8% от общего количества вирусных менингитов (см. рис.). До 63% больных приходилось на городское население, а максимальная заболеваемость отмечалась в возрастной группе от 3 до 7 лет (61%). Среди клинических форм вирусных менингитов преобладали заболевания средней тяжести (62,9%), протекавшие с гипертензионным синдромом у 63% пациентов.

В остром периоде тяжелых форм вирусных менингитов общее количество положительно реагирующих на катионные белки лейкоцитов снижалось до $52,3 \pm 0,7\%$ ($p < 0,001$), а при менингитах средней тяжести – до $54,0 \pm 0,8\%$ (в группе контроля –

$56,9 \pm 1,4\%$). В периоде реконвалесценции этот показатель при среднетяжелых формах заболевания приближался к уровню в группе контроля и составлял $56,8 \pm 0,9\%$, а у больных, перенесших тяжелую форму, оставался ниже, чем в группе контроля, – $48,7 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$; табл.1).

Для острого периода тяжелых форм вирусных менингитов было характерно уменьшение количества лейкоцитов с высоким содержанием катионных белков – $7,7 \pm 0,8\%$ против $36,2 \pm 0,85\%$ в группе контроля ($p < 0,001$). Количество лейкоцитов с умеренным содержанием катионных белков было увеличено до $34,4 \pm 0,9\%$, а количество клеток с «выходом» катионных белков за пределы клетки составляло $9,6 \pm 0,6\%$ против $0,18 \pm 0,006\%$ в группе контроля ($p < 0,001$; см. табл.1). Коэффициенты 1 и 2 снижались параллельно степени тяжести в 2–4 раза и более по сравнению с контролем. При вирусных менингитах средней тяжести изменения данных показателей были аналогичными, но выраженными в меньшей степени (см. табл.1).

На наш взгляд, именно соотношение клеток с различным содержанием катионных белков, а не общее количество положительно реагирующих на катионные белки лейкоцитов наиболее достоверно отражает процессы нарушений микробицидной системы лейкоцитов. В периоде реконвалесценции нормализации показателей не происходило, а коэффициенты 1 и 2 оставались сниженными по сравнению с контролем (см. табл.1).

Таблица 1. Показатели катионных белков (КБ) и миелопероксидазы (МП) лейкоцитов при вирусных менингитах у детей в зависимости от степени тяжести и периода заболевания ($M \pm m$)

Table 1. Indicators of cationic proteins and myeloperoxidase of leukocytes viral meningitis in children, depending on the severity and period of the disease ($M \pm m$)

Показатель и степень тяжести	Количество лейкоцитов, содержащих КБ, МП, %				Коэффициент	
	всего	с высоким содержанием КБ, МП	с умеренным содержанием КБ, МП	с выходом КБ, МП за пределы клетки	1	2
КБ в группе контроля ($n=50$)	$56,9 \pm 1,4$	$36,2 \pm 0,85$	$20,5 \pm 0,74$	$0,18 \pm 0,006$	1,76	63,6
КБ в острый период менингита:						
тяжелые формы ($n=167$)	$52,3 \pm 0,7^*$	$7,7 \pm 0,8^*$	$34,4 \pm 0,9^*$	$9,6 \pm 0,6^*$	0,22	14,7
среднетяжелые формы ($n=283$)	$54,0 \pm 0,8$	$14,3 \pm 0,6^*$	$33,1 \pm 1,0^*$	$6,5 \pm 0,5^*$	0,43	26,5
КБ в период реконвалесценции:						
тяжелые формы ($n=167$)	$48,7 \pm 0,9^*$	$25,4 \pm 0,8^{**}$	$23,3 \pm 0,7^{**}$	$3,08 \pm 0,23^{**}$	1,1	52,15
среднетяжелые формы ($n=283$)	$56,8 \pm 0,9^*$	$30,2 \pm 0,7^{**}$	$24,8 \pm 0,7^{**}$	$1,74 \pm 0,16^{**}$	1,2	53,16
МП в группе контроля ($n=50$)	$93,6 \pm 2,1$	$72,8 \pm 1,4$	$20,6 \pm 0,6$	$0,21 \pm 0,008$	3,53	77,8
МП в острый период менингита:						
тяжелые формы ($n=167$)	$73,6 \pm 0,8^*$	$25,0 \pm 0,6^*$	$40,0 \pm 1,06^*$	$8,5 \pm 0,7^*$	0,62	34
среднетяжелые формы ($n=283$)	$84,2 \pm 0,9^*$	$36,9 \pm 1,1^*$	$40,4 \pm 1,07^*$	$9,5 \pm 0,6^*$	0,9	43,8
МП в период реконвалесценции:						
тяжелые формы ($n=167$)	$82,1 \pm 1,1^{**}$	$47,2 \pm 1,3^{**}$	$34,2 \pm 1,1^{**}$	$3,7 \pm 0,6^{**}$	1,38	57,5
среднетяжелые формы ($n=283$)	$88,9 \pm 1,0^{**}$	$54,5 \pm 1,3^{**}$	$30,9 \pm 1,2^{**}$	$3,7 \pm 0,4^{**}$	1,76	61,3

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля; ** – $p < 0,001$ до и после стандартного лечения, ° – $p < 0,05$.

Снижение количества лейкоцитов, реагирующих на катионные белки, до 40%, снижение коэффициента 1 до 0,22, а коэффициента 2 до 14,7 свидетельствует об истощении кислороднезависимых бактерицидных механизмов лейкоцитов, развитии вторичных гранулоцитопатий, являющихся одной из причин затяжного течения, возможного неблагоприятного исхода менингита, что было доказано лабораторно, путем определения индекса стимуляции лейкоцитов с помощью культуры *Staph. aureus*. Величина индекса стимуляции составляла в остром периоде менингита от $0,99 \pm 0,02$ до $1,04 \pm 0,06$, в периоде реконвалесценции — от 0,96 до 1,2 при показателе в контрольной группе $1,4 \pm 0,07$, что свидетельствует об отсутствии адекватного ответа катионных белков на стимуляцию бактериальным агентом — явление гипореактивности катионных белков ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Величина показателя катионных белков имела обратную корреляционную связь с выраженностью лихорадки ($r = -0,62$; $p < 0,05$), затяжным течением заболевания ($r = -0,48$; $p < 0,05$), летальным исходом ($r = 0,82$; $p < 0,001$).

В острый период тяжелых форм вирусных менингитов общее количество лейкоцитов, содержащих миелопероксидазу, было снижено по сравнению с группой контроля ($73,6 \pm 0,8\%$ против $93,6 \pm 2,14$; $p < 0,001$). Количество клеток с высоким содержанием миелопероксидазы также было достоверно снижено ($p < 0,001$). В периоде реконвалесценции количество лейкоцитов, содержащих миелопероксидазу, увеличивалось по сравнению с острым периодом, но оставалось ниже чем в контроле, а количество лейкоцитов с высоким содержанием этого фермента было в 1,5 раза ниже показателя контроля (см. табл.1). При среднетяжелых формах заболевания закономерности изменений показателей миелопероксидазы были аналогичными, но менее выраженными.

Количество клеток с умеренным содержанием миелопероксидазы было повышено во всех периодах заболевания и находилось в интервале 30,9–40,4%, в зависимости от этиологического фактора менингита, без нормализации показателя в периоде реконвалесценции. Более значительно менялось количество лейкоцитов с «выходом» миелопероксидазы за пределы клетки. Величина данного показателя в остром периоде тяжелых форм вирусных менингитов составляла $8,5 \pm 0,7\%$ что в 40,5 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). В периоде реконвалесценции тяжелых форм менингита количество лейкоцитов с «выходом» миелопероксидазы за пределы клетки оставалось достоверно ($p < 0,001$) повышенным. Минимального уровня показателя миелопероксидазы достигали при летальных исходах. Общее количество лейкоцитов, положительно реагирующих на миелопе-

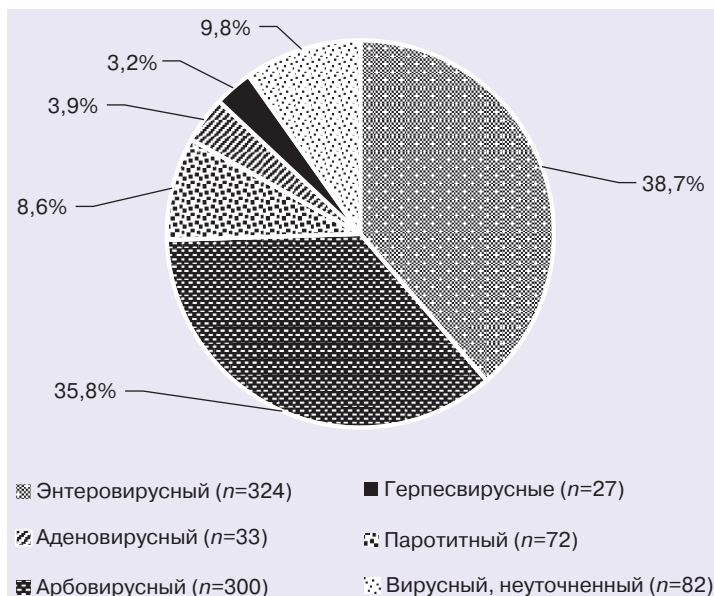


Рисунок. Структура вирусных менингитов у детей в Астраханской области (n=838; собственные данные).

Figure Structure of viral meningitis in children in the Astrakhan region (n=838; own data).

роксидазу, снижалось до $50,0 \pm 3,6\%$ (табл.2), при показателе контрольной группы $93,6 \pm 2,14$ ($p < 0,001$). Значительные отклонения отмечались и в соотношении клеток с различной степенью активности миелопероксидазы. Так, количество лейкоцитов с высоким содержанием этого фермента снижалось до $7,0 \pm 1,6\%$, что находило отражение в величине коэффициентов. Коэффициент 1 уменьшался до 0,19 (в 18,5 раза по сравнению с контролем), а коэффициент 2 — до 14 (в 5,6 раза). Данные изменения могут быть обусловлены усиленным потреблением миелопероксидазы в процессе фагоцитоза и являться прогностическим признаком возможного неблагоприятного исхода заболевания. У больных с затяжным течением менингита на 3–4-й неделе заболевания количество лейкоцитов, реагирующих на миелопероксидазу, увеличивалось до $77,2 \pm 0,75\%$. Количество клеток с высокой активностью фермента повышалось до $20,1 \pm 0,6\%$, что в 2,9 раза превышало показатель у больных с летальным исходом. Количество клеток с умеренной активностью увеличивалось до $47,3 \pm 1,0\%$, с выходом миелопероксидазы — до $9,8 \pm 0,5\%$. Коэффициент 1 составлял 0,42, а коэффициент 2 был равен 26, что почти в 2 раза выше по сравнению с величинами данных коэффициентов при летальных исходах и в 3 раза по сравнению с острым течением тяжелых форм менингита. Величина показателя миелопероксидазы при тяжелых формах заболевания имела высокую обратную корреляцию с выраженностью лихорадки ($r = -0,85$; $p < 0,05$), летальным исходом ($r = -0,73$; $p < 0,01$).

Снижение коэффициентов 1 и 2, отражающих соотношение лейкоцитов с различной активностью миелопероксидазы, индекса стимуляции лейкоцитов культурой *Staph. aureus* в остром периоде тяжелых форм

Таблица 2. Показатели катионных белков (КБ), миелопероксидазы (МП) лейкоцитов, фибронектина (ФН) плазмы крови в зависимости от течения вирусных менингитов у детей ($M \pm m$)Table 2. Indicators cationic proteins and myeloperoxidase of leukocytes, fibronectin blood plasma depending on the course of viral meningitis in children ($M \pm m$)

Течение менингита	Показатель		
	КБ, %	МП, %	ФН, мкг/мл
Контрольная группа ($n=50$)	56,9 $\pm$ 1,4	93,6 $\pm$ 2,1	101,0 $\pm$ 2,0
Острое ($n=80$)	50,4 $\pm$ 0,9*	80,2 $\pm$ 0,7*	50,8 $\pm$ 4,3*
Затяжное ($n=42$)	40,8 $\pm$ 0,7°	77,2 $\pm$ 0,75°	45,8 $\pm$ 4,3*
Летальный исход ($n=5$)	39,0 $\pm$ 1,2* ^Δ	50,0 $\pm$ 3,6* ^Δ	9,5 $\pm$ 0,85* ^Δ

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ° – $p < 0,001$ о сравнению показателей острого и затяжного течения; Δ – $p < 0,001$ по сравнению показателей острого течения и летальных исходов.

вирусных менингитов лежит в основе вторичных гранулоцитопатий, оказывая влияние на течение менингита и возможность неблагоприятного исхода заболевания.

Показатели фибронектина плазмы крови имели достоверные различия в зависимости от тяжести и течения заболевания (см. табл.2). В остром периоде тяжелых форм показатель фибронектина составлял 63,2 $\pm$ 3,98 мкг/мл, при менингите средней тяжести – 73,4 $\pm$ 3,2 мкг/мл, что достоверно ниже, чем в группе контроля (101,0 $\pm$ 2,0 мкг/мл; $p < 0,001$). В периоде реконвалесценции этот показатель увеличивался при тяжелых формах до 87,6 $\pm$ 3,8 мкг/мл ($p < 0,05$), а при среднетяжелых формах достоверно отличался от показателя контрольной группы.

У 21,5% больных с тяжелыми формами вирусных менингитов в остром периоде заболевания отмечались отклонения от средних показателей (характерных для тяжелых форм) в 2 раза и более в сторону снижения. Это расценивалось как латентное проявление недостаточности фибронектина, которая имела высокую обратную корреляционную связь с величиной цитоза ликвора ($r = -0,81$; $p < 0,05$). У больных с летальным исходом показатели фибронектина на протяжении всего периода заболевания были монотонно низкими, с максимальным снижением до 9,5 $\pm$ 0,85 мкг/мл в терминальной стадии менингита (см. табл. 2; $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). Уровень фибронектина 12,8 $\pm$ 1,6 мкг/мл являлся критическим, имел среднюю обратную коррелятивную связь с неблагоприятным исходом менингита ($r = -0,64$; $p < 0,001$). Уменьшение концентрации фибронектина плазмы крови можно объяснить рядом факторов: потреблением за счет связывания с микроорганизмами и участием в процессе фагоцитоза, антитромбическим действием фибронектина, функциональной недостаточностью клеток, вырабатывающих

фибронектин. Независимо от механизма, вызывающего снижение фибронектина, его недостаток в плазме крови приводит к нарушению опсонизации микроорганизмов и снижению фагоцитоза.

Приведенные в табл. 2 параметры дисбаланса показателей катионных белков, миелопероксидазы лейкоцитов, фибронектина плазмы крови отражают адаптационные возможности неспецифических факторов защиты и системы фагоцитоза, влияющие на течение и исход заболевания. При снижении показателя катионных белков до 50,4 $\pm$ 0,9%, миелопероксидазы до 80,2 $\pm$ 0,7%, фибронектина плазмы крови до 50,8 $\pm$ 4,3 мкг/мл можно прогнозировать острое течение заболевания. Затяжному течению менингита присуще снижение этих показателей до 40,8 $\pm$ 0,7, 77,2 $\pm$ 0,75, 45,8 $\pm$ 4,3 мкг/мл соответственно. Прогностически неблагоприятным признаком являлось снижение показателей до 39,0 $\pm$ 1,2, 50,0 $\pm$ 3,6, 9,5 $\pm$ 0,85 мкг/мл соответственно, что встречалось у больных с летальным исходом (см. табл. 2).

Выводы

1. Тяжелые формы, затяжное течение, летальные исходы вирусных менингитов у детей сопровождаются супрессией микробицидной системы лейкоцитов и фибронектина плазмы крови, максимально выраженной при неблагоприятном исходе заболевания.

2. Параметры дисбаланса катионных белков, миелопероксидазы лейкоцитов и фибронектина плазмы крови являются объективными критериями адаптационного синдрома, отражающего состояние системы фагоцитоза при вирусных менингитах у детей, и могут рассматриваться как дополнительные критерии прогнозирования течения и исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Зиновьева Л.Н., Иванов И.В. Клиническая характеристика серозных менингитов у детей. Инфекционные болезни 2014; 12 (1): 187. [Zinov'eva L.N., Ivanov I.V. Clinical characteristics of serous meningitis in children. Infektsionnye bolezni 2014; 12 (1): 187. (in Russ)]
2. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Иммуноглобулинотерапия энтеровирусных менингитов у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61 (2): 79–83. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-2-79-83 [Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Immunoglobulin therapy of en-

- teroviral meningitis in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2016; 61 (2): 79–83. (in Russ) DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-2-79-83]
3. Кимирилова О. Г., Романцов М.Г., Харченко Г.А. Иммунотропная терапия арбовирусных инфекций у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2013; 58 (3–4): 44–49. [Kimirilova O. G., Romantsov M.G., Kharchenko G.A. Immunotropic therapy of arbovirus infections in children. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2013; 58 (3–4): 44–49. (in Russ)]
 4. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей. Санкт-Петербург: Тактик-Студио 2015; 855. [Skrpchenko N.V. Neuroinfections in children. Saint-Petersburg: Taktik-Studio 2015; 855. (in Russ)]
 5. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. Санкт-Петербург: Фолиант 2002; 416. [Alekseev N.A. Clinical aspects of leukopenia, and neutropenia functional disorders of neutrophils. Saint-Petersburg: Foliant 2002; 416. (in Russ)]
 6. Губжикова Е. Б. Цитохимия катионного белка при острых пневмониях. *Фундаментальные исследования* 2004; 1: 49. [Gubzhokova E.B. Cytochemistry cationic protein in acute pneumonia. *Fundamental'ny issledovaniya* 2004; 1:49. (in Russ)]
 7. Королева О.И., Петрова Г.К., Шакирова Л.З. Прогностическое значение лизосомальных катионных белков оральных нейтрофилов при острой бронхолегочной патологии у подростков. *Вопр соврем педиатр* 2006;5(1):282–283. [Koroleva O.I., Petrova G.K., Shakirova L.Z. Prognostic value of lysosomal cationic proteins in neutrophils of oral acute bronchopulmonary pathology in adolescents. *Current pediatrics* 2006; 5: 1: 282–283. (in Russ)]
 8. Вишневецкая И.Ф., Морозова Ю.В., Карпенко С.Ф. Активность неферментных катионных белков при инфекциях вирусной и риккетсиозной этиологии. *Материалы 3 Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням*. 2011 март 28–30. М 2011; 69. [Vishnevetskaya I.F., Morozova Yu.V., Karpenko S.F. Activity-enzymatic cationic proteins with infections of viral and rickettsial etiology. *Materials of the 3rd Annual Russian Congress on infectious diseases*. 2011 march 28–30. Moscow 2011; 69. (in Russ)]
 9. Молочный В.П., Солодовников О.Н. Микробицидная активность нейтрофильных лейкоцитов крови и цереброспинальной жидкости у детей, больных гнойными и серозными менингитами. *Детские инфекции* 2012; 11 (4): 16–19. [Molochnyj V.P., Solodovnikov O.N. Microbicidal activity of neutrophils of blood and cerebrospinal fluid in children with purulent and serous meningitis. *Detskie infektsii* 2012; 11 (4): 16–19. (in Russ)]
 10. Горудько И.В., Черкалина О.С., Соколов А.В. Новые подходы к определению концентрации и пероксидазной активности миелопероксидазы в крови человека. *Биоорганическая химия* 2009; 35 (5): 210. [Gorud'ko I.V., Cherkalina O.S., Sokolov A.V. New approaches to the determination of the concentration and peroxidase activity of myeloperoxidase in human blood. *Bioorganicheskaya khimiya* 2009; 35 (5): 210. (in Russ)]
 11. Arnhold J. Human myeloperoxidase in innate and acquired immunity. *Arch Biochem Biophys* 2010; 500 (1): 92–106. DOI.org/10.1201/b16753-6
 12. Allen R.C. Myeloperoxidase selectively binds and selective kills microbes. *Infect Immunol* 2011; 79 (1): 474–485. DOI: 10.1128/IAI.00910-09.
 13. Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Астахин А.В. Плазменный фибронектин как маркер эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и циррозах печени. *Кубанский научный медицинский вестник* 2009; 109 (4): 116–120. [Levitan B.N., Umerova A.R., Astakhin A.V. Plasma fibronectin as a marker of endogenous intoxication in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik* 2009; 109 (4): 116–120. (in Russ)]
 14. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М: Медицина 1978; 33–34. [Pigarevskij V.E. Granular leukocytes and their properties. Moscow: Meditsina 1978; 33–34. (in Russ)]
 15. Вишневецкий Ф.Э., Вишневецкая И.Ф., Назарова Е.И. Клиническое значение цитохимического исследования неферментных катионных белков лейкоцитов периферической крови. *Клин мед* 1981; 11: 88–91. [Vishnevetskij F.E., Vishnevetskaya I.F., Nazarova E.I. The Clinical significance of cytochemical enzymatic cationic proteins of peripheral blood leukocytes. *Klin med* 1981; 11: 88–91. (in Russ)]

Поступила 21.05.17

Received on 2017.05.21

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.

Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру

М.Ю. Рыков^{1,2}, В.Г. Поляков^{1,3}

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва;

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know?

M.Yu. Rykov^{1,2}, V.G. Polyakov^{1,3}

¹Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Детская онкология — сложная специальность, требующая привлечения различных специалистов — детских онкологов, патоморфологов, лучевых диагностов, хирургов. Жизнь пациента зависит, прежде всего, от своевременной диагностики, поскольку чем раньше начато специализированное лечение, тем выше вероятность достижения ремиссии. В этой связи особую актуальность представляет проблема раннего выявления злокачественных новообразований. Сложность решения данной проблемы связана с атипичностью течения онкологических заболеваний и их редкостью, что, в свою очередь, приводит к отсутствию «онкологической настороженности» врачей первичного звена — участковых педиатров. Именно от педиатров зависит своевременная диагностика злокачественных новообразований. Данная лекция посвящена клиническим проявлениям и диагностике злокачественных новообразований у детей: гемобластозов и солидных опухолей.

Ключевые слова: дети, онкология, злокачественные новообразования, солидные опухоли, гемобластозы, диагностика, клиническая картина.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 69–79. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79

Pediatric oncology is a complex specialty, requiring the involvement of various specialists — pediatric oncologists, pathomorphologists, radiation diagnosticians, surgeons. The patient's life depends, first of all, on the timeliness of the diagnosis, since the earlier the specialized treatment is started, the higher the probability of achieving remission. In this connection, the problem of early detection of malignant neoplasms is particularly relevant. The complexity of solving this problem is related to the atypical nature of the oncological diseases and their rarity, which leads to the lack of «oncological alertness» of primary health care physicians — district pediatricians. Early diagnosis of malignant neoplasms depends particularly on pediatricians. This lecture is devoted to the clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: hemoblastoses and solid tumors.

Key words: children, oncology, malignant tumors, solid tumors, hemoblastoses, diagnostics, clinical picture.

For citation: Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know?. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(5): 69–79 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79

Проблемы лечения детей с онкологическими заболеваниями актуальны во всем мире. Успехи, связанные с внедрением интенсивных протоколов химиотерапии, трансплантации костного мозга, органосохраняющего лечения, позво-

ляют достигать ремиссии у значительного количества пациентов.

Известно, что чем раньше начато специализированное лечение, тем выше вероятность благоприятного исхода. Так, лечение, начатое на ранних стадиях заболевания при нефробластоме, позволяет добиться ремиссии у 95% пациентов, при остеосаркоме — у 70%, при саркоме Юинга — у 65%, при рабдомиосаркоме — у 59%. Если заболевание выявлено на распространенных стадиях, данный показатель существенно ниже. Например, для перечисленных выше нозологий он составляет 25, 6, 7 и 8% соответственно [1].

В этой связи особую актуальность представляет проблема раннего выявления злокачественных новообразований. Сложность решения данной проблемы связана с атипичностью течения онкологических заболеваний и их редкостью, что, в свою очередь, приводит к отсутствию «онкологической настороженности» врачей первичного звена — участковых пе-

© Рыков М.Ю., Поляков В.Г., 2017

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — к.м.н., научн. сотр. отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, доц. кафедры онкологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, SPIN-код: 7652-0122, ORCID: 0000-0002-8398-7001

Поляков Владимир Георгиевич — д.м.н., проф., академик РАН, зам. директора, зав. отделением опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, зав. кафедрой детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава России, SPIN-код: 8606-3120, ORCID: 0000-0002-8096-0874
115478 Москва, Каширское ш., д. 24

диатров. Педиатру, как и врачу любой другой специальности, редко приходится сталкиваться с детьми, пораженными злокачественными опухолями. За свою врачебную практику среднестатистический педиатр встречает около 8 детей с истинными опухолями. Именно с этим связаны возможные ошибки в диагностике и, как следствие, в лечении. Жизнь пациента зависит прежде всего от своевременности диагностики, следовательно, напрямую от «онкологической настороженности» педиатра.

Эпидемиология злокачественных новообразований.

В России ежегодно злокачественные новообразования впервые диагностируются приблизительно у 3500 детей (15 на 100 000*). Так, в 2015 г. впервые взяты под диспансерное наблюдение 3102 ребенка в возрасте 0–14 лет (в 2014 г. – 3003 ребенка), в возрасте 0–17 лет – 3624 (в 2014 г. – 3535), число впервые выявленных опухолей у детей в возрасте 0–14 лет составило 3123, в возрасте 15–17 лет – 3644. Под наблюдением в онкологических учреждениях в 2015 г. находились 17 515 пациентов в возрасте 0–14 лет (в 2014 г. – 16 540), в возрасте 0–17 лет – 22 484 (в 2014 г. – 21 217) [1]. Доля злокачественных новообразований с морфологически подтвержденным диагнозом в 2015 г. у детей в возрасте 0–14 лет составила 92,6% (в 2014 г. – 89,6%), у детей в возрасте 0–17 лет – 93% (в 2014 г. – 91,4%) [1].

Показатели распределения пациентов в возрасте 0–14 лет по стадиям опухолевого процесса составили: I стадия – 7,1% (в 2014 г. – 7,7%), II стадия – 14% (в 2014 г. – 15,2%), III стадия – 8,9% (в 2014 г. – 10,4%), IV стадия – 8,6%, как и в 2014 г. (для возрастной группы 0–17 лет – 8% (8,8%), 15,4% (15,7%), 9,2% (10,9%), 9,1% (9,1%) соответственно) [1]. Высокий удельный вес больных с неуставленной стадией заболевания, составивший в 2015 г. для детей 0–14 лет 61,4% (0–17 лет – 58,3%), обусловлен тем,

* Здесь и далее – детского населения в возрасте 0–17 лет.

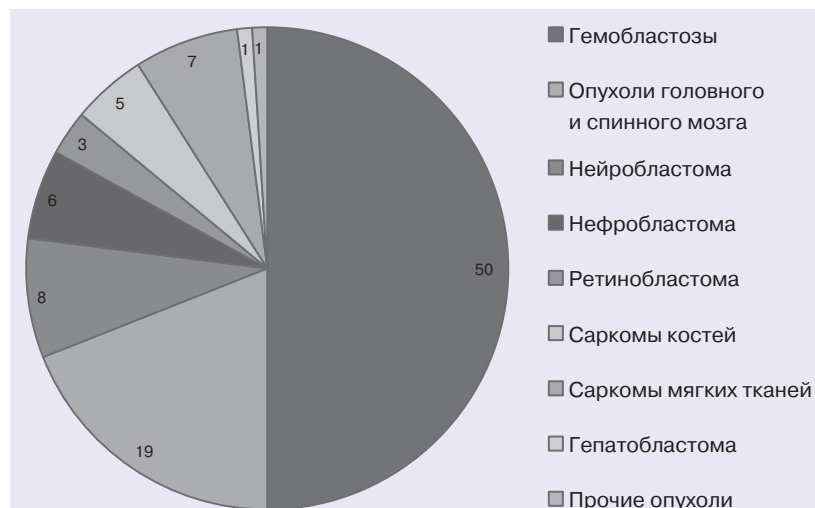


Рисунок. Структура злокачественных новообразований у детей (%).
Fig. Structure of malignant neoplasms in children (%).

что около половины злокачественных новообразований у детей – гемобластозы [1]. Доля детей с злокачественными новообразованиями, выявленными активно, для возрастной группы 0–14 лет составила лишь 4,9%, для возрастной группы 0–17 лет – 5,1% [1].

В структуре злокачественных новообразований у детей первое место занимают гемобластозы, далее – опухоли головного и спинного мозга, нейробластома, опухоли костей и мягких тканей, почек, глаза, печени (см. рисунок). Из этого следует, что большинство солидных опухолей специфичны именно для детского возраста, тогда как среди взрослых встречаются в редчайших случаях.

Трудности диагностики злокачественных новообразований у детей объясняются не только редкостью данных патологий, но и особенностями их клинического течения: преобладанием опухолей «скрытых локализаций», множеством «заболеваний-масок», под которыми скрыты проявления злокачественных опухолей, преобладанием в клинической картине общих симптомов над местными признаками. Возраст пациентов определяет понятные сложности при выяснении жалоб и анамнеза болезни.

Первичный опухолевый симптомокомплекс. Общие признаки злокачественных новообразований в ряде случаев появляются раньше местных, они объединяются терминами «первичный опухолевый симптомокомплекс» или «паранеопластический синдром» и, хотя не являются специфическими, должны настораживать врача в отношении онкологического заболевания и побуждать его к углубленному обследованию пациента для исключения или подтверждения злокачественного новообразования [2].

Первичный опухолевый симптомокомплекс представляет собой разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма. Наиболее часто наблюдаются гиподинамия, отсутствие аппетита, похудание, вялость, слабость, быстрая утомляемость, капризность, анемия, субфебрилитет, дерматиты. Данная симптоматика обусловлена неспецифическими реакциями со стороны органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ (гормоны, протеины, факторы роста, цитокины, антитела), что вызывает патологическое повышение активности клеток и формирует те или иные проявления, например, синдром Кушинга, лихорадку, эритроцитоз.

В патогенезе развития первичного опухолевого симптомокомплекса имеют значение реакции иммунной систе-

мы в ответ на наличие опухолевого, иммунологически чужеродного антигена. Это лежит в основе развития клинической симптоматики дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений.

В некоторых случаях первичный опухолевый симптомокомплекс предшествует местным симптомам опухоли, в других — проявляется одновременно с ними, иногда присоединяется после верификации опухолевого процесса. Наибольшие трудности возникают в случаях, когда признаки данного симптомокомплекса трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, что приводит к назначению неоправданного лечения и выявлению злокачественных новообразований на поздних стадиях.

Первичный опухолевый симптомокомплекс при верификации злокачественных новообразований отмечается у 15% пациентов, у 50% он развивается во время лечения, у 35% — на поздних стадиях заболевания. Регрессия его проявлений коррелирует с ответом опухоли на проводимую терапию [2].

Лейкоз — наиболее частое опухолевое заболевание детского возраста, которое встречается преимущественно в первые 5–7 лет жизни. Среди всех лейкозов у детей, в отличие от взрослых, подавляющее большинство (более 95%) приходится на острые формы.

Острые лейкозы — клональные заболевания, возникающие из одной мутированной кроветворной клетки, которая относится либо к очень ранним, либо к коммитированным в направлении различных линий кроветворения клеткам предшественников. Таким образом, острый лейкоз — злокачественная опухоль, возникающая из бластных клеток. Диагноз острого лейкоза устанавливается в том случае, если количество бластных клеток в костном мозге превышает 25% [3]. Острый лейкоз у детей по морфологическому происхождению разделяется на острый лимфобластный (80%) и острый нелимфобластный (20%) лейкозы, которые отличаются друг от друга как биологически, так и клинически, но во всех случаях клиническое течение характеризуется высокой скоростью нарастания симптоматики, ведущей к быстрой гибели больного [3, 4].

Клинические проявления. В клинической картине острого лейкоза обычно отмечается присутствие различных симптомокомплексов, наиболее частые среди них:

1. Интоксикационно-воспалительный синдром, который проявляется вялостью, апатичностью, снижением аппетита, потерей массы тела, необъяснимой лихорадкой. Это является следствием снижения иммунитета из-за уменьшения количества лейкоцитов гранулоцитарного ростка (в первую очередь — нейтрофилов). У таких детей отмечаются частые рецидивирующие респираторные воспалительные заболевания на протяжении коротких временных промежутков;

2. Анемический синдром, основными проявлениями которого служит снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, бледность кожных и слизистых покровов, одышка, тахикардия вследствие гемической гипоксии;
3. Геморрагический синдром, при котором отмечаются полиморфные кровоизлияния в кожный покров тела и слизистые, кровотечения (носовые, желудочно-кишечные, почечные и т.п.). Это связано с замещением мегакариоцитарного ростка бластными клетками и, как следствие, уменьшением количества тромбоцитов в крови до критических цифр;
4. Гиперпластический синдром, который обусловлен лейкоэмической инфильтрацией и представлен системной лимфаденопатией (увеличены лимфатические узлы практически всех групп, безболезненные, небольших размеров), гепатоспленомегалией, оссалгиями. Последние являются следствием массивной инфильтрации бластными клетками костного мозга длинных трубчатых костей, что приводит к повышению внутрикостного давления и возникновению болей. Кроме того, массивное размножение бластных клеток ведет к их выходу за пределы костно-мозгового канала под надкостницу, что также служит причиной возникновения клинической картины, похожей на таковую при остром гематогенном остеомиелите. В этом случае крайне сложно провести дифференциальную диагностику этих двух заболеваний (острого лейкоза и острого гематогенного остеомиелита) на ранних этапах развития, только результаты посева и цитологического исследования костного мозга позволяют поставить правильный диагноз;
5. Менингеальный и гипертензионный синдромы, которые характеризуются головной болью, рвотой, ригидностью мышц затылка, симптомами Кернига, Брудзинского, судорогами клонико-тонического характера и т.п. Это является следствием развития нейролейкоза, когда опухоль метастазирует в оболочки головного и спинного мозга. Нередко подобные проявления имитируют клиническую картину менингита или энцефалита. Однако у таких детей в анамнезе отсутствует эпидемиологический компонент. Нередко диагноз устанавливается по результатам цитологического исследования ликвора.

Кроме этих симптомокомплексов могут присутствовать и другие, но важно понимать, что наличие двух и более из них является очевидным показанием для срочного и активного исключения диагноза острого лейкоза и в первую очередь для направления пациента на исследование общего анализа крови.

Диагностика острого лейкоза:

1. Общий анализ крови, при исследовании которого, как правило, отмечаются снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, измене-

ние количества лейкоцитов, также возможно появление бластов.

2. Пункция костного мозга (как правило, из костей таза, не менее чем из 3 точек с каждой стороны) с последующей окраской его по Романовскому—Гимзе и цитологическим исследованием. При этом выявляются количество бластных клеток более 25%, нарушение нормальных клеточных соотношений, уменьшение или отсутствие мегакариоцитов.
3. Цитохимическое исследование костного мозга (реакция на пероксидазу и хлорацетатэстеразу, содержание липидов, гранулярное распределение материала в ШИК-реакции в виде пурпурных гранул по периферии цитоплазмы, активность кислой фосфатазы).
4. Иммунофенотипирование (обнаружение дифференцировочных антигенов на мембране бластных клеток).
5. Цитогенетическое исследование костного мозга с поиском хромосомных нарушений, типичных для различных вариантов острого лейкоза.
6. Молекулярно-биологические исследования (ПЦР-диагностика) костного мозга с поиском более тонких вариантов поломок информационного аппарата (ДНК) клеток.
7. Люмбальная пункция (диагностика нейрорлейкоза).

Злокачественные лимфомы — группа злокачественных новообразований крови, которые характеризуются первичным опухолевым поражением лимфатической системы. К злокачественным лимфомам относятся: болезнь (или лимфома) Ходжкина (ранее — лимфогранулематоз) и неходжкинские лимфомы.

Лимфома Ходжкина наиболее часто возникает в подростковом возрасте. Причем, если у детей до 15 лет ее доля в общей структуре онкологической заболеваемости не превышает 7–8%, то в возрасте 15–18 лет — более 20%. Неходжкинские лимфомы — полиморфная группа опухолей, наиболее частыми из которых являются В- и Т-клеточные лимфомы. Неходжкинские лимфомы, как правило, диагностируются у детей в возрасте 5–7 лет. Следует акцентировать внимание на том, что злокачественные лимфомы практически никогда не встречаются у детей грудного возраста [4].

Клинические проявления. Для этих заболеваний общим является присутствие лимфопролиферативного симптомокомплекса. В отличие от острого лейкоза, при этих заболеваниях, как правило, увеличиваются не все группы лимфатических узлов, а несколько расположенных в непосредственной близости. Общим для них является возможное присутствие симптома интоксикации, который возникает в результате воздействия цитокинов, секретируемых клетками Ходжкина: лихорадка; ночные профузные поты; потеря массы тела более чем на 10% за предшествующие 6 мес.

При лимфоме Ходжкина у детей, как правило, отмечается увеличение шейных и шейно-надключичных (60–80%), внутригрудных (паратрахеальные, трахеобронхиальные, бронхопульмональные, реже — передней группы) лимфатических узлов. Поражение лимфоузлов других групп (подмышечные, паховые, бедренные) у детей с лимфомой Ходжкина наблюдается редко, но у подростков казуистикой не является.

Наиболее часто клинически поражение лимфоузлов при этом заболевании начинается с увеличения одного из них (чаще — на шее), с постепенным вовлечением в процесс рядом расположенных. Характерно проявление локальной лимфаденопатии, при которой обнаруживается «пакет» увеличенных лимфатических узлов различных размеров, достигающих 5 см и более в диаметре, не спаянных между собой, безболезненных, с неизменной кожей над ними. Наиболее точным и понятным определением и описанием этого служит термин «симптом картошки в мешке», который ввел российский педиатр А.А. Кисель в начале XX века. Развитие этой симптоматики происходит постепенно и, учитывая отсутствие боли, даже при визуально определяемой асимметрии шеи пациенты не обращаются активно к врачу.

При исключительно загрудинном развитии заболевания на первый план выступают признаки бронхиальной обструкции без явных признаков воспаления.

Неходжкинские лимфомы достаточно часто имеют клинические проявления, характерные для лимфомы Ходжкина, но темпы развития заболевания отличаются стремительностью. Особенность В-клеточных лимфом заключается в том, что развиваются они, как правило, из лимфоидной ткани, расположенной в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Поэтому их признаками служат проявления кишечной непроходимости, в том числе инвагинация кишечника, опухоль в животе, запоры, возникшие без явной причины и др.

Диагностика злокачественных лимфом:

1. Клинический анализ крови (характерны нормохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, эозинофилия, моноцитоз, повышение СОЭ).
2. Биохимический анализ крови (возможно повышение уровня лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, церулоплазмينا, гаптоглобина, фибриногена).
3. Биопсия лимфатических узлов с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.
4. Рентгенография или компьютерная томография грудной клетки в 2–5 проекциях (увеличение тимуса встречается в 20%, поражение легких — также в 20%).
5. Ультразвуковое исследование брюшной полости (поражение селезенки — 30%).
6. Радиоизотопная диагностика лимфатической ткани с цитратом галлия-67.

7. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкоз.
8. Костно-мозговая пункция (при подозрении на неходжкинскую лимфому).
9. Люмбальная пункция (при подозрении на неходжкинскую лимфому).

Опухоли головного и спинного мозга — гетерогенная группа новообразований, которые локализуются в структурах головного и спинного мозга и различаются по гистологическому строению и степени злокачественности. Эти опухоли занимают второе место в структуре злокачественных новообразований в педиатрии, составляя 16–20%, и являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей. На 95% они представлены опухолями головного мозга, на 5% — опухолями спинного мозга. Заболеваемость опухолями головного и спинного мозга составляет 4 на 100 000. Показатель заболеваемости выше у мальчиков (4,2 на 100 000) по сравнению с девочками (3,8 на 100 000) [5].

Наблюдаются два пика заболеваемости опухолями головного мозга. Первый пик с небольшим преобладанием мальчиков отмечается в первое десятилетие жизни, второй наблюдается у взрослых с третьего-четвертого десятилетия жизни и достигает максимума к 60 годам. В структуре первого пика преобладают эмбриональные новообразования головного мозга и пилоидная астроцитома. С третьего десятилетия жизни резко повышается заболеваемость опухолями, типичными для взрослых, — супратенториальными глиомами.

Клинические проявления. Ведущими в клинике опухолей мозга являются симптомы повышенного внутричерепного давления — утренняя головная боль, рвота, косоглазие или другие расстройства зрения. Головная боль возникает утром, при вставании с постели, облегчается рвотой и снижается в течение дня. Рвота наблюдается у 80% больных с опухолью головного мозга. Осмотр глазного дна выявляет признаки отека диска зрительного нерва. У детей раннего возраста симптомы внутричерепной гипертензии приводят к макроцефалии.

В самом начале заболевания редкие рвоты в утренние часы, приносящие облегчение, родители связывают с погрешностью в питании и не обращаются к врачу. Повторная рвота у больных с опухолями головного мозга при отсутствии очаговой неврологической симптоматики часто является причиной таких ошибочных диагнозов, как гастрит и гастродуоденит, глистная инвазия, менингит.

Головную боль также некоторое время не связывают с опухолью, и врачи, в том числе неврологи, назначают лечение по поводу переутомления, вегетососудистой дистонии и других заболеваний. Лишь нарастание интенсивности и частоты головной боли является причиной для обследования.

При опухолях задней черепной ямки в клинической картине доминируют симптомы повышенного

внутричерепного давления. При опухолях в мозжечке отмечается нарушение походки и равновесия.

Опухоли полушарий мозга характеризуются очаговыми симптомами — судороги, выпадение полей зрения, нейропатия или дисфункция кортико-спинального тракта. Срединнорасположенные супратенториальные опухоли могут вызывать эндокринные нарушения — диэнцефальный синдром (отставание в развитии и кахексия).

Около 15–45% первичных опухолей головного мозга (эмбриональные опухоли, эпендимарные и герминативно-клеточные опухоли) метастазируют в другие отделы ЦНС. Неврологические нарушения при метастазах иногда нивелируют симптомы первичной опухоли.

Клинические симптомы опухолей спинного мозга — боли в спине (в 50% случаев), резистентность при сгибании туловища, спазм паравертебральных мышц, деформация спины (прогрессирующий сколиоз), нарушение походки, снижение рефлексов в верхних конечностях и увеличение в нижних, нарушение чувствительности в зависимости от уровня поражения, положительный симптом Бабинского, нарушение работы сфинктеров мочевого пузыря и/или анального. Симптомы компрессии спинного мозга усиливаются в лежачем положении и уменьшаются в положении сидя.

Диагностика опухолей головного и спинного мозга:

1. Магнитно-резонансная томография головного мозга и/или спинного мозга с контрастированием.
2. Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови при опухолях пинеальной области и/или хиазмально-селлярной области и/или подкорковых структур.
3. Исследование уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови при опухолях пинеальной области и/или хиазмально-селлярной области и/или подкорковых структур.
4. Исследование альфа-фетопротеина в спинномозговой жидкости при опухолях пинеальной области и/или хиазмально-селлярной области и/или подкорковых структур (при отсутствии внутричерепной гипертензии).
5. Исследование уровня хорионического гонадотропина в спинномозговой жидкости при опухолях пинеальной области и/или хиазмально-селлярной области и/или подкорковых структур (при отсутствии внутричерепной гипертензии).

Ретинобластома — наиболее частая внутриглазная злокачественная опухоль нейроэпителиального происхождения, поражающая сетчатку глаза. Встречается преимущественно в детском возрасте и составляет 2,5 — 4,5% злокачественных опухолей у детей. Ее частота — 0,29 — 0,31 на 100 000. Существенной зависимости заболеваемости от пола не отмечается. Средний возраст выявления ретинобластомы 21,2 мес жизни, при двустороннем поражении — 14,6 мес жизни, при одностороннем — 23,5 мес жизни.

Ретинобластома встречается в двух формах:

1. Генетическая (врожденная, 40%), при которой отмечается двустороннее мультифокальное поражение, является следствием генетических мутаций в половых клетках;
2. Спорадическая (60%) — характеризуется наличием одного опухолевого узла в одном глазу.

При первом варианте риск развития ретинобластомы у других детей в семье и в последующих поколениях, как правило, высокий (зависит от типа наследования мутаций), при втором — 6%. Риск наследования односторонней ретинобластомы увеличивается, если у пациента имеется предрасполагающая к данному заболеванию мутация.

Клинические проявления. Ретинобластома характеризуется быстрым ростом. Вследствие недостаточного кровоснабжения опухоль быстро некротизируется, в зонах некроза формируются кальцификаты. Метастазирует лимфогенным и гематогенным путем в околушные, подчелюстные, шейные группы лимфатических узлов, в кости черепа, трубчатые кости и печень.

Первоначально опухоль располагается в пределах сетчатки глаза, затем распространяется на сосудистую оболочку и стекловидное тело. Первым клиническим признаком является лейкокория — беловато-желтое свечение зрачка вследствие отражения света от поверхности опухоли. По мере роста формируется узел (один или несколько) серовато-беловатого цвета округлой формы, вдающийся в стекловидное тело. Острота зрения снижается и появляется косоглазие. В результате разрушения и прорастания трабекулярного аппарата глаза нарушается отток внутриглазной жидкости и повышается внутриглазное давление. Возникают боли в глазу, застойная инфекция, отек роговицы, расширение зрачка и отсутствие его реакции на свет. Обширные дистрофические изменения и некроз ткани опухоли ведут к возникновению воспалительных процессов (увеит, иридоциклит). Экзофтальм возникает вследствие отека клетчатки орбиты или при росте опухоли в глазницу. При распространении опухоли по глазному нерву в полость черепа возникают головная боль, тошнота, рвота.

Диагностика ретинобластомы:

1. Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры.
2. Ультразвуковое исследование орбит и глаз.
3. Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография орбит и головного мозга с контрастированием.
4. Компьютерная томография органов грудной клетки.
5. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов.

Нейробластома — эмбриональная злокачественная опухоль, возникающая из ганглиев пограничного симпатического ствола и хромаффинной ткани. В ос-

новном локализуется в забрюшинном пространстве (более 66%), реже — в заднем средостении (в 15%), также может располагаться на шее, лице и т.д.

В подавляющем большинстве случаев нейробластома выявляется у детей в возрасте первых двух лет жизни. В структуре злокачественных новообразований на ее долю приходится около 7%. Среднемировой уровень заболеваемости составляет 0,68 на 100 000, мальчики болеют несколько чаще [6].

Клинические проявления. Начальные клинические проявления нейробластомы не имеют специфичности. Однако необъяснимые приступы потливости, бледности кожных покровов, диарея и артериальная гипертензия должны настораживать педиатра. Эти симптомы могут быть проявлениями катехоламиновой интоксикации, характерной именно для нейробластомы, клетки которой продуцируют катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) и их метаболиты (ванилилминдальную и гомованилиновую кислоты).

Развернутая клиническая картина нейробластомы определяется ее локализацией:

- нейробластома забрюшинного пространства пальпируется через переднюю брюшную стенку в виде бугристого, несмещаемого опухолевого узла;
- нейробластома малого таза вызывает нарушения акта дефекации и мочеиспускания;
- нейробластома средостения обычно выявляется случайно при проведении рентгенографии грудной клетки; при высоком расположении узла может отмечаться синдром Горнера;
- при распространении нейробластомы через межпозвоночное отверстие в позвоночный канал (опухоль типа «песочных часов» или «гантелеподобной» формы) и сдавлении ею спинного мозга развиваются вялые параличи нижних конечностей и органов малого таза.

Кроме того, для нейробластомы свойственны два специфических синдрома:

- синдром миоклонус-опсиклонус с полимио-клонией, мозжечковой атаксией, нарушением походки и опсиклонусом; чаще всего наблюдается при локализации нейробластомы в грудной клетке;
- профузная водянистая диарея, вызванная тем, что клетки опухоли вырабатывают вазоактивный интестинальный пептид.

Следует отметить, что у 50% больных к моменту диагностики уже имеются метастазы, которые могут проявиться болями в костях, проптозом глазницы или гриппоподобным синдромом.

Диагностика нейробластомы:

1. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и зоны первичного опухолевого очага.

3. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием зоны первичного опухолевого очага и/или компьютерная томография зоны первичного опухолевого очага.
4. Радиоизотопная диагностика костей и/или магнитно-резонансная томография всего тела.
5. Компьютерная томография органов грудной клетки.
6. Радиоизотопная диагностика с ¹²³-йод-метайод-бензилгуанидином.
7. Морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек.

Нефробластома — высокозлокачественная эмбриональная опухоль, которая происходит из развивающихся тканей почек — метанефрогенетического роста. В структуре онкологической патологии у детей составляет 7%. Ее частота — 0,6 на 100 000. У девочек нефробластома встречается несколько чаще (1,12), чем у мальчиков (0,8).

Средний возраст детей с впервые установленной нефробластомой — 3,5 года. Как правило, она выявляется раньше, но иногда диагностируется и у более старших детей, очень редко — у взрослых [7].

Клинические проявления. Нефробластома у детей в течение длительного времени клинически почти не проявляется. Синдром малых признаков опухоли (общее недомогание, вялость, субфебрильная лихорадка, периодические боли в животе, желудочно-кишечные расстройства, артериальная гипертензия) присутствует у большинства пациентов, однако обычно ни родители, ни врачи не придают ему существенного значения. Довольно часто увеличение размеров живота в комбинации с вялостью, потливостью и раздражительностью детей трактуется педиатрами как рахит.

Обычно первым, хотя и не ранним клиническим признаком заболевания является пальпируемая опухоль в животе, которую родители (реже врачи) обнаруживают случайно. Она гладкая, иногда крупнобугристая, плотная, безболезненная, умеренно подвижная. Макрогематурия встречается менее чем у 1/4 пациентов и считается проявлением прорастания опухоли в чашечно-лоханочную систему почки. Достаточно часто (в 25%) при осмотре выявляется артериальная гипертензия (вторичная), которая развивается вследствие гиперренинемии или распространения опухолевого тромба в нижнюю полую вену вплоть до правого предсердия. Иногда происходят подкапсульные разрывы опухоли, при которых имеет место клиническая картина «острого живота». Дифференциальная диагностика проводится, как правило, с другими опухолями живота и забрюшинного пространства, а также аномалиями почек (гидронефроз, поликистоз, дистопии).

Диагностический алгоритм при нефробластоме включает, кроме общеклинического обследования, следующие методы:

1. Лабораторные исследования с целью выявления анемии, гематурии, почечной недостаточности,

уровня катехоламинов в моче (для дифференциальной диагностики с нейробластомой).

2. Рентгенологические — экскреторная урография и рентгенография грудной клетки. Первая позволяет обнаружить характерные деформации чашечно-лоханочной системы и оценить функциональную способность обеих почек. Рентгенография грудной клетки проводится с целью выявления метастаз в легкие.

С помощью ультразвукового исследования измеряются размеры опухоли, что позволит в дальнейшем оценить эффективность лечения, выявляются опухолевые тромбы в почечной и полую вену.

Диагностика нефробластомы:

1. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.
2. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием и/или компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
4. Компьютерная томография органов грудной клетки.
5. Реносцинтиграфия.

Гепатобластома. Первичные опухоли печени у детей являются относительно редкой патологией и составляют, по сведениям разных авторов, от 1 до 4% всех новообразований, встречающихся в детском возрасте. Данная патология характеризуется медленным развитием опухолевого процесса и отсутствием специфичных для этого заболевания жалоб.

Гепатобластома — наиболее частая злокачественная опухоль печени, которая развивается из эмбриональной плюрипотентной закладки. Опухоль имеет уникальное возрастное распределение. Отмечаются два возрастных пика заболеваемости: первый наблюдается при рождении или в первый месяц жизни, второй приходится на 16 — 18-й месяцы жизни. Гепатобластома встречается и у взрослых, хотя чрезвычайно редко. У детей старше 5 лет эта опухоль, как правило, отличается более агрессивным течением и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака. Чаще встречается у мальчиков: половое соотношение составляет от 1,5:1 до 2:1 [8].

Клинические проявления. Гепатобластома в большинстве случаев не имеет клинических проявлений, не считая пальпируемого в животе образования. Обычно отмечается тромбоцитоз, кроме того, установлено, что уровень альфа-фетопroteина сыворотки является первичным маркером опухоли, играющим важную роль в диагностике. Нормальный уровень — до 20 нг/мл — может повышаться в несколько тысяч раз.

Наиболее часто гепатобластома метастазирует в легкие и кости. Регионарные лимфоузлы печени поражаются чрезвычайно редко.

Диагностика гепатобластомы:

1. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
3. Компьютерная томография органов грудной клетки.
4. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.

Герминогенные опухоли — составляют не более 3% злокачественных новообразований, встречаются с частотой 1 на 30 000—40 000 новорожденных. Злокачественные формы при рождении ребенка составляют лишь 2%, но с возрастом удельный вес их быстро увеличивается и к 6 мес жизни их доля в общей структуре возрастает до 50—70%.

По гистологической картине (классификация ВОЗ, 1985) герминогенные опухоли могут быть представлены клетками одного типа — семиномы, дисгерминомы, сперматоцитной опухоли (только в яичках), эмбрионального рака, опухоли желточного мешка (эндодермального синуса), полиэмбриомы, хориокарциномы или нескольких перечисленных типов в различных комбинациях. Все они, за исключением тератом, злокачественные или незрелые (потенциально злокачественные).

Клинические проявления. Клиническая картина зависит от локализации опухоли и ее морфологического строения. Крестцово-копчиковая область является конечной точкой оседания примордиальных полипотентных герминогенных клеток, поэтому именно в ней наиболее часто локализуются герминогенные опухоли. Чаще всего они представлены зрелыми тератомами и состоят из зрелых тканей, производных всех трех зародышевых листков (кожа и ее придатки, кости, участки различных органов и т.п.). В том случае если один из компонентов опухоли представлен незрелой тканью (участки нейробластомы, рабдомиосаркомы и др.), тератома называется незрелой. Если в тератоме определяются фокусы опухоли желточного мешка, она относится к опухолям сложного строения. Как правило, эти опухоли располагаются кпереди от крестца и копчика, при больших размерах они распространяются из полости малого таза наружу между копчиком и анусом.

Опухоли яичников клинически проявляются в основном болями в животе, которые могут принимать характер острых при подкручивании ножки или разрыве опухоли. При больших размерах опухоли живот увеличивается в размерах, а при некоторых вариантах гистологического строения (дисгерминама, опухоль сложного строения) появляются признаки преждевременного полового развития или, наоборот, они отсутствуют в возрасте, когда уже должны быть. Симп-

томы опухолевой интоксикации (вялость, бледность кожных покровов, снижение аппетита и др.) возникают лишь при диссеминации опухолевого процесса.

Основной признак опухолей яичек — наличие пальпируемого образования в мошонке.

Диагностика герминогенных опухолей:

1. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов малого таза и брюшной полости и забрюшинного пространства.
2. Ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости и забрюшинного пространства и первичного опухолевого очага.
3. Компьютерная томография органов грудной клетки.
4. Радиоизотопная диагностика костей.
5. Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови.
6. Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови.
7. Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови.
8. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.

Опухоли костей у детей составляют около 10% всех злокачественных новообразований, встречаются преимущественно на втором десятилетии жизни. От 50 до 70% всех наблюдений злокачественных опухолей костей приходится на долю остеосаркомы — основной нозологической единицы в этой группе заболеваний. Второе место по частоте встречаемости у детей занимает саркома Юинга (25%).

Остеосаркома — наиболее частая первичная опухоль костей у детей, занимает шестое место по частоте среди всех злокачественных опухолей детского возраста. Опухоль происходит из примитивной костьформирующей мезенхимы, характеризуется продукцией остеоида при злокачественной пролиферации веретенноклеточной стромы. Пик заболеваемости приходится на вторую декаду жизни. У мальчиков частота заболевания выше, тогда как в более раннем возрасте преимущественно болеют девочки (у которых в этот период костный возраст больше, чем у мальчиков) [9].

Клинические проявления. Главный клинический признак остеосаркомы — боль над пораженной областью. Боль тупая, постоянная, с постепенным нарастанием интенсивности. Характерным симптомом являются ночные боли. У 3/4 больных может присутствовать мягкотканый компонент. Конечность увеличена в объеме, часто выглядит отечной. Боль и увеличение объема приводят к нарушению функции. Длительность анамнеза составляет в среднем 3 мес. Характерно поражение метафизов длинных трубчатых костей. Наиболее часто (50%) опухоль локализуется в области коленного сустава — в дистальной части бедра и проксимальной части большеберцовой кости. Часто также поражаются проксимальная часть плечевой и бедренной кости, средняя треть бедрен-

ной кости. Поражение плоских костей, особенно таза, в детском возрасте встречается менее чем в 10%.

Остеосаркома обладает значительной тенденцией к развитию гематогенных метастазов. К моменту установления диагноза у 10–20% пациентов рентгенологически определяются макromетастазы в легких. Около 80% пациентов к моменту установления диагноза имеют микрометастазы в легких, не обнаруживаемые рентгенологически, иногда видимые при компьютерной томографии. Поскольку кости не имеют развитой лимфатической системы, раннее распространение остеосаркомы в регионарные лимфоузлы встречается редко, но если это имеет место, то считается плохим прогностическим признаком. Другие зоны метастазирования — кости, плевра, перикард, почки, ЦНС. Заболевание обладает и локальным агрессивным ростом, может распространяться на эпифиз и близлежащий сустав (чаще всего поражаются коленный и плечевой суставы), распространяясь вдоль внутрисуставных структур, через суставной хрящ, через перикапсулярное пространство или прямым путем вследствие патологического перелома и может образовывать не прилежащие к ней очаги-сателлиты — «skip»-метастазы.

Саркома Юинга состоит из мелких круглых клеток со скудной цитоплазмой, круглым ядром, содержащим нежный хроматин и слабо просматривающиеся базофильные нуклеолы. В отличие от остеосаркомы она не продуцирует остеонид. Эта опухоль редко встречается у детей моложе 5 лет и у взрослых старше 30 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 10–15 лет.

Существует некоторая связь между возникновением саркомы Юинга и наличием скелетных аномалий (энхондрома, аневризмальная костная киста и т.д.), аномалий мочеполовой системы (гипоспадии, редупликация почечной системы). В отличие от остеосаркомы ионизирующая радиация не ассоциируется с возникновением саркомы Юинга [10].

Клинические проявления. Клинические признаки саркомы Юинга — усиливающиеся боли, отек над пораженной областью с нарушением функции конечности. Опухоль обычно болезненная при пальпации, быстро увеличивается в размерах. Поражение периферических нервов может вызвать развитие неврологической симптоматики. Может возникать лихорадка различной степени. Мякотканый компонент опухоли часто выражен значительно, чем костный очаг. В опухоли часто встречаются геморрагии и некрозы, что вызывает повышение местной температуры, эритему и имитирует неспецифическое воспаление, затрудняющее диагностику. Такая симптоматика позволяет в первую очередь предположить наличие остеомиелита.

Наиболее частая локализация саркомы Юинга — кости таза, бедро, большеберцовая кость, малоберцовая кость, ребра, лопатка, позвонки, плечевая кость. В противоположность остеосаркоме саркома Юинга

наиболее часто поражает плоские кости. В трубчатых костях опухоль локализуется преимущественно в диафизе и имеет тенденцию к распространению к эпифизам кости. В 91% случаев опухоль располагается интрамедуллярно, причем распространение по костномозговому каналу часто больше, чем по кости.

Рентгенологические признаки саркомы Юинга:

- деструкция кости («изъеденная молью») без четких границ, с тенденцией к распространению по костномозговому каналу;
- «луковичный периостит» — многослойный линейный периостит, который может сочетаться с игольчатым;
- в 5% случаев выявляется патологический перелом. При локализации опухоли в проксимальном участке бедренной кости патологический перелом возникает значительно чаще (более чем в 70%);
- при рентгенографии мягких тканей выявляется отчетливый мягкотканый компонент однородной структуры;
- поражение ребер часто сочетается с плевритом.

Но рентгенологические признаки не являются абсолютно патогномоничными. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими патологическими процессами в костях, в первую очередь с остеомиелитом, травмой, другими злокачественными опухолями (рабдомиосаркома, синовиальная саркома, лимфома, нейробластома).

Диагностика костных сарком:

1. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.
2. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием пораженной кости и смежных суставов.
3. Радиоизотопное исследование костей скелета и мягких тканей и/или магнитно-резонансная томография всего тела.
4. Ультразвуковое исследование зоны первичного опухолевого очага, регионарных лимфатических узлов, брюшной полости и забрюшинного пространства.
5. Компьютерная томография органов грудной клетки, пораженной кости и смежных суставов.
6. Морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек.
7. Рентгенография пораженной кости в двух проекциях (фронтальной и боковой) с масштабной разметкой.

Саркомы мягких тканей — гетерогенная группа злокачественных опухолей, первично расположенных в мягких тканях и имеющих мезенхимальное происхождения. В структуре злокачественных новообразований саркомы мягких тканей занимают 5-е место и 5% всех злокачественных опухолей детского возраста. У новорожденных и детей моложе 1 года данный вид опухолей наблюдается в 10–12% случаев.

Наиболее часто у детей встречаются: рабдомиосаркома (61%); экстраоссальная саркома Юинга и периферическая нейроэктодермальная опухоль (8%); синовиальная саркома (7%); нейрофибросаркома, ангиосаркома (4%); фибросаркома (3%) и лейомиосаркома (2%), а также экстраоссальные хондросаркома и остеосаркома, эпителиоидная саркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная гемангиоперицитома, злокачественная мезенхимомма, злокачественная шваннома, липосаркома и саркома без дополнительной характеристики. В 50% случаев рабдомиосаркомы локализируются в области головы и шеи, в 25–37% случаев — в области туловища и конечностей.

Клинические проявления. Визуально определяемая или пальпируемая опухоль — один из ранних симптомов заболевания, иногда выявляемый случайно. Клиническая картина определяется, главным образом, локализацией процесса.

- Туловище и конечности. Опухоль располагается в толще мышц, смещается в поперечном направлении, может врастать в подлежащую кость, при этом опухоль становится не смещаемой. Пальпаторно опухоль безболезненная, чаще гладкая, но может быть и бугристой, температура над ней обычно незначительно повышена. Кожа над опухолью не изменена, однако при новообразовании больших размеров может истончаться, приобретать багрово-синюшный оттенок, блеск, выраженный сосудистый рисунок. По мере роста или при локализации в дистальных отделах конечностей наблюдается болевой синдром, обусловленный сдавлением или прорастанием нервных стволов. Стойкая местная болезненность появляется при прорастании опухоли в кость, контрактура сустава — при прорастании в его оболочки.
- Голова и шея. При локализации саркомы мягких тканей в области орбиты на ранних стадиях опухолевого процесса наблюдается припухлость, экзофтальм. По мере роста новообразование может заполнять полость орбиты, прорастать в глазное яблоко, вызывая снижение зрения вплоть до полной потери.
- Носоглотка. Один из первых симптомов — нарушение носового дыхания, сопровождающееся слизисто-гнойными выделениями с неприятным запахом, гнусавость голоса. Болевой синдром, как правило, возникает при поражении костей, заполнении опухолевыми массами гайморовых пазух, прорастании в клетки решетчатого лабиринта. Также может присоединяться серозный отит.
- Среднее ухо. Одним из первых проявлений является болевой синдром, локализованный в ухе. При обтурировании опухолью слухового прохода присоединяется потеря слуха. Может определяться отечность в заушной области, паралич лицевого нерва, слизисто-гнойные выделения из слухового прохода.

- Ротоглотка. Одними из ранних являются симптомы нарушения глотания, дыхательной функции.
- Влагалище. На начальных стадиях протекает с симптомами, характерными для вульвиты, вагинита, кондиломы, полипов: выделения из половых путей (желтоватого цвета, кровяные, с примесью гноя и неприятным запахом), зуд в области влагалища, боли в области наружных половых органов. По мере обтурации уретры присоединяются симптомы затрудненного мочеиспускания, дизурические явления. При осмотре иногда обнаруживаются новообразования красного цвета.
- Мочевой пузырь. Наиболее часто локализуется в области шейки или треугольника Литтля. Опухоль характеризуется быстрым экзофитным ростом, прорастает стенки мочевого пузыря, предстательную железу. Появляются частые позывы к мочеиспусканию, тенезмы без мочеиспускания. Может наблюдаться гематурия, в том числе профузная. При присоединении вторичной инфекции развивается пиурия, которая сопровождается нарастанием дизурии, болезненным мочеиспусканием. Может развиваться частичная или полная задержка мочи, обусловленная обтурацией опухолью шейки мочевого пузыря.
- Яичко. Проявляется безболезненным уплотнением с неровными контурами в области ткани органа. По мере роста опухоли увеличиваются размеры яичка, его уплотнение, нарастает отечность мошонки, надлобковой области.
- Грудная и брюшная полости, забрюшинное пространство. При данных локализациях симптомы обусловлены прорастанием опухоли в окружающие ткани и сдавлением магистральных и центральных вен, артерий. При сдавлении верхней полой вены отмечается одышка, акроцианоз, головокружение. Также могут присоединяться симптомы непроходимости кишечника, болевой синдром, диспепсические явления, мелена.

Диагностика саркомы мягких тканей:

1. Морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические.
2. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием зоны первичного опухолевого очага.
3. Ультразвуковое исследование зоны первичного опухолевого очага, регионарных лимфатических узлов, брюшной полости и забрюшинного пространства.
4. Компьютерная томография органов грудной клетки.
5. Радиоизотопное исследование костей скелета и мягких тканей и/или магнитно-резонансная томография всего тела.
6. Морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек.

Заключение

Несмотря на кажущуюся редкость патологии, педиатры должны владеть базовыми знаниями по диагностике и дифференциальной диагностике онко-

логических заболеваний и схожих по проявлениям патологических состояний у детей, ориентироваться в некоторых тонкостях лечебно-диагностической тактики при них [11].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Купеева И.А., Караваева Л.В., Поляков В.Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Онкопедиатрия 2017; 4 (2): 91–104. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703 [Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V., Kupeeveva I.A., Karavaeva L.V., Polyakov V.G. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. Onkopediatriya 2017; 4 (2): 91–104. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703. (in Russ)]
2. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М: Издательская группа РОНЦ, 2012; 681. [Pediatric oncology. National leadership. M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova (eds). Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2012; 681. (in Russ)]
3. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., Валиев Т.Т., Курдюков Б.В., Батманова Н.А., Менткевич Г.Л. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия 2016; 3 (4): 302–308. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635 [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., Valiev T.T., Kurdyukov B.V., Batmanova N.A., Mentkevich G.L. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by protocol ALL IC-BFM 2002. Onkopediatriya 2016; 3 (4): 302–308. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635. (in Russ)]
4. Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Казанцев И.В., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Юхта Т.В., Зубаровская Л.С., Желудкова О.Г., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы. Онкопедиатрия 2016; 3 (1): 24–35. DOI: 10.15690/onco.v3i1.1526 [Gevorgyan A.G., Morozova E.V., Kazantsev I.V., Punanov Yu.A., Safonova S.A., Yukhta T.V., Zubarovskaya L.S., Zheludkova O.G., Afanas'ev B.V. High-dose polychemotherapy with transplantation of autologous hematopoietic stem cells in children with malignant tumors of the central nervous system. Onkopediatriya 2016; 3 (1): 24–35. DOI: 10.15690/onco.v3i1.1526. (in Russ)]
5. WHO classification of tumours of the central nervous system. D. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee (eds). Revised 4th edition. 2016; 408.
6. Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. Nat Rev Cancer 2013; 13 (6): 397–411. DOI: 10.1038/nrc3526
7. Kieran K., Williams M.A., McGregor L.M., Dome J.S., Krasin M.J., Davidoff A.M. Repeat nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. J Pediatr Surg 2014; 49: 149–153.
8. Yuan X.J., Wang H.M., Jiang H., Tang M.J., Li Z.L., Zou X., Fang Y.J., Pan C. et al. Multidisciplinary effort in treating children with hepatoblastoma in China. Cancer Lett 2016; 375 (1): 39–46.
9. Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N., Smeland S., Jovic G., Hook J.M. et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. Ann Oncol 2015; 26 (2): 407–414. DOI: 10.1093/annonc/mdu526.
10. Bacci G., Forni C., Longhi A. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. Eur J Cancer 2004; 40 (1): 73–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.08.022
11. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Турабов И.А. Результаты внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в одном из регионов Российской Федерации. Онкопедиатрия 2016; 3 (2): 67–79. DOI: 10.15690/onco.v3i2.154 [Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V., Turabov I.A. The results of the external audit of medical care for children with cancer in one of the regions of the Russian Federation. Onkopediatriya 2016; 3 (2): 67–79. DOI: 10.15690/onco.v3i2.154. (in Russ)]

Поступила 19.06.17

Received on 2017.06.17

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.

Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность

О.Н. Комарова, А.И. Хавкин

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

Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value

O.N. Komarova, A.I. Havkin

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Yu.E. Veltishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Среди продуктов функционального питания особое внимание уделяется пробиотическим кисломолочным продуктам. При выборе этих продуктов необходимо ориентироваться на характеристики пробиотических штаммов, входящих в их состав: микроорганизмы должны быть живыми, безопасными при использовании, жизнеспособными и стабильными при хранении, а также способными к выживанию в желудочно-кишечном тракте человека. Применение пробиотических кисломолочных продуктов должно оказывать положительное влияние на здоровье человека: обладать доказанным антиинфекционным действием, иметь иммуномодулирующие свойства, способствовать нормализации моторики желудочно-кишечного тракта. Вышеперечисленные положения должны быть подтверждены контролируемыми исследованиями.

Ключевые слова: дети, кисломолочные продукты, пробиотики, инулин, *Bifidobacterium Lactis BB-12*.

Для цитирования: Комарова О.Н., Хавкин А.И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 80–86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86

Among the products of functional nutrition, special attention is paid to probiotic cultured milk foods. When selecting these products, it is necessary to focus on the characteristics of the probiotic strains that make up their composition: microorganisms must be live, safe to use, viable and stable when stored, and also capable of surviving in the human gastrointestinal tract. The use of probiotic cultured milk foods should have a positive effect on human health: to have a proven anti-infective effect, to have immune modulating properties, to promote the normalization of gastrointestinal motility. The above provisions must be confirmed by controlled studies.

Key words: children, cultured milk foods, probiotics, inulin, *Bifidobacterium Lactis BB-12*.

For citation: Komarova O.N., Havkin A.I. Cultured milk foods in children's nutrition: nutritional and biological value. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 80–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-80-86

Состав и свойства кисломолочных продуктов

Опыт использования кисломолочных продуктов в питании человека имеет многовековую историю. Сегодня целесообразность их употребления как взрослыми, так и детьми доказана в многочисленных исследованиях, поскольку эти продукты обладают большим числом положительных свойств. Например, при употреблении кисломолочных продуктов повышается усвояемость белков и лактозы, происходит нормализация моторики кишечника, наблюдаются антиинфекционный и антиканцерогенный эффекты [1].

По определению, сформулированному в Федеральном законе № 88 о молоке и молочных продуктах: «Кисломолочный продукт изготавливается сквашиванием молока и/или молочных продуктов и/или их смесей с использованием заквасочных микроорганизмов, приводящим к снижению pH, коа-

гуляции белка и формированию соответствующего вкуса продукта, содержащего живые заквасочные микроорганизмы» [2].

При приготовлении кисломолочных продуктов с момента введения заквасочного микроорганизма в молоко запускается цепь биохимических превращений основных пищевых веществ до их структурных составляющих. Заквасочные микроорганизмы выделяют протео- и липолитические ферменты, с помощью которых происходит частичный гидролиз молочных белков до пептидов различной молекулярной массы и аминокислот и молочных жиров до ди-, моноглицеридов и свободных жирных кислот. Частичный гидролиз белков и жиров, с одной стороны, обеспечивает облегченное всасывание расщепленных компонентов в желудочно-кишечном тракте ребенка. С другой стороны, в результате гидролиза снижается антигенный потенциал молочных белков [2]. Так, по данным К. Терпенд и соавт., отмечена более низкая проницаемость кишечного барьера для β -лактоглобулина у морских свинок при вскармливании сухим ферментированным молоком в сравнении с другими видами питания и соответственно уменьшение сенсибилизации к указанному белку [3].

Углеводный компонент молока — лактоза — в кисломолочных продуктах подвергается молоч-

© Комарова О.Н., Хавкин А.И., 2017

Адрес для корреспонденции: Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., с.н.с. отдела гастроэнтерологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., рук. отдела гастроэнтерологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

нокислому брожению. Если кратко представить процесс брожения, то изначально лактоза метаболизируется до глюкозы и галактозы при воздействии β -галактозидазы. Далее галактоза также превращается в глюкозу, которая в свою очередь преобразуется в пировиноградную кислоту. Дальнейшие превращения пировиноградной кислоты могут идти в разных направлениях, которые определяются специфическими особенностями заквасочного микроорганизма и условиями среды.

Следующий продукт брожения — молочная кислота, а конечными продуктами брожения могут быть пропионовая, уксусная и масляная кислоты, а также спирт, CO_2 и другие соединения.

Молочнокислые бактерии по характеру сбраживания глюкозы подразделяют на гомо- или гетероферментативные. Гомоферментативные бактерии образуют более 90% молочной кислоты [1]. Так, культура молочнокислых ацидофильных палочек La-5® (*Lactobacillus acidophilus*) и *Streptococcus thermophilus* сбраживает лактозу до молочной кислоты [4].

Гетероферментативные бактерии около 50% глюкозы превращают в молочную кислоту, а остальное количество — в конечные продукты. К продуктам, полученным в результате гомоферментативного брожения, относятся простокваша, ацидофилин, йогурт, творог, сметана; а гетероферментативного — кефир, кумыс и др. Количество спирта и углекислоты в кисломолочном продукте определяется видом используемой закваски, количеством лактозы в исходном сырье, температурой, pH среды и продолжительностью созревания продукта. Таким образом, еще одной особенностью кисломолочных продуктов является уменьшение уровня лактозы вследствие процессов гидролиза.

Важно отметить, что продукт метаболизма лактозы — молочная кислота — обладает рядом полезных свойств. Например, в кисломолочных продуктах она способна коагулировать казеин с формированием молочного сгустка [1], а в кишечнике, снижая pH среды, создавать неблагоприятные условия для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. Кроме того, кисломолочные продукты содержат антибиотические вещества — продукты жизнедеятельности молочнокислых бактерий, способные останавливать рост возбудителей кишечных заболеваний, стафилококков, туберкулезной палочки. К таким веществам относятся низин, бензойная кислота, диплококцин и др. [2]. Поэтому использование кисломолочных продуктов оправдано при дисбиозах кишечника и кишечных инфекциях.

Кисломолочные продукты в детском питании

В России в рационе питания детей раннего возраста, начиная с 8 мес жизни, традиционно присутствуют различные виды неадаптированных кисломолочных продуктов. Их принципиальные различия в том, какие используются заквасочные микроорга-

низмы и способе приготовления продукта, которые и определяют его конечные свойства. При этом среди кисломолочных продуктов можно определить базовые, обогащенные и продукты функционального питания.

Базовые продукты содержат живые бактерии и являются источниками основных пищевых веществ и витаминов, но, как правило, обладают коротким сроком годности. Существует также понятие термизированного продукта, который производится с применением ультравысоких температур, в результате чего он приобретает длительный срок хранения, но заквасочные микроорганизмы в нем погибают. Продукты функционального питания, помимо питательных свойств, обладают способностью оказывать доказанное положительное влияние на здоровье человека, благодаря введению таких компонентов, как пищевые волокна, жирные кислоты, витамины и другие микронутриенты. Среди продуктов функционального питания особое внимание уделяется пробиотическим.

Пробиотики и кисломолочные продукты

По определению Всемирной организации здравоохранения, данному в 2001 г., пробиотиками являются «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу для здоровья организма-хозяина» [5]. Пробиотики должны быть безопасными при их использовании. Например, если исследуемый штамм принадлежит к виду, который является известным производителем токсина у млекопитающих, он должен быть проверен на производство токсинов. При принадлежности штамма к виду с известным гемолитическим потенциалом требуется определение гемолитической активности и т.п. [6]. Несмотря на то что бактерии могут быть в целом признаны безопасными (статус GRAS — Generally Regarded As Safe), необходимо оценивать безопасность каждого потенциального пробиотика [7].

Группой научных экспертов в Лондоне (2013 г.) обсуждались проблемы, описанные в научной литературе, в частности жизнеспособность и стабильность пробиотиков при хранении, их способность к выживанию в желудочно-кишечном тракте человека, что означает устойчивость к действию желчных кислот, соляной кислоты и панкреатическим ферментам [8]. По данным консенсуса, продукт питания может считаться пробиотическим, если содержит живые микроорганизмы, имеющие доказанную в воспроизводимых исследованиях у людей пользу для здоровья. Этот аспект представляет серьезную проблему для научных и промышленных исследований. Пробиотик-кандидат должен быть таксономически определенным (т.е. представленным в признанных коллекциях) микробом или сочетанием микробов (род, вид и штамм). Принято считать, что большинство эффектов пробио-

тиков штаммовзависимы и не могут распространяться на другие пробиотики того же рода или вида. Поэтому требуется точная идентификация штамма, т.е. генотипическая и фенотипическая характеристики тестируемого микроорганизма [8]. К наиболее известным пробиотическим штаммам относятся бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. thermophilus* и др.), грамположительные кокки (*Str. thermophilus*, *Staph. diaacetylactis*, *Enterococcus faecium*) и лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* GG).

Пробиотический эффект можно рассмотреть на примере *Bifidobacterium lactis* BB-12 (BB-12®). Представленный штамм является одним из самых документированных в мире. Он используется как компонент продуктов питания и пищевых добавок с 1987 г. [9]. Штамм описан более чем в 300 научных публикациях, в 130 из них представлены результаты клинических исследований. BB-12® был испытан в клинических исследованиях у лиц разного возраста — от недоношенных и младенцев до пожилых людей; по этим данным и была доказана его пробиотическая эффективность. За период использования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, поэтому BB-12 присвоен статус GRAS [7].

Оценка выживаемости штамма

По данным A. Palagia и соавт., при употреблении йогурта, содержащего BB-12® и инулин, 46 добровольцами пробиотическая бактерия методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени была обнаружена в фекальных образцах в течение 2 нед после окончания приема йогурта. При этом более 90% BB-12® в образцах фекалий были живыми [10]. В исследовании J. Matto и соавт. 14 добровольцев употребляли кисломолочный продукт, обогащенный BB-12® и ацидофильными лактобактериями. Оценка выживаемости микроорганизмов составила 79 и 100% соответственно [11].

Таким образом, по данным проведенных исследований, BB-12® демонстрировал высокую выживаемость в желудочно-кишечном тракте. Этот феномен можно объяснить низкой индукцией H⁺-АТФазной активности ферментным комплексом, который участвует в поддержании внутриклеточного pH-гомеостаза у бактерий [12].

Пробиотические кисломолочные продукты и лактазная недостаточность

Для оказания положительного влияния на здоровье человека пробиотические микроорганизмы должны поступать в организм в достаточном количестве. Большинство сообщений о положительном действии при введении традиционных пробиотиков наблюдалось после приема их в концентрации не менее 10⁷–10⁸ КОЕ/г. Показано, что на уровень лактозы в кисломолочном продукте прямое влияние оказывает

определенная клеточная концентрация пробиотического штамма. Так, была проведена оценка влияния йогурта, содержащего *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus bulgaricus* 10⁷–10⁸ КОЕ/мл, у пациентов с непереносимостью лактозы. Контроль степени гидролиза лактозы осуществлялся с помощью дыхательного теста путем измерения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе с часовыми интервалами в течение 8 ч после потребления 400 мл продукта, содержащего приблизительно 20 г лактозы. Показано, что йогурт, содержащий 10⁸ КОЕ/мл указанных выше микроорганизмов, имеет значительные концентрации микробной β-галактозидазы (приблизительно 3 Е/мл). Пики водорода в выдыхаемом воздухе при употреблении йогурта с высокой концентрацией микроорганизмов были значительно ниже (приблизительно 20 ppm) и выявлялись в течение более продолжительного времени (5–7 ч), чем в контроле (соответственно 70 ppm и 4 ч). Симптомы непереносимости лактозы у всех испытуемых отсутствовали. При употреблении йогурта, содержащего 10⁷ КОЕ/мл, показатели уровня водорода в выдыхаемом воздухе незначительно отличались от контрольных [13].

Таким образом, пробиотические кисломолочные продукты позволяют рекомендовать их в питании детей, страдающих легкой и умеренной степенью лактазной недостаточности.

Антиинфекционное действие пробиотического кисломолочного продукта

Входящие в состав кисломолочного продукта пробиотики должны оказывать антиинфекционное действие за счет высокой способности к адгезии [14]. Адгезия пробиотических микроорганизмов в муциновом слое, покрывающем слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, является предпосылкой подавления патогенов, повышения барьерной функции и формирования иммунных взаимодействий.

Таким образом, адгезия является важным механизмом в создании колонизационного потенциала в желудочно-кишечном тракте. В исследованиях *in vitro* показана способность коммерческих пробиотических штаммов к адгезии, а также подавлению выделенных потенциальных патогенов в иммобилизованной кишечной слизи. Изучаемый в том числе BB-12® показал высокую способность к адгезии и подавлению широкого спектра бактериальных патогенов, таких как *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium histolyticum*, *C. difficile*, *E. coli* K2, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Candida albicans*, *L. monocytogenes*, *S. enterica* serovar *Typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *B. vulgatus*, *E. aerogenes*, *L. monocytogenes*. При этом BB-12® демонстрировал незначительное подавление *C. histolyticum*, *S. enterica* и *S. aureus*.

Таким образом, высокая антагонистическая активность BB-12® возможно обусловлена продукцией ацетата и лактата, поскольку молочная кислота сни-

жает рН в кишке и предотвращает пролиферацию патогенных бактерий [15, 16].

В исследовании *in vitro* определялись адгезивные свойства пяти пробиотиков и их сочетаний в кишечной слизи младенцев во время и после ротавирусной диареи, а также у здоровых детей. Среди изучаемых штаммов BB-12® продемонстрировал превосходную адгезивную способность у 31% здоровых детей и у 26,1% младенцев после инфицирования. Таким образом, не было отмечено существенного влияния ротавирусной диареи на адгезивные свойства штамма [17].

В плацебо-контролируемом исследовании показана способность добавки с BB-12® и *Streptococcus thermophilus* предупреждать развитие диареи у детей [18]. В процессе исследования проводилась ежедневная клиническая оценка на предмет возникновения диареи и лабораторный анализ образцов фекалий на наличие ротавирусных антигенов с помощью иммуноферментного анализа. Образцы фекалий также получали во время эпизода диареи для вирусологического и бактериологического анализа. Ротавирусную диарею развили 31% пациентов в группе плацебо и только 7% — в опытной группе [18].

Пробиотики и антибиотикотерапия

Важная роль пробиотиков показана в способности предупреждать развитие побочных эффектов и ускорить восстановительный процесс после лечения антибиотиками.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность BB-12® и LA-5® в профилактике антибиотикоассоциированной диареи у 343 пациентов. Показано, что частота диареи в группе пациентов, получавших пробиотики, была значительно снижена до 10,8% по сравнению с 15,56% в группе плацебо. При этом заболеваемость тяжелой диареей была значительно выше в группе плацебо (96%), чем в опытной группе (31,6%). Продолжительность диареи была меньше в 2 раза в группе, получавшей пробиотики. Т.е. BB-12® в сочетании с LA-5® значительно снижает заболеваемость и продолжительность антибиотикоассоциированной диареи [19].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 88 пациентов, инфицированных *H. pylori*, получали ферментированное молоко, содержащее живые BB-12® и LA-5®, подвергнутое пастеризации ферментированное молоко или подкисленное молоко (контроль) в течение 8 нед. На 5-й неделе проводилась эрадикационная терапия *H. pylori*. Активность *H. pylori* измеряли с помощью дыхательного теста, а развитие антибиотикоассоциированной диареи и другие жалобы регистрировали с помощью утвержденных анкет. У пациентов, которые получали ферментированное молоко с живыми BB-12® и LA-5®, значительно уменьшилась продолжительность

диареи — до 4 дней по сравнению с 10 днями в группе, получавшей пастеризованное ферментированное молоко, и в контроле. Более того, пробиотики значительно улучшали желудочно-кишечные симптомы [20–22].

В другом исследовании 160 пациентов, инфицированных *H. pylori*, были рандомизированы на две группы: получающие и не получающие на фоне антихеликобактерной терапии ферментированное молоко, содержащее BB-12® и LA-5®. В результате показано уменьшение числа общих побочных эффектов (рвота, запор, диарея, металлический вкус во рту) в группе, получавшей пробиотический продукт. В этой группе была значительно выше и частота эрадикации *H. pylori*, отмечено восстановление микробиоты кишечника (по уровню бифидобактерий в кале) за 4 нед, в отличие от контрольной группы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что BB-12® и LA-5® способны предупреждать и снижать степень выраженности побочных эффектов при лечении антибиотиками, повышать качество эрадикации *H. pylori* и восстанавливать микробиоту [23].

Пробиотики и иммунная система

Многочисленными исследованиями показано положительное влияние пробиотических штаммов бактерий на иммунную систему, связанное с усилением синтеза IgA, цитокинов, фагоцитарной активности гранулоцитов крови. В нескольких исследованиях был продемонстрирован иммуномодулирующий эффект двенадцати штаммов *Bifidobacterium*. Влияние на процесс созревания дендритных клеток, полученных из человеческих моноцитов, изучалось *in vitro*. Кроме того, оценивали пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови и экспрессию цитокинов. Выявлено, что штамм BB-12® способен индуцировать созревание дендритных клеток. Экспрессия цитокинов в значительной степени варьировала в зависимости от штамма, однако BB-12® продемонстрировал индукцию интерлейкина-12 (IL-12) и фактора некроза опухоли-α (TNF-α) в высокой степени и IL-10 в низкой степени. В мононуклеарах BB-12® индуцировал высокий уровень IL-10, интерферона-γ (IFN-γ) и TNF-α [24].

Изучена способность девяти различных пробиотических штаммов бактерий влиять на созревание и экспрессию цитокинов/хемокинов в дендритных клетках человека в различных концентрациях. Выявлено, что BB-12® способен индуцировать продукцию всех тестируемых цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12 и IFN-γ). Однако реакция зависит от дозы пробиотика и увеличивается при использовании высоких доз [25].

В исследовании F. Campeotto и соавт. установлено, что назначение BB-12® оказывает стиму-

лирующее действие на иммунную систему и формирование эффективной барьерной флоры [26]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования T. Taipale и соавт., у 109 детей в возрасте от 2 до 8 мес, получавших BB-12®, наблюдалось уменьшение частоты (на 31%) и длительности респираторных инфекций [27]. Другое клиническое исследование также показало уменьшение частоты острых инфекций у детей грудного возраста. В этом исследовании младенцы в возрасте менее 2 мес были рандомизированы на две группы: получающие смеси с пробиотиками (BB-12® и LGG®) и плацебо. Продолжительность наблюдения составила 12 мес. Заболеваемость инфекциями и частота применения антибиотиков у детей в возрасте 7 мес были ниже в группе, получавшей пробиотики, по сравнению с группой плацебо. В течение первого года жизни у детей, получавших пробиотики, также было меньше рецидивирующих респираторных инфекций [28]. Очевидно, дополнительное назначение BB-12® повышает сопротивляемость организма перед обычными инфекциями путем усиления специфического иммунного ответа.

Таким образом, данные полученных исследований демонстрируют, что BB-12® способен взаимодействовать с клетками иммунной системы и может оказывать на нее положительное влияние.

Пробиотические кисломолочные продукты и запор

Воздействие молочной кислоты кисломолочных продуктов на механорецепторы кишки и увеличение содержания воды в стуле под влиянием пробиотиков приводит к улучшению консистенции стула. Такое сочетание компонентов кисломолочных продуктов способствует нормализации моторики кишки, что показывает целесообразность использования этих продуктов при запорах. С другой стороны, регулярное потребление пробиотических кисломолочных продуктов, содержащих бифидо- и лактобактерии, термофильные стрептококки, которые по типу потребляемого субстрата являются сахаролитическими, способствует образованию короткоцепочечных жирных кислот. Как известно, сахаролитическая флора поглощает углеводы, преимущественно пищевые волокна, в результате образуются указанные жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная, молочная) — маркеры относительного благополучия в кишке. Это благополучие обеспечивается в основном стабильностью кишечной микрофлоры за счет поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки, нормализации гемодинамики, блокировки рецепторов эпителиоцитов, регуляции моторики желудочно-кишечного тракта: стимуляции перистальтики тонкой и толстой кишки, опорожнения желудка, уменьшения времени транзита пищи [29].

Например, в плацебо-контролируемом исследовании с участием 209 пожилых людей дома престарелых назначали кисломолочный продукт с $1 \cdot 10^9$ КОЕ BB-12® в течение 1–7 мес (в зависимости от продолжительности пребывания). В группе, получавшей BB-12®, количество дефекаций увеличилось с 30 до 114% [30].

Свойства инулина

Инулин является полисахаридом растительного происхождения — полимером фруктозы. Он содержится в овощных культурах, таких как цикорий, топинамбур, спаржа, артишоки, чеснок. По данным S. Langlands и соавт. и A. Waligora-Dupriet и соавт. включение в диету продуктов, обогащенных инулином, способствует улучшению пищеварительной функции в кишечнике, уменьшению воспаления в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, увеличению абсорбции кальция и железа [31–33]. Применение инулина улучшает метаболизм липидов: снижается содержание триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [34]. Инулин дает бифидогенный эффект, который сохраняется на протяжении его применения. Сочетание в продукте про- и пребиотика, в частности BB-12 и инулина, подавляет рост *E. coli* и *Campylobacter jejuni*, оказывает влияние на характер стула, способствуя его размягчению [29, 35], улучшает кишечный транзит: нормализует функцию кишечника, особенно при наличии легкого запора [36].

Кисломолочные продукты детского питания

Современное производство продуктов детского питания учитывает вышеизложенные характеристики пробиотических штаммов, применяя их для создания инновационных пробиотических кисломолочных продуктов. Например, детские йогурты «ФрутоНяня» обогащены BB-12 и инулином, биолакты «ФрутоНяня» содержат *Lactobacillus acidophilus* LA-5® в количестве не менее 10^7 КОЕ/г. В процессе изготовления детских кисломолочных продуктов «ФрутоНяня» используются высококачественные заквасочные культуры *Lactobacillus (bulgaris)* и *acidophilus* соответственно) и *Streptococcus thermophilus*. Кроме того, кисломолочные продукты «ФрутоНяня» содержат инулин. Также в состав йогуртов и биолактов «ФрутоНяня» входят натуральные пюре из фруктов и ягод, которые содержат пищевые волокна, органические кислоты, натуральные сахара, витамины и минеральные вещества, полезные для ребенка.

Таким образом, кисломолочные продукты «ФрутоНяня» содержат в своем составе пре- и пробиотики, применение которых способствует укреплению здоровья человека, что доказано в многочисленных исследованиях. Кисломолочные продукты «ФрутоНяня» являются неадаптированными, разрешены в питании детей старше 8 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Тутельян В.А., Конь И.Я. Руководство по детскому питанию. М: МИА, 2009; 404–420. [Tutelyan V.A., Kon' I.Y. Guidance on baby food. Moscow: MIA 2009; 404–420. (in Russ)]
2. Федеральный закон от 12.06.2008 №88-ФЗ (ред. от 22.07.2010) «Технический регламент на молоко и молочную продукцию». <https://legalacts.ru> (ссылка активна на 3.08.2017). [Federal Law of 12.06.2008 № 88-FZ (red. by 22.07.2010) «Technical Regulations for Milk and Dairy Products». <https://legalacts.ru>, the link is active on 3.08.2017. (in Russ)]
3. Terpend K., Blaton M.A., Candall C., Wal J.M., Pochart F. Intestinal barrier function and cows milk sensitization in guinea pigs fed milk or fermented milk. JPJN 1999; 28: 191–198.
4. Black F.T. Effect of lactic acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment. Scand J Infect Dis 1991; 23: 247–254.
5. FAO/WHO. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002; <ftp://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf>
6. Commentary by the Scientific Committee on Animal Nutrition on Data Relating to Toxin Production. Scientific Opinion. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General. December 2001. Retrieved 5 June 2016. http://ec.europa.eu/commission/index_en
7. FDA, Food and Drug Administration. GRAS Notice Inventory. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000049. 2002. <http://www.fda.gov>
8. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11 (8): 506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
9. Black F.T. Placebo-controlled double-blind trial of 4 lactobacilli strains (HIP) used as prophylactic agent against traveller's diarrhea (2 trials). Report by G.Nirnberger, Bioconsult, GmbH 1987. Vienna, Austria, 1996. <http://www.efsa.europa.eu>
10. Palaria A., Johnson-Kanda I., O'Sullivan D.J. Effect Of A Synbiotic Yogurt On Levels of Fecal Bifidobacteria, Clostridia And Enterobacteria. Appl Environ Microbiol 2012; 78: 933–940. DOI: 10.1128/AEM.05848-11
11. Matto J., Fonden R., Tolvanen T., Vonwright A., Vilpponen-salmela T., Satokari R. et al. Intestinal survival and persistence of probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains administered in tri plestrain yoghurt. Int Dairy J 2006; 16: 1174–1180
12. Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. H⁺-ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance. Int J Food Microbiol 2004; 93: 109–113. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2003.10.009
13. Lin M.Y., Savaiano D., Harlander S. Influence of nonfermented dairy products containing bacterial starter cultures on lactose maldigestion in humans. J Dairy Sci 1991; 74: 87–95. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78147-2
14. Picard C., Fioramonti J., Francois A., Robinson T., Neant F., Matuchansky C. Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 495–512. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02615.x
15. Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human path-ogen adhesion to intestinal mucus. Lett Appl Microbiol 2007; 45: 454–460. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2007.02212.x
16. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M. Comparative study of Bifidobacterium animalis, Escherichia coli, Lactobacillus casei and Saccharomyces bou-lardii probiotic properties. Arch Microbiol 2009; 191: 623–630. DOI: 10.1007/s00203-009-0491-x
17. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8 (2): 293–296. DOI: 10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001
18. Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., Perman J.A., Yolken R.H. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hos-pital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994; 344: 1046–1049.
19. Bhalla A. Randomized placebo-controlled, double blind, multicentric trial on efficacy and safety of providac techsules (lactobacillus acidophilus LA-5 and bifidobacterium BB-12) for prevention of antibiotic-associated diarrhea in Indian patients. 40th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology, September 11-13, 2011. J Clin Pharmacol 2011; 51 (9): 1327. DOI: 10.1177/0091270010418046
20. Sheu B.S., Cheng H.C., Kao A.W., Wang S.T., Yang Y.J., Yang H.B. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can im-prove the efficacy of quadruple therapy in eradi-cating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy. Am J Clin Nutr 2006; 83: 864–869.
21. Wang K.Y., Li S.N., Liu C.S., Perng D.S., Su Y.C., Wu D.C. et al. Effects of ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt in subjects with colonized Helicobacter pylori. Am J Clin Nutr 2004; 80: 737–741.
22. de Vrese M., Kristen H., Rautenberg P., Laue C., Schrezenmeier J. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associ-ated diarrhea and Helicobacter pylori activity. J Dairy Res 2011; 78: 396–403. DOI: 10.1017/S002202991100063X
23. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., Wu H.W., Chen J.H., Lin Y.S. et al. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1669–1675.
24. Lopez P., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Distinct Bifidobacterium strains drive different immune responses in vitro. Int J Food Microbiol 2010; 138: 157–165. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.12.023
25. Latvala S., Pietila T.E., Veckman V., Kekkonen R.A., Tynkynen S., Korpela R. et al. Potentially probi-otic bacteria induce efficient maturation but dif-ferential cytokine production in human mono-cyte-derived dendritic cells. World J Gastroenterol 2008; 14: 5570–5581.
26. Campeotto F., Waligora-Dupriet A.J., Doucet-Populaire F., Kalach N., Dupont C., Butel M.J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau né. Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 533–542.
27. Taipale T., Pienihakkinen K., Isolauri E., Larsen C., Brockmann E., Alanen P. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. Br J Nutr 2011; 105: 409–416. DOI: 10.1017/S0007114510003685
28. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probi-otics in reducing the risk of acute infections in infancy--a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr 2009; 101: 1722–1726. DOI: 10.1017/S0007114508116282
29. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии 2006; 414. [Khavkin A.I. Microflora of the digestive tract. Moscow: Fond sotsial'noj pediatrii 2006; 414. (in Russ)]
30. Pitkala K.H., Strandberg T.E., Finne Soveri U.H., Ouwehand A.C., Poussa T., Salminen S. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home resi-dents. A randomized, controlled trial. J Nutr Health Aging 2007; 11: 305–311.

31. Griffin I.J., Davila P.M., Abrams S.A. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr* 2002; 87 (2): 187–191. DOI: 10.1079/BJNBJN/2002536
32. Langlands S.J., Hopkins M.J., Coleman N., Cummings J.H. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut* 2004; 53: 1610–1616. DOI: 10.1136/gut.2003.037580
33. Waligora-Dupriet A.J., Campeotto F., Nicolis I., Bonet A. Effect of oligofructose supplementation on gut microflora and wellbeing in young children attending a day care center. *Int J Food Microbiol* 2007; 113: 108–113. DOI: 10.1016/j.ijfood-micro.2006.07.009
34. Letexier D., Diraison F., Baylot M. Addition of inulin to moderately highcarbohydrates diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 559–564.
35. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2010 update). *EFSA J* 2010; 8: 1–56.
36. Uchida K., Akashi K., Kusunoki I., Ikeda T., Katano N., Motoshima H. *et al.* Effect of fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* Bb-12 on stool frequency, defecation, fecal microbiota and safety of excessive ingestion in healthy female students – 2nd report. *J Nutr Food* 2005; 8 (1): 39–51.

Поступила 06.08.17

Received on 2017.08.06

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.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

5-6 декабря 2017 года в г. Казани состоится XIV Российский конгресс «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», VIII Конференция педиатров-нефрологов ПФО, VI Конференция детских гастроэнтерологов Приволжского федерального округа, V Конференция неонатологов ПФО, IV Конференция специалистов спортивной медицины в Приволжском федеральном округе, III Конференция Приволжского федерального округа по социальной педиатрии.

Место проведения: г. Казань, Гостинично-развлекательный комплекс «Корстон-Казань», ул. Н.Ершова, 1А

Организаторы конференции: Министерство здравоохранения РТ, Казанский государственный медицинский университет, Казанская государственная медицинская академия, Комитет по образованию, здравоохранению и науке РОО «Землячество Татарстана в Москве», Республиканское отделение Союза педиатров России в РТ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ МЗ РФ, Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ.

Участники конгресса:

- руководители служб охраны материнства и детства территорий России,
 - главные специалисты органов управления здравоохранения и регионов России,
 - главные врачи детских больниц, поликлиник, детских диагностических центров,
 - ведущие ученые в области педиатрии и детской хирургии,
 - практические врачи-педиатры и детские хирурги, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, детские стоматологи.
- Всю интересующую Вас информацию Вы можете получить по контактными телефонам оргкомитета и на сайте: <http://www.kgm.u.kcn.ru/direction/allnews/244-konferentsii/4934-2017-10-12-11-40-21>

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ:

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49, КГМУ Минздрава РФ, оргкомитет Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе».

Контактные телефоны:

+7 (843) 267-81-00 (профессор Владимир Алексеевич Анохин),
+7(917)269-64-71 (Светлана Николаевна Власова) e-mail: tatexpo@mi.ru
+7(917)254-83-83 (Тамара Самуиловна Хасбиулина) tamara-tatexpo@yandex.ru

Этиологическая структура и особенности клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения*

И.В. Николаева¹, Г.С. Шайхиева¹, Х.С. Хаертынов¹, М.Р. Гатауллин², Ю.Р. Урманчиева²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Республиканская клиническая инфекционная больница, Казань, Россия

Etiological structure and features of clinical manifestations of neonatal infections in children born by cesarean section

I.V. Nikolaeva¹, G.S. Shaikhieva¹, Kh.S. Khaertynov¹, M.R. Gataullin², Yu.R. Urmancieva²

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

²Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kazan

Изучена этиологическая структура и клинические проявления неонатальных инфекций у 194 новорожденных детей, госпитализированных в инфекционный стационар, в том числе 44 ребенка рождены путем кесарева сечения, 150 детей — вагинальным путем. Дети, рожденные путем кесарева сечения, достоверно чаще госпитализировались по поводу микстинфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта и гнойно-воспалительных заболеваний кожи (20,5% против 3,3%; $p < 0,01$). У детей, рожденных оперативным путем, достоверно чаще была диагностирована инфекционная диарея (66% против 39%; $p < 0,01$), бронхиолит (20,8% против 6,25%; $p < 0,05$), пиодермия, обусловленная *S. aureus* (23% против 15,9%; $p < 0,05$) и тяжелые формы ОРВИ (20,8% против 6,25%; $p < 0,05$). Выявленные особенности течения неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения, диктуют необходимость проведения углубленных исследований по данной теме.

Ключевые слова: дети, кесарево сечение, острые респираторные вирусные инфекции, диарея, гнойно-воспалительные заболевания.

Для цитирования: Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Хаертынов Х.С., Гатауллин М.Р., Урманчиева Ю.Р. Этиологическая структура и особенности клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 88–92. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–88–92

The etiological structure and clinical manifestations of neonatal infections in 194 newborns hospitalized in an infectious hospital were studied. 44 children were born by cesarean section (CS), 150 children — by vaginal delivery (VD). Children born by cesarean section were significantly more often hospitalized for mixed infections of the respiratory, gastrointestinal tract and pyoinflammatory skin diseases (CS-20.5% and VD-3.3%, $p < 0.01$). In children born by the operative route, infectious diarrhea (CS-66% and VD-39%, $p < 0.01$), bronchiolitis (CS-20.8% and VD-6.25%, $p < 0.05$), pyoderma caused by *S. aureus* (CS-23% and VD-15.9%, $p < 0.05$), severe acute respiratory viral infections (CS-20.8% and VD-6.25%, $p < 0.05$) were diagnosed more often than in children born by the vaginal delivery. The revealed features of the course of neonatal infections in children born by cesarean section dictate the need for in-depth studies on this topic.

Key words: children, cesarean section, acute respiratory viral infections, diarrhea, pyoinflammatory diseases.

For citation: Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S., Khaertynov Kh.S., Gataullin M.R., Urmancieva Yu.R. Etiological structure and features of clinical manifestations of neonatal infections in children born by cesarean section. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(5): 88–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–88–92

* Здесь и далее публикуются статьи приуроченные к XVI конгрессу «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»

Кесарево сечение в настоящее время является наиболее распространенной родоразрешающей операцией. Частота кесарева сечения составляет в разных странах от 6 до 42,9%, в Российской Федерации данный показатель достигает 18–28% [1–4]. Имеется неблагоприятная тенденция к возрастанию частоты «элек-

тивного» кесарева сечения, которое проводится «по желанию матери». Данные литературы свидетельствуют о том, что кесарево сечение, проведенное без медицинских показаний, повышает вероятность развития осложнений у новорожденных и матерей. Риск неонатальной заболеваемости и смертности связан с более частым развитием в данной группе детей респираторного дистресс-синдрома, поражения центральной нервной системы и различных видов травм [5]. Кесарево сечение ассоциируется с повышенным риском развития у детей атопического дерматита, анемии, сахарного диабета 1-го типа, целиакии и других заболеваний, что, по мнению разных авторов, может быть связано с нарушением процессов формирования микробиологической и иммунной систем ребенка при данном способе родоразрешения [6, 7]. В настоящее время недостаточно изучен вопрос о влиянии кесарева сечения на этиологическую структуру и особенности течения инфекционных заболеваний у детей в периоде новорожденности.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венедиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

Шайхиева Гульнара Сиреневна — аспирант кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета

Хаертынов Халит Саубанович — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Гатауллин Марат Ринатович — гл. врач Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова

Урманчиева Юлия Рустемовна — зам. гл. врача по медицинской части Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова

420140 Казань, пр. Победы, д. 83

Цель настоящего исследования: изучение этиологической структуры и особенностей клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения патологии новорожденных Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани и было одобрено локально-этическим комитетом. Дизайн исследования «случай–контроль». Методом случайной выборки были проанализированы 194 истории болезни новорожденных детей, получавших стационарное лечение по поводу различных инфекционных заболеваний в 2015 г. Основную группу составили 44 ребенка, рожденные путем кесарева сечения, контрольную группу – 150 детей, рожденных путем вагинальных родов. В исследование были включены доношенные дети (срок гестации 37–40 нед) с массой тела при рождении более 2900 г и оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов. Группы были сопоставимы по возрасту, частоте грудного вскармливания, половому признаку, частоте развития патологических синдромов раннего неонатального периода (табл. 1).

Новорожденные дети основной и контрольной групп поступали в инфекционный стационар приблизительно с равной частотой из родильных домов (34,1 и 29,3% соответственно; $p>0,05$) и из амбулаторных условий (65,9 и 70,7% соответственно; $p>0,05$). Всем детям были проведены общеклинические методы исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма); бактериологическое исследование смывов с элементов пиодермий, пупка, конъюнктивального мешка; бактериологическое исследование кала на патогенные и условно-патогенные бактерии. Детям с диареей проводилось исследование кала на ротавирус иммунохроматографическим методом. Условно-патогенные микроорганизмы считались этиологически значимыми в развитии инфекционной диареи у детей при их содержании более 10^5 КОЕ на 1 г фекалий и отрицательных результатах исследования на патогенные энтеробактерии и ротавирусы.

Статистический анализ категориальных данных проводился с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Показатель $p<0,05$ считали достоверно значимым.

Результаты

Результаты исследований показали, что наиболее частой причиной госпитализации новорожденных детей (независимо от способа родоразрешения) являлись острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), острые кишечные инфекции и гнойно-воспалительные заболевания (табл. 2). Дети, рожденные путем кесарева сечения, достоверно чаще госпитализировались по поводу микстинфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта и гнойно-вос-

Таблица 1. Характеристика когорт детей
Table 1. Characteristics of cohorts of children

Характеристика	Количество детей, абс. (%)	
	основная группа (n=44)	контрольная группа (n=150)
Мужской пол	23 (52,3)	86 (57,3)
Женский пол	21 (47,7)	64 (42,7)
Грудное вскармливание	23 (52,3)	95 (63,3)
ППЦНС	13 (30)	48 (32)
Конъюгационная желтуха	10 (23)	44 (29)
СДР	4 (9,1)	12 (8)

Примечание. ППЦНС – перинатальное поражение ЦНС; СДР – синдром дыхательных расстройств.

палительных заболеваний кожи. Дети, рожденные вагинальным путем, достоверно чаще госпитализировались по поводу ОРВИ.

Как видно из табл. 3, инфекционная диарея у детей основной группы диагностирована достоверно чаще (66%), чем у детей, рожденных вагинальным путем (39%; $p<0,01$). У детей контрольной группы достоверно чаще (6,9%; $p<0,05$), чем у детей, рожденных путем кесарева сечения (15,3%), развивалась ротавирусная инфекция (табл. 4). Приблизительно с равной частотой в обеих группах диагностирована острая кишечная инфекция, вызванная условно-патогенными бактериями (57,6 и 62,1%; $p<0,05$). У детей основной группы в фекалиях достоверно чаще обнаруживался массивный рост *S. aureus* ($p<0,05$). У 9 (31%) детей, рожденных путем кесарева сечения, и 16 (27,1%) рожденных вагинальным путем этиология кишечной инфекции не установлена.

Не выявлено достоверных различий в частоте развития отдельных топических вариантов острых кишечных инфекций у детей двух групп. Гастроэнтеритическая форма диагностирована у 3 (10,3%) детей из основной группы и 5 (8,5%) детей из контрольной группы ($p>0,05$), энтерит – у 9 (31%) и 29 (49%; $p>0,05$).

Таблица 2. Структура клинических диагнозов у госпитализированных новорожденных
Table 2. Structure of clinical diagnoses of hospitalized newborns

Диагноз	Количество детей, абс. (%)		
	основная группа (n=44)	контрольная группа (n=150)	p
ОРВИ	4 (9)	36 (24)	$<0,01^*$
ОКИ	3 (6,8)	11 (7,3)	$>0,05^*$
ГВЗ	8 (18,2)	41 (27,3)	$>0,05^{**}$
ОРВИ+ГВЗ	3 (6,8)	14 (9,4)	$>0,05^*$
ОРВИ+ОКИ	8 (18,2)	23 (15,3)	$>0,05^{**}$
ОРВИ+ГВЗ+ОКИ	9 (20,5)	5 (3,3)	$<0,01^*$
ГВЗ+ОКИ	9 (20,5)	20 (13,4)	$>0,05^{**}$

Примечание. *F-критерий; **критерий χ^2 .

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; ОКИ – острые кишечные инфекции; ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания.

соответственно, энтероколитический вариант — у 17 (59%) и 22 (37,2%; $p>0,05$) соответственно. Не выявлено различий по тяжести острых кишечных инфекций. Легкая форма диагностирована у 19 (65,5%) детей и у 33 (56%; $p>0,05$) основной и контрольной групп соответственно, среднетяжелая форма — у 10 и 25 детей ($p>0,05$) соответственно, тяжелая форма — у 1 (1,7%) ребенка, рожденного вагинальным путем. У 5 (17,2%) детей основной группы и 12 (20,3%) детей контрольной группы ($p>0,05$) имелись проявления эксикоза 1-й степени, у 2 (3,4%) детей из группы рожденных вагинальным путем — эксикоза 2-й степени.

Проявления ОРВИ имели 24 (54,6%) ребенка и 78 (52%) в основной и контрольной группах. Как представлено в табл. 5, дети, рожденные путем кесарева сечения, достоверно чаще госпитализировались

по поводу инфекций нижних дыхательных путей (бронхиолит, пневмония). В данной же группе было больше больных с тяжелыми формами ОРВИ (20,8% против 6,25%; $p<0,05$). У 10 (42%) детей основной группы и 26 (32,5%) детей контрольной группы с инфекцией нижних дыхательных путей имелись симптомы дыхательной недостаточности I степени, у 5 (20,8%) и 13 (16,3%) детей данных групп — симптомы дыхательной недостаточности II степени ($p>0,05$).

Не выявлено достоверных различий в частоте развития различных форм и тяжести клинических проявлений гнойно-воспалительных заболеваний у детей в изучаемых группах. Пиодермия диагностирована у 17 (56,6%) и 50 (60,9%) детей конъюнктивит — у 11 (36,7%) и 21 (25,6%) омфалит — у 20 (66,7%) и 50 (61%) соответственно. Результаты бактериологических исследова-

Таблица 3. Частота синдромов инфекционного поражения органов и систем у новорожденных детей

Table 3. Frequency of syndromes of infectious affection of organs and systems in newborns

Синдром	Количество детей, абс. (%)		p^*
	основная группа ($n=44$)	контрольная группа ($n=150$)	
Респираторно-катаральный синдром	24 (54,6)	78 (52)	$>0,05$
Диарея	29 (66)	59 (39)	$<0,01$
Гнойно-воспалительное заболевание кожи и слизистых (пиодермия, конъюнктивит, омфалит)	29 (66)	80 (53,3)	$>0,05$

Примечание. *критерий χ^2 .

Таблица 4. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей в зависимости от способа родоразрешения

Table 4. The etiological structure of acute enteric infections in children, depending on the mode of delivery

Микроорганизмы	Количество детей, абс. (%)		p
	основная группа ($n=29$)	контрольная группа ($n=59$)	
Ротавирус	2 (6,9)	9 (15,3%)	$<0,05^*$
УПМ В том числе:	18 (62,1)	34 (57,6%)	$>0,05^{**}$
<i>S.aureus</i>	8 (44,4)	6 (17,7)	$<0,05^{**}$
<i>Klebsiella spp</i>	8 (44,4)	24 (70,6)	$>0,05^{**}$
<i>Citrobacter spp.</i>	0	1 (2,9)	—
<i>Proteus spp.</i>	0	1 (2,9)	—
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (5,6)	2 (5,9)	$>0,05^*$
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (5,6)	0	—

Примечание. *F-критерий; **критерий χ^2 .

УПМ — условно-патогенные микроорганизмы.

Таблица 5. Топика поражения дыхательных путей у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями

Table 5. Respiratory tract involvement of children with acute respiratory viral infections

Топика поражения дыхательных путей	Количество детей, абс. (%)		p
	основная группа ($n=24$)	контрольная группа ($n=80$)	
Инфекция верхних дыхательных путей	6 (25)	39 (48,7)	$>0,05^*$
Инфекция нижних дыхательных путей	18 (75)	41 (51,3)	$<0,05^*$
В том числе:			
бронхиолит	15 (62,5)	32 (40)	$<0,05^*$
пневмония	3 (12,5)	9 (11,3)	$>0,05^{**}$

Примечание. *критерий χ^2 ; **F-критерий.

ний показали, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, чаще развивалась стафилодермия (табл. 6). Дети данной группы чаще были инфицированы метициллинрезистентными штаммами стафилококков. Колонизация кожи *E.coli* выявлена только у детей, рожденных вагинальным путем.

Обсуждение

Частота кесарева сечения растет во всем мире, в связи с чем необходимы углубленные исследования по изучению влияния данного способа родоразрешения на состояние здоровья ребенка в разные периоды детства. У детей, рожденных путем кесарева сечения, меняется естественный процесс формирования микроэкологии и иммунной системы, что, по мнению ученых, является причиной высокого риска развития атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита, целиакии и избыточной массы тела [8]. Кесарево сечение ассоциируется с риском инфекционных заболеваний у грудных детей. По данным F. Cortese и соавт. (2016), у них чаще развивается неонатальный сепсис (OR = 0,103, 95% 0,041–0,258 в группе сравнения) [9]. Имеются данные о том, что дети, рожденные путем кесарева сечения, чаще госпитализируются в стационар по поводу ОРВИ и диареи [10, 11].

Известно, что основой формирования микробиоты ребенка при вагинальном способе родоразрешения является микрофлора родовых путей и кишечника матери [12, 13]. У детей, родившихся путем кесарева сечения, кишечная микрофлора в первые месяцы жизни характеризуется меньшим видовым разнообразием и низким содержанием *Bifidobacterium spp.* [14]. У этих детей снижена колонизационная резистентность желудочно-кишечного тракта, и они чаще инфицируются условно-патогенными микроорганизмами (*S.aureus*, *Klebsiella spp.*, клостридии, кандиды), в том числе госпитальными штаммами возбудителей [15], у них нарушаются процессы формирования микрофлоры других экологических ниш (кожи, слизистой полости рта) [16].

В нашем исследовании показано, что дети, рожденные путем кесарева сечения, достоверно чаще госпитализируются в стационар с симптомами микстинфекций респираторного, желудочно-кишечного трактов и гнойно-воспалительных процессов на коже. Основная роль в развитии неонатальной инфекционной диареи в этих случаях принадлежит условно-патогенным бактериям. По нашим наблюдениям, дети, рожденные путем кесарева сечения, достоверно чаще инфицированы *S. aureus* (по результатам бактериологического исследования кожи). В работе E. Jiménez и соавт. (2005) было также показано, что эти дети колонизируются преимущественно микробами кожи (*Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*) [17]. Причем наибольшее значение в реализации такого явления принадлежит микрофлоре медицинского персонала. В нашем исследовании у детей основной группы выделялись метициллинрезистентные стафилококки, что, возможно, и было связано с длительным пребыванием таких детей в родильных домах.

Мы обнаружили высокую частоту инфицирования новорожденных детей ротавирусами, в первую очередь детей, рожденных естественным путем (15,3%). Большая частота ротавирусной инфекции у этих детей может быть связана с достаточно распространенным феноменом носительства возбудителей среди взрослых и трансмиссией вируса в процессе вагинальных родов. В исследованиях M. Zhong и соавт. (1997) показано то, что инфицированная мать является главным источником ротавирусной инфекции для новорожденного ребенка. Вирус был обнаружен у 26% беременных женщин в фекалиях и у 8,8% женщин в секрете цервикального канала. Передача ротавируса от инфицированной матери ребенку при вагинальном родоразрешении произошла, по их наблюдениям, в 52,3% случаев [18].

В нашем исследовании дети, рожденные путем кесарева сечения, достоверно чаще госпитализировались по поводу тяжелых форм ОРВИ (20,8% против

Таблица 6. Этиологическая структура гнойно-воспалительных заболеваний у детей при различном способе родоразрешения
Table 6. Etiological structure of pyoinflammatory diseases in children with different mode of delivery

Вид условно-патогенных микроорганизмов	Количество детей, абс. (%)	
	основная группа (n=30)	контрольная группа (n=82)
<i>S.aureus</i> , В том числе: MRSA	7 (23)* 2 (6,6)	13 (15,9) 2 (2,4)
<i>Enterococcus spp.</i>	6 (20)	6 (7,3)
<i>Kl.pneumoniae</i>	6 (20)	12 (14,6)
<i>E.coli</i>	0	8 (9,8)
<i>Ps.aeruginosa</i>	1 (3,3)	5 (6,1)
<i>Enterobacter sp.p</i>	1 (3,3)	1 (1,2)
<i>Acinetobacter</i>	1 (3,3)	1 (1,2)

Примечание. * $p < 0,05$ (критерий χ^2);
MRSA — метициллинрезистентные штаммы.

6,25%; $p \leq 0,05$), что связано с большей частотой поражения нижних дыхательных путей. О повышенном риске у этих детей неоднократно указывалось в литературе [10, 19]. Н. Мооре и соавт. (2011) показали, что дети, рожденные путем «элективного» кесарева сечения, в течение первого года жизни чаще госпитализируются по поводу бронхита. Ученые объясняют это дисбалансом цитокинового статуса, в частности низким уровнем противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, предупреждающего развитие обструкции нижних дыхательных путей [20].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Betrán A.P., Ye J., Moller A.B., Zhang J., Gülmezoglu A.M., Torloni M.R. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One* 2016; 11 (2): 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0148343
2. Betrán A.P., Merialdi M., Lauer J.A., Bing-Shun W., Thomas J., Van Look P. et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21 (2): 98–113. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00786.x
3. Althabe F., Sosa C., Belizán J.M., Gibbons L., Jacquerioz F., Bergel E. Cesarean section rates and maternal and neonatal mortality in low-, medium-, and high-income countries: an ecological study. *Birth* 2006; 33 (4): 270–277. DOI: 10.1111/j.1523-536X.2006.00118.x
4. Ronsmans C., Holtz S., Stanton C. Socioeconomic differentials in caesarean rates in developing countries: a retrospective analysis. *Lancet* 2006; 368 (9546): 1516–1539. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69639-6
5. Signore C., Klebanoff M. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery. *Clin Perinatol* 2008; 35 (2): 361–371. DOI: 10.1016/j.clp.2008.03.009
6. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (4): 634–642. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
7. Decker E., Engelmann G., Findeisen A., Gerner P., Laass M., Ney D. et al. Cesarean Delivery Is Associated With Celiac Disease but Not Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics* 2010; 125 (6): 1433–1440. DOI: 10.1542/peds.2009-2260
8. Yang I., Corwin J., Brennan A., Jordan S., Murphy R., Dunlop A. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nursing Research* 2016; 65 (1): 76–88. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000133
9. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., Filaninno A., De Giorgi E., Schettini F., et al. Early and late infections in Newborns: Where do we stand? A review. *Pediatr Neonatol* 2016; 57 (4): 265–273. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
10. Moore H.C., de Klerk N., Richmond P., Lehmann D. A retrospective population-based cohort study identifying target areas for prevention of acute lower respiratory infections in children. *BMC Public Health* 2010; 10: 757–866. DOI: 10.1186/1471-2458-10-757
11. Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.Н., Халиуллина С.В. Риск развития инфекционных и соматических

Таким образом, результаты исследований показали, что родоразрешение женщины путем кесарева сечения ассоциировано с большей частотой госпитализацией их детей по поводу микстинфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта и кожи. Выявленные особенности этиологической структуры и клинической характеристики неонатальных инфекций у детей подчеркивают необходимость проведения углубленных исследований по данной теме.

- заболеваний у детей раннего возраста, рожденных кесаревым сечением. *Практическая медицина* 2013; 6: 93–97. [Nikolaeva I.V., Anohin V.A., Kupchikina L.N., Haliullina S.V. Risk of infectious and somatic diseases in infants, born by cesarean section. *Prakticheskaja meditsina* 2013; 6: 93–97. (in Russ)]
12. Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Концептуальный подход к назначению пробиотиков-синбиотиков у детей. *Детские инфекции* 2010; 1: 27–32. [Mazankova L.N., Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. A conceptual approach to prescribing probiotics-synbiotics in children. *Detskie infekcii* 2010; 1: 27–32. (in Russ)]
13. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118 (2): 511–521. DOI: 10.1542/peds.2005-2824
14. Biasucci G., Benenati B., Morelli L., Bessi E., Boehm G. Cesarean Delivery May Affect the Early Biodiversity of Intestinal Bacteria. *J Nutr* 2008; 138 (9): 1796–1800.
15. Madan J.C., Farzan S.F., Hibberd P.L., Karagas M.R. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24 (6): 753–759. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32835a1ac8
16. Holgersson P. L., Harnevik L., Hernell O., Tanner A.C.R., Johansson I. Mode of Birth Delivery Affects Oral Microbiota in Infants. *J Dent Res* 2011; 90 (10): 1183–1188. DOI: 10.1177/0022034511418973
17. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Nueno-Palop C. et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51 (4): 270–274. DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3
18. Zhong M., Yan P., Xie M. Human rotavirus infection in perinatal transmission. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997; 32 (12): 735–742.
19. Moore H.C., de Klerk N., Holt P., Richmond P.C. Hospitalization for bronchiolitis in infants is more common after elective caesarean delivery. *Arch Dis Childh* 2011; 97 (5): 410–414. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300607
20. Zhang G., Rowe J., Kusel M., Bosco A., McKenna K., de Klerk N. et al. Interleukin-10/interleukin-5 responses at birth predict risk for respiratory infections in children with atopic family history. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (3): 205–216. DOI: 10.1164/rccm.200803-438OC

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Провоспалительный цитокиновый профиль у детей с неонатальным сепсисом

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, А.А. Ризванов², Е.В. Мартынова², С.А. Любин³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования РФ, Казань;

³ГАУЗ «Городская детская больница № 1», Казань, Россия

Proinflammatory cytokine profile in children with neonatal sepsis

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, A.A. Rizvanov², E.V. Martynova², S.A. Lubin³

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

³City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia

Цель. Оценка воспалительной активности крови новорожденных при различных формах бактериальных инфекционных заболеваний с определением диагностической значимости различных маркеров воспаления.

Материал и методы. В исследование включены 50 новорожденных детей с различными формами инфекционных заболеваний: 31 новорожденный ребенок с неонатальным сепсисом (1-я группа) и 19 новорожденных с локализованными вариантами бактериальной инфекции. Выраженность воспалительной активности оценивалась по уровню С-реактивного белка, количеству лейкоцитов периферической крови, уровню цитокинов — фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, интерферона- γ (ИФН- γ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ).

Результаты. В группе детей с неонатальным сепсисом первые 2 дня заболевания протекают на фоне повышения концентрации в крови ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН- γ , показатели которых достоверно отличались ($p < 0,05$) от таковых контрольной группы. Значимыми маркерами воспаления были высокие концентрации в крови С-реактивного белка (RR 3,7; ДИ 1,7–8,1), ИЛ-6 (RR 2,0; ДИ 1,4–3,0) и ИЛ-8 (RR 1,5; ДИ 1,1–2,2).

В группе детей с локализованными формами бактериальной инфекции первые 2 дня заболевания сопровождались повышением концентрации в крови ФНО- α , ИЛ-6 и ИФН- γ ($p < 0,05$). При этом степень повышения концентрации ИЛ-6 была менее выраженной, чем в 1-й группе ($p = 0,007$), а медиана ИЛ-8 не отличалась от показателей контрольной группы ($p = 0,7$).

Заключение. Иммунный ответ при неонатальном сепсисе и локализованных формах бактериальной инфекции характеризуется повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов. Надежными маркерами воспаления при сепсисе являются ИЛ-6, ИЛ-8 и С-реактивный белок, значения которых были достоверно высокими в группе детей с неонатальным сепсисом.

Ключевые слова: дети, неонатальный сепсис, воспаление, цитокины.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Мартынова Е.В., Любин С.А. Провоспалительный цитокиновый профиль у детей с неонатальным сепсисом. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 93–100. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-93-100

Research objective. Evaluation of inflammatory activity of the blood of newborns with various forms of bacterial infectious diseases with the determination of the diagnostic significance of various inflammatory markers.

Materials and methods. The study includes 50 newborns with various forms of infectious diseases: 31 newborns with neonatal sepsis (group 1) and 19 newborns with localized variants of bacterial infection. The severity of inflammatory activity was assessed by the level of C-reactive protein, the number of peripheral blood leukocytes, the level of cytokines-tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, interferon- γ (IFN- γ), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).

Results. In the group of children with neonatal sepsis, the first 2 days of the disease occur against the background of an increase in the concentration of TNF- α , IL-6, IL-8 and IFN- γ in the blood, the indices of which differed significantly ($p < 0.05$) from the control group. Significant markers of inflammation were high concentrations in the blood of the C-reactive protein (RR-3.7, CI 1.7-8.1), IL-6 (RR-2.0, CI 1.4-3.0), and IL-8 (RR-1.5, CI 1.1-2.2).

In the group of children with localized forms of bacterial infection, the first 2 days of the disease were accompanied by an increase in the concentration in the blood of TNF- α , IL-6 and IFN- γ ($p < 0.05$). Moreover, the degree of increase of IL-6 was less pronounced than in the 1st group ($p = 0.007$), and the median IL-8 did not differ from the control group ($p = 0.7$).

Conclusion. The immune response for neonatal sepsis and localized forms of bacterial infection is characterized by an increase in the level of proinflammatory cytokines in the blood. Reliable markers of inflammation in sepsis are IL-6, IL-8 and C-reactive protein, the values of which were significantly high in the group of children with neonatal sepsis.

Key words: children, neonatal sepsis, inflammation, cytokines.

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Rizvanov A.A., Martynova E.V., Lubin S.A. Proinflammatory cytokine profile in children with neonatal sepsis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 93–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-93-100

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID — 0000-0002-9013-4402

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских Казанского государственного медицинского университета, ORCID — 0000-0003-1050-9081

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Ризванов Альберт Анатольевич — д.б.н., проф. кафедры генетики Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) феде-

рального университета, ORCID — 0000-0002-9427-5739

Мартынова Екатерина Владимировна — научн. сотр. Open Lab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID — 0000-0003-1537-3099

420021 Казань, ул. Парижской коммуны, д. 9

Сергей Анатольевич Любин — зав. отделением реанимации новорожденных городской детской больницы № 1, ORCID — 0000-0002-1322-2601

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Неонатальный сепсис — актуальная инфекционная патология новорожденных [1, 2]. Риск его развития, как правило, ассоциируется с недоношенностью и низкой массой тела при рождении, что связывают с незрелостью иммунной системы новорожденного ребенка [3–5]. Неонатальный сепсис, к сожалению, неспецифичен в своих проявлениях, что затрудняет его своевременную диагностику. Как следует из описаний клинической картины, он может проявляться как повышением температуры тела, так и гипотермией, разного рода респираторными расстройствами, угнетением сознания либо возбуждением, тахи- или брадикардией, «мраморностью» кожи, напряжением мышц живота, плохим аппетитом и т.п. [6].

Основным лабораторным критерием диагноза является обнаружение микроорганизма в крови [7]. Однако вероятность получения такого результата, даже при достаточно очевидной клинике сепсиса, к сожалению, невысока. Это объясняется множеством факторов: и корректной техникой забора материала, и наличием пренатальной антибиотикотерапии, и массивностью бактериемии, и возможностями, а главное, опытом персонала лаборатории и т.п. [2]. Практика показывает, что примерно 60–70% детей с сепсисом имеют низкий уровень бактериемии, поэтому чувствительность бактериологического метода исследования (даже при соблюдении всех других условий) «оставляет желать лучшего» [8]. Более того, нужно не менее 48 ч для получения результатов бактериологического исследования крови [8], что в условиях очевидного лимита времени в работе с этой патологией — непростительно много. Поэтому «опорой» ранней диагностики неонатального сепсиса становятся другие лабораторные показатели.

Начальная стадия сепсиса (первые 2–3 дня заболевания), как известно, сопровождается мощной активацией клеток иммунной системы и синтезом преимущественно провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- (ФНО-), интерлейкинов ИЛ-1 β , 2, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), С-реактивного белка, прокальцитонина [9, 10]. Результат этих процессов — развитие синдрома системного воспалительного ответа, являющегося одной из «составляющих» диагноза «сепсис» [11, 12]. Установлено, что ранняя диагностика сепсиса по показателям синдрома системного воспалительного ответа и соответственно своевременно предоставленная помощь снижают риск развития септического шока и увеличивают выживаемость пациентов [13]. Однако до сих пор не найден тот «идеальный» маркер сепсиса, который отличался бы одновременно и высокой чувствительностью, и специфичностью.

Несмотря на то, что ФНО-, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ объединяет провоспалительный эффект, функции этих цитокинов существенно шире.

С ИЛ-8, к примеру, ассоциируется миграция нейтрофилов в очаг воспаления, с ИЛ-2 — пролиферация и дифференцировка активированных Т-лимфоцитов, с ГМ-КСФ — пролиферация предшественников гранулоцитов и макрофагов [14]. Поэтому увеличение их концентрации в крови отражает не только выраженность воспалительной реакции, но и эффективность адаптации всех органов иммунной системы к складывающейся ситуации.

Цель исследования: оценка воспалительной активности крови новорожденных при различных формах бактериальных инфекционных заболеваний с определением диагностической значимости различных маркеров воспаления.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 50 новорожденных детей с различными формами инфекционных заболеваний. В 1-ю группу вошел 31 новорожденный ребенок с неонатальным сепсисом, находившийся на стационарном лечении в отделении интенсивной терапии новорожденных Городской детской больницы №1 г. Казани. Из них 19 (61%) детей родились недоношенными, в том числе 10 детей с очень низкой массой тела. Большинство (70%) пациентов этой группы — мальчики. Диагноз «сепсис» устанавливался на основании клинико-лабораторных данных: наличие одного или нескольких очагов инфекции, развитие синдрома системного воспалительного ответа с повышением уровня С-реактивного белка в крови более 1,5 мг/дл, а также выделение микроорганизма из венозной крови. Бактериemia зарегистрирована у 13 (42%) детей: у 9 — из крови была выделена *Klebsiella pneumoniae* (в 8 случаях бактерии продуцировали β -лактамазы расширенного спектра действия), у 3 — *Staphylococcus epidermidis*, у одного ребенка — *Streptococcus agalactiae*. Раннее развитие неонатального сепсиса отмечалось у 5 (16%) детей, у остальных 26 (84%) детей — позднее начало болезни. Очаги инфекции клинически и лабораторно подтверждены у 29 детей. У 12 (38,7%) детей неонатальный сепсис протекал с явлениями пневмонии, у 5 (16,2%) развился некротический энтероколит, у 9 (29%) наблюдалось одновременное развитие пневмонии и некротического энтероколита, у 3-х (9,7%) диагностирован гнойный менингит. В 2 (6,4%) случаях заболевание протекало в форме септицемии. Трое детей погибли (непосредственная причина смерти — полиорганная недостаточность). Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Во 2-ю группу вошли 19 новорожденных с локализованными формами бактериальной инфекции — пиодермией. Половина из них — мальчики. Пять (26%) детей родились недоношенными.

Контрольную группу составили 12 здоровых детей аналогичного возраста, 5 (42%) из которых родились недоношенными.

Периферическую кровь детей сепарировали после ее забора и в объеме 100 мкл замораживали при температуре -80°C для последующего использования. Образцы собирали в течение первых 2 дней от начала клинических и лабораторных проявлений заболевания и затем повторно через 7 дней.

Уровень сывороточных цитокинов измеряли на анализаторе Luminex 200 (Austin, TX) с использованием реагентов Millipore Human Milliplex MAPS-ingle-Plexcytokinekits (Millipore, Billerica, MA, США). Уровень TNF-, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ (ИФН- γ) и ГМ-КСФ определяли в соответствии с инструкцией производителя.

Количественное определение С-реактивного белка в крови проводилось иммунотурбидиметрическим методом [15] на анализаторе «Cobas Integra 800» с использованием набора реагентов компании Roche (Швейцария), согласно инструкции производителя.

Статистический анализ выполняли с помощью непараметрических методов Манна–Уитни, Вилкоксона и Крускала–Уаллиса (Statistica for Windows 6,1 (Statsoft, Tulsa, OK, США)). Достоверность различий устанавливалась при значении $<0,05$. Корреляционный анализ осуществлен методом Спирмана. Для оценки диагностической значимости показателей С-реактивного белка, лейкоцитов и цитокинов установлены пороги отсечения изучаемых показателей, построены ROC-кривые (receiver operating characteristic) с определением площади под ними. Рассчитаны основные операционные характеристики каждого из лабораторных тестов: чувствительность и специфичность, отношение правдоподобия и прогностическое значение как положительного, так и отрицательного результатов теста, относительный риск развития оцениваемой патологии.

Результаты

Установлено, что в группе детей с неонатальным сепсисом начальный период заболевания (первые 2 дня) протекает на фоне достоверного роста концентрации провоспалительных цитокинов в крови – ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН- γ ($p<0,05$ по сравнению с контролем, табл. 2). Наибольшие изменения выявлены в показателях ИЛ-6 и ИЛ-8, значения которых превышали контрольные в 10 раз и более.

Динамика уровня ИЛ-6 и ФНО- α на этих сроках была однонаправленной и в целом сходной ($r=0,18$; $p=0,0007$). Корреляционный анализ уровня изучаемых цитокинов и классических маркеров воспаления (лейкоцитов, нейтрофилов и С-реактивного белка) выявил отрицательную связь ИЛ-8 с С-реактивным белком ($r=-0,39$, $p=0,03$). Медиана значений ГМ-КСФ и ИЛ-2 не отличалась от таковой в контроле ($p>0,05$). Сравнение показателей с учетом гестационного возраста выявило различие только по одному цитокину – ИФН- γ , медиана которого у недоношенных детей была достоверно низкой ($p=0,04$).

Поскольку у большинства (58%) детей с неона-

тальным сепсисом этиология заболевания не была подтверждена микробиологически, мы провели сравнение изучаемых показателей у детей с «доказанным» и «предполагаемым» сепсисом (т.е. у пациентов с положительным и отрицательным результатами посева крови соответственно). Значения ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и ГМ-КСФ в обеих сравниваемых группах достоверно не различались ($p>0,05$; табл. 3).

Учитывая тот факт, что ГМ-КСФ и ИЛ-2 являются индукторами пролиферации и дифференцировки различных популяций лейкоцитов, нами проведены сравнения уровня этих цитокинов с числом нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови. Достоверной корреляционной связи значений ИЛ-2 с лимфоцитами ($r=0,13$; $p=0,5$), а также ГМ-КСФ с нейтрофилами ($r=-0,09$; $p=0,6$) не установлено.

Исследования в динамике течения неонатального сепсиса на фоне антибактериальной терапии выявило значимое снижение медианы большинства провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 ($p<0,05$; табл. 4).

Мы оценили значимость различных маркеров воспаления в диагностике неонатального сепсиса. Операционные характеристики тестов, выбранных в качестве прогностических, отражены в табл. 5. Наиболее значимыми были высокие показатели С-реактивного белка (RR 3,7; ДИ 1,7–8,1), ИЛ-6 (RR 2,0; ДИ 1,4–3,0) и ИЛ-8 (RR 1,5; ДИ 1,1–2,2).

Сравнительное изучение цитокинов в группах выживших и умерших пациентов выявило существенное повышение уровня ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 в начальном периоде сепсиса у погибших детей. Однако эти различия не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Во 2-й группе детей с локализованными формами бактериальной инфекции, как и в 1-й группе с неонатальным сепсисом, острый период заболевания сопровождался повышением концентрации в крови ФНО- α , ИЛ-6 и ИФН- γ ($p<0,05$). При этом прирост активности ИЛ-6 был меньшим ($p=0,007$ по сравнению с 1-й группой).

Обсуждение

Согласно современным представлениям, важную роль в реализации иммунного ответа организма на ранних сроках инфекционных заболеваний играет врожденный иммунитет [9, 14]. У новорожденных детей реакция врожденного иммунитета является не только основной, но и единственной формой иммунного ответа из-за практически полного отсутствия адаптивных реакций [4, 16]. Результатом такого рода активации является, как известно, синтез информационных молекул (цитокинов), выполняющих различные функции. Благодаря им, в частности, обеспечивается миграция клеток иммунной системы в очаг инфекции, что имеет решающее значение в локализации инфекционного процесса [4, 14, 17].

В нашем исследовании высокий уровень цитокинов крови в первые дни болезни наблюдали как при локализованных формах бактериальной инфекции, так и при неонатальном сепсисе. При этом значения ФНО- α , ИЛ-6 и ИФН- γ в обеих группах значимо отличались от контроля ($p < 0,05$). В то же время развитие септического процесса сопровождалось значимым ростом уровня ИЛ-6 и ИЛ-8, отличавшимся от показателей контрольной группы и детей с локализованными формами инфекции ($p < 0,05$). Медиана значений этих цитокинов была в 10 раз выше, чем в контрольной группе. Если учесть, что интерлейкины призваны обеспечивать короткодистантное межклеточное взаимодействие в зоне воспаления, то сам факт увеличения уровня в кровотоке с очевидностью свидетельствует об отсутствии эффективного контроля инфекционного процесса в организме. В нашем исследовании значения уровня в крови ИЛ-6 прямо коррелировали с уровнем ФНО- α , что указывает на тесное взаимодействие этих цитокинов в реализации воспалительного ответа.

Другой провоспалительный цитокин — ИЛ-8 является мощным хемоаттрактантом и индуцирует активацию нейтрофилов [9, 18]. На высокую диагностическую ценность повышенных величин ИЛ-6 и ИЛ-8 указывается в проведенных метаанализах по оценке роли этих цитокинов в диагностике неонатального сепсиса [19, 20]: высокие значения уровня ИЛ-8 ассоциируются с рисками развития не только самого сепсиса, но и в целом неблагоприятного исхода заболевания [21]. В исследованиях Н. Wong и соавт. показано, что уровень ИЛ-8 в крови менее 220 пг/мл — предиктор благоприятного исхода у детей с септическим шоком [21]. В нашем исследовании у двоих умерших детей уровень ИЛ-8 превышал 220 пг/мл, причем в обоих случаях диагноз был подтвержден выделением микроорганизмов из крови.

Несколько необычным нам показалось повышение в крови наших пациентов уровня ИФН- γ . Причем рост его концентрации отмечали в острый период локализованных форм инфекции и неонатального сепсиса. Как известно, с ним ассоциируется противовирусная активность иммунной системы [22]. Однако в литературе появились публикации с сообщением о повышении уровня ИФН- γ и при сепсисе у взрослых [23]. По мнению авторов, этот феномен связан с восстановлением функции макрофагов при так называемом «сепсис-индуцированном иммунопараличе» [24]. Однако не исключено, что рост показателя ИФН- γ в нашем случае связан с сопутствующей внутриутробной вирусной инфекцией.

Показатели двух провоспалительных цитокинов — ИЛ-2 и ГМ-КСФ ни при локализованных формах бактериальной инфекции, ни при неонатальном сепсисе не продемонстрировали заметного изменения. Отсутствие реакции со стороны ИЛ-2 связано, вероятно, с тем, что основным источником синтеза этого

цитокина являются клетки адаптивного иммунитета, функциональная активность которого у детей периода новорожденности еще сравнительно невысока [25].

На выраженность и эффективность иммунного ответа существенное влияние оказывает не только инфекционный процесс, но и зрелость родившегося ребенка [26, 27]. Мы не установили достоверных различий в концентрации большинства цитокинов и С-реактивного белка у доношенных детей и недоношенных с гестационным возрастом менее 32 нед.

Как было отмечено выше, раннее выявление сепсиса по высокому уровню провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления имеет принципиальное диагностическое и прогностическое значения, особенно для детей периода новорожденности. Повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов при сепсисе наблюдается уже в первые 12 ч заболевания [28], тогда как рост уровня С-реактивного белка — классического и наиболее доступного в практике маркера, происходит только к концу 1-х суток [9, 28].

Наши сравнительные расчеты показали, что наибольшую диагностическую значимость при неонатальном сепсисе представляют высокие показатели С-реактивного белка, ИЛ-6 и ИЛ-8 (см. табл. 5). Прогностическое значение положительного результата для ИЛ-6 с порогом отсечения 73,5 пг/мл составило 93%, для ИЛ-8 (с уровнем более 70 пг/мл) — 88%, для С-реактивного белка выше 1,5 мг/дл — 89%.

Как показывают расчеты, NPV (прогностическое значение отрицательного результата теста) для ИЛ-6 и ИЛ-8, к сожалению, невелики — 54 и 40%, что не позволяет использовать их низкие показатели для исключения сепсиса. Оценивая полезность в работе обсуждаемых тестов, мы рассчитали показатель LR (отношение правдоподобия). ИЛ-6 в концентрации более 73,5 пг/мл имеет наибольшее значения LR+, равное 5,2, что позволяет рассматривать его как надежный. В то же время отношение правдоподобия отрицательного результата теста подтвердило мнение о том, что для исключения искомого диагноза мы можем пользоваться только низкими показателями С-реактивного белка (в нашем случае LR— равно 0,2).

Трудно переоценить значение положительного результата бактериологического исследования в диагностике сепсиса. Поскольку воспалительная реакция напрямую индуцируется продуктами микробного происхождения, можно предположить, что наибольшие показатели воспаления будут характерны для генерализованного бактериального процесса.

Может ли определение в крови маркеров воспаления стать альтернативой проведению бактериологического исследования при диагностике сепсиса? По-видимому, нет. Следует добавить, что частота выделения микроорганизмов из крови при сепсисе редко превышает 45% [10], в нашем исследовании детей с бактериемией было 42%. К сожалению,

сравнения показывают, что медианы значений как С-реактивного белка, так и ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 в группе детей с бактериологически доказанным сепсисом не отличались от аналогичных показателей в группе детей без бактериемии ($p>0,05$).

Итак, проведенные исследования выявили своеобразный иммунный дисбаланс, проявившийся увеличением концентрации в крови одних провоспалительных цитокинов (ФНО- α , С-реактивного белка,

ИЛ-6 и ИЛ-8) в отсутствие роста других (ИЛ-2, ГМ-КСФ). Именно последнее замечание требует более детальной проработки этого вопроса и выяснения возможностей стимулирующей терапии с помощью указанных факторов [29].

Основной причиной снижения активности лимфоцитов и нейтрофилов при сепсисе является апоптоз. Показано, что при сепсисе наблюдается активация апоптоза лимфоцитов и именно с этим

Таблица 1. Характеристика обследованных детей

Table 1. Characteristics of the study groups

Параметры	Неонатальный сепсис ($n=31$)	Локализованные формы инфекции ($n=19$)	Контрольная группа ($n=12$)
Гестационный возраст, недель (Me ; МКР)	37 (28–38)	38 (37–39)	36 (32–38)
Недоношенные, абс. (%)	19 (61)	5 (26)	5 (42)
Из них с ОНМТ, абс. (%)	10 (32)	0	0
Масса тела при рождении, г (Me ; МКР)	2500 (1130–3390)	3340 (2960–3670)	2870 (1630–2930)
Оценка по шкале Апгар, баллы (Me ; МКР)	7 (4–8)	8 (7–8)	8 (5–8)
Способ родоразрешения, абс. (%):			
- вагинальное	21 (68)	17 (89)	9 (75)
- кесарево	10 (32)	2 (11)	3 (25)
Пол, абс. (%):			
- мальчики	22 (71)	9 (47)	4 (33)
- девочки	9 (29)	10 (53)	8 (67)
Начало сепсиса, абс. (%):			
- раннее	5 (16)		
- позднее	26 (84)		
Локализация инфекции, абс. (%):			
- менингит	3 (10)		
- пневмония	12 (39)		
- энтероколит	5 (16)		
- пневмония и энтероколит	9 (29)		
- пиодермия			
- септицемия	2 (6)	19 (100)	
С-реактивный белок, мг/дл (Me ; МКР)	2,5 (1,5–9,6)	0,3 (0,2–0,7)	0,1 (0,1–0,15)
Лейкоциты крови, $\cdot 10^9/\text{л}$ (Me ; МКР)	15,4 (10,6–21)	12,4 (9,8–14,7)	8,1 (7,5–13,9)
Лимфоциты крови, $\cdot 10^9/\text{л}$ (Me ; МКР); $< 2 \cdot 10^9/\text{л}$, абс., (%)	3,3 (2,3–5,5) 7 (23)	4,5 (3,7–5,8) 0	6,0 (5,4–6,9) 0
Тромбоциты крови, $\cdot 10^9/\text{л}$ (Me ; МКР), $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$, абс. (%)	91 (26,5–209,5) 11 (35)	279 (234–294) 0	344 (256–448) 0

Примечание. ОНМТ – очень низкая масса тела

Таблица 2. Цитокины крови у детей с различными клиническими формами бактериальных инфекций (Me , МКР)

Table 2. Serum cytokines in neonates with different forms of bacterial infections (Me , MQI)

Группа детей	ФНО- α	ИЛ-2	ИЛ-6	ИЛ-8	ИФН	ГМФ-КС
Контрольная ($n=12$)	12 (8–16)	5 (1–26)	1,2 (0,5–3,2)	9,5 (5,1–15,4)	2 (1,6–2,8)	1,5 (0,9–2,4)
Дети с неонатальным сепсисом ($n=31$)	42 (19–64)	12 (3–21)	73,5 (5,9–340,5)	96 (24,1–410)	3,4 (2,5–9,1)	1,7 (1,3–2,5)
Дети с локализованной инфекцией ($n=19$)	29 (16–57)	17 (4–25)	12,3 (10,3–18,6)	6 (3,7–59,1)	3,2 (2,4–4,3)	1,7 (1,3–2,3)
p_{1-2}	0,0008	0,3	0,00002	0,0001	0,003	0,8
p_{1-3}	0,05	0,3	0,001	0,7	0,007	0,5
p_{2-3}	0,1	0,4	0,007	0,002	0,7	0,7

Примечание. Определение достоверности различий между группами проводилось методом Вилкоксона.

феноменом ассоциируется низкое количество и активность CD4+ и CD8+ лимфоцитов периферической крови [30, 31]. Явления апоптоза лимфоцитов зарегистрированы при иммуногистохимических исследованиях в различных тканях взрослых и детей, умерших от сепсиса [32–34]. Более чем в 70% случаях летальность при сепсисе опосредована не столько особыми патогенными свойствами возбудителя, сколько иммуносупрессией и вторичными нозокомиальными инфекциями [35].

Абсолютная лимфопения в отсутствие значимого повышения уровня ИЛ-2 в периферической крови отмечалась в нашем исследовании у 23 детей. Исследо-

ваниями М.В. Дегтяревой и соавт. показано, что применение рекомбинантного ИЛ-2 при лечении детей с неонатальным сепсисом способствует восстановлению числа лимфоцитов крови и снижению 28-дневной летальности [36]. Перспективным может стать также использование ИЛ-7 и ИЛ-15. Применение ИЛ-7 у мышей с индуцированным сепсисом восстанавливало функциональную активность Т-лимфоцитов, снижало выраженность их апоптоза и увеличивало выживаемость животных [37–39]. Подобное применение ИЛ-15 у мышей также уменьшало выраженность сепсис-индуцированного апоптоза NK-клеток, CD8+ лимфоцитов и дендритных клеток и улучшало выживаемость [40].

Таблица 3. Цитокины крови у детей с доказанным и предполагаемым неонатальным сепсисом (Me; МКР)

Table 3. Serum cytokines in infants with proven and suspected neonatal sepsis (Me, MQI)

Больные дети	ФНО-α	ИЛ-2	ИЛ-6	ИЛ-8	ИФН	ГМФ-КС
Предполагаемый неонатальный сепсис (n=19)	33 (16–77)	13 (03–21)	38,3 (2,7–288,8)	96 (10,8–649,5)	3,4 (2,4–8,6)	1,5 (0,7–1,9)
Доказанный неонатальный сепсис (n=12)	43 (26–54)	9 (2–29)	92,4 (10,1–387,5)	90 (28,5–410)	3,4 (2,7–9,3)	1,8 (1,4–2,6)
p _{1–2}	0,8	0,7	0,5	0,9	0,8	0,3

Примечание. Определение достоверности различий между группами проводилось методом Манна–Уитни.

Таблица 4. Показатели цитокинов в сыворотке крови у детей с неонатальным сепсисом в динамике заболевания (Me, МКР)

Table 4. Serum cytokines in neonates with sepsis in the dynamics of the disease (Me, MQI)

Период заболевания	ФНО-α	ИЛ-2	ИЛ-6	ИЛ-8	ИФН	ГМФ-КС
Первые 2 дня заболевания	4,2 (1,9–6,4)	1,2 (0,3–2,1)	73,5 (5,9–340,5)	96 (24,1–410)	3,4 (2,5–9,1)	1,7 (1,3–2,5)
2 Через 7 дней от начала заболевания	1,8 (1,3–3,7)	2,5 (0,8–3,5)	5,1 (2,3–39)	7,6 (2,3–68)	3,2 (2,3–11,9)	1,7 (1,5–2,4)
p _{1–2}	0,01	0,08	0,02	0,0006	0,7	0,8

Примечание. Определение достоверности различий проводилось методом Круска–Уитни.

Таблица 5. Роль маркеров воспаления как предикторов развития неонатального сепсиса

Table 5. The role of markers of inflammation as predictors of the development of neonatal sepsis

Показатель	Точка отсечения	Se	Sp	LR+	LR-	PPV	NPV	RR; 95 CI	Площадь под ROC-кривой	p
СРБ, пг/дл	> 1,5	83	84	5,2	0,2	89	76	3,7; 1,7–8,1	0,880	< 0,01
ФНО-α, пг/дл	> 4,2	48	68	1,5	0,7	71	44	1,2; 0,8–1,9	0,388	> 0,05
ИЛ-6, пг/мл	> 73	50	94	8,3	0,5	93	54	2; 1,4–3,0	0,718	< 0,01
ИЛ-8, пг/мл	> 70	55	82	3,0	0,5	88	40	1,5; 1,1–2,2	0,765	< 0,05
ИФН-γ, пг/мл	> 3,4	41	54	0,9	1,0	70	26	0,9; 0,6–1,4	0,563	> 0,05
Лейкоциты крови, ·10 ⁹ /л	> 20	25	84	1,5	0,9	72	41	1,2; 0,8–1,9	0,363	> 0,05

Примечание. RR — относительный риск;

PPV — прогностическое значение положительного результата теста;

Se — чувствительность теста;

NPV — прогностическое значение отрицательного результата теста;

Sp — специфичность теста;

LR+ — отношение правдоподобия положительного результата теста;

LR— — отношение правдоподобия отрицательного результата теста;

p — достоверность различия показателей.

Среди иммуностимулирующих препаратов, увеличивающих функциональную активность клеток врожденного иммунитета, следует отметить ГМ-КСФ и ИФН- γ . Показано, что использование в лечении больных с сепсисом ГМ-КСФ сопровождалось восстановлением активности моноцитов крови и способствовало сниже-

нию времени пребывания пациентов в отделениях интенсивной терапии [41]. Применение рекомбинантного ИФН- γ у пациентов с сепсисом, имевших сниженную экспрессию HLA-DR моноцитов, приводило к восстановлению функциональной активности макрофагов и увеличивало выживаемость пациентов [42].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Verma P., Berwal P.K., Nagaraj N., Swami S., Jivaji P., Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2: 176–180. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20150523
2. Camacho-Gonzales A., Spearman P.W., Stoll B. J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North A* 2013; 60: 367–389. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
3. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., Filaninno A., De Giorgi E. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 265–273. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
4. Cuenca A.G., Wynn J.L., Moldawer L.L., Levy O. Role of Innate Immunity in Neonatal Infection. *Am J Perinatol* 2013; 30 (2): 105–112. DOI: 10.1055/s-0032-1333412
5. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. М: ПедиатрЪ 2014; 173 [Samsygina G.A. Neonatal sepsis. Moscow: PEDI-ATR 2014; 173. (in Russ)]
6. Rossi P., Botgros R., Shane T., Nadel S., Manzoni P., Arenas-Lopez S. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. London: European Medicines Agency 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/12/WC500100199.pdf
7. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2–8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
8. Hornik C.P., Benjamin D.K., Becker K.C., Benjamin D.K.Jr., Li J., Clark R.H. et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 799–802. DOI: 10.1097/INF.0b013e318256905c.
9. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014; 54: 449–457. DOI: 10.4161/viru.26906
10. Reinhart K., Bauer M., Riedemann N.C., Hartog C.S. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25 (4): 609–634. DOI: 10.1128/CMR.00016-12
11. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New Engl J Med* 2003; 348 (2): 138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333
12. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Под ред. В.А. Савельева, Б.П. Гельфанда. М: Медицинское информационное агентство 2013; 353 [Sepsis: classification, clinical-diagnostic concept and treatment. V.A. Saveliev, B.R. Gelfand (eds). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2013; 353. (in Russ)]
13. Torsvik M., Gustad L.T., Mehl A., Bangstad I.L., Vinje L.J., Damas J. K. et al. Early identification of sepsis in hospital inpatients by ward nurses increases 30-day survival. *Critical Care* 2016; 20: 244. DOI: 10.1186/s13054-016-1423-1.
14. Schulte W., Bernhagen J., Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 165974. DOI: 10.1155/2013/165974
15. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. 3-е издание. Под ред. А.И. Карпищенко. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 353. [Medical laboratory technologies. A guide to clinical laboratory diagnostics. 3rd ed. A.I. Karpishchenko (ed.). Moscow: GEOTAR-Media 2013; 353. (in Russ)]
16. Melville J.M., Moss T.J.M. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013; 7: DOI: 10.3389/fnins.2013.00079
17. Chaudhry H., Zhou J., Zhong Y., Ali M.M., McGuire F., Nagarkatti P.S. et al. Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis. *In vivo* 2013; 27: 669–684.
18. Lanzotti V.S., Pova P., Soares M., Silva J.R.L., Barbosa A.P., Salluh J.I.F. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28 (4): 472–482. DOI: 10.5935/0103-507X.20160080
19. Hou T., Huang D., Zeng R., Ye Z., Zhang Y. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (9): 15238–15245.
20. Zhou M., Cheng S., Yu J., Lu Q. Interleukin-8 for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10 (5): e0127170. DOI: 10.1371/journal.pone.0127170
21. Wong H.R., Cvijanovich N., Wheeler D.S., Bigham M.T., Monaco M., Odoms K. et al. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (3): 276–282. DOI: 10.1164/rccm.200801-131OC.
22. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv Immunol* 2007; 96: 41–101. DOI: 10.1016/S0065-2776(07)96002-2
23. Romero C.R., Herzig D.S., Etogo A., Nunez J., Mahmoudizad R., Fang G. et al. The role of interferon-gamma in the pathogenesis of acute intraabdominal sepsis. *J Leuk Biol* 2010; 88 (4): 725–735. DOI: 10.1189/jlb.0509307.
24. Leentjens J., Kox M., Koch R.M., Preijers F., Joosten L.A.B., van der Hoeven J.G. et al. Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Med* 2012; 186 (9): 838–845. DOI: 10.1164/rccm.201204-0645OC.
25. Walker J.C., Smolders M.A., Gemen E.F., Antonius T.A., Leuvenink J., de Vries E. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. *Scand J Immunol* 2011; 73: 53–58. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2010.02473.x
26. Tatad A.M.F., Nesin M., Peoples J., Cheung S., Lin H., Sison C. et al. Cytokine expression in response to bacterial antigens in preterm and term infant cord blood monocytes. *Neonatology* 2008; 94: 8–15. DOI: 10.1159/000112541
27. Lusiyati S., Hulzebos C.V., Zandvoort J., Sauer P. Levels of 25 cytokines in the first seven days of life in newborn infants. *BMC Research Notes* 2013; 6: 547. DOI: 10.1186/1756-0500-6-547
28. Bhandari V. Effective Biomarkers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2014; 3 (3): 234–245. DOI: 10.1093/jpids/piu063
29. Patil N.K., Bohannon J.K., Sterwood E.R. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacol Res* 2016; 111: 688–702. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.07.019.

30. Hotchkiss R.S., Osmon S.B., Chang K.C., Wagner T.H., Coopersmith C.M., Karl I.E. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *J Immunol* 2005; 174: 5110–5118. DOI: 10.4049/jimmunol.174.8.5110
31. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мустафин И.Г., Бойчук С.В., Сатрутдинов М.А., Андреева А.А. и др. Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60 (5): 168–173. [Khaertynov H.S., Anohin V.A., Mustafin I.G., Boichuk S.V., Satrutdinov M.A., Andreeva A.A. et al. Features of immunity in newborn children with localized and generalized forms of bacterial infections. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60 (5): 168–173. (in Russ)]
32. Felmet K.A., Hall M. W., Clark R. S., Jaffe R., Carcillo J.A. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol* 2005; 174: 3765–3772. DOI: 10.4049/jimmunol.174.6.3765
33. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D., Tinsley K.W., Cobb J.P., Matuschak G.M. et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230–1251. DOI: 10.1097/00003246-199907000-00002
34. Toti P., De Felice C., Occhini R., Schuerfeld K., Stumpo M., Epistolato M.C. et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 765–771. DOI: 10.1309/RV6E-9BMC-9954-A2WU
35. Otto G.P., Sossdorf M., Claus R.A., Rodel J., Menge K., Reinhardt K. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care* 2011; 15 (4): R183. DOI: 10.1186/cc10332.
36. Дегтярева М.В., Байбарина Е.Н., Солдатова И.Г., Ашиткова Н.В. Интерлейкин-2: опыт клинического применения в неонатологии. Санкт-Петербург: УльтраПринт 2016; 40. [Degtyareva M.V., Baibarina E.N., Soldatova I.G., Ashitkova N.V. Interleukin-2: clinical experience in neonatology. St. Petersburg: ULTRA PRINT 2016; 40. (in Russ)]
37. Venet F., Foray A.P., Villars-Méchin A., Malcus C., Poitevin-Later F., Lepape A. et al. IL-7 Restores Lymphocyte Functions in Septic Patients. *J Immunol* 2012; 189 (10): 5073–5081. DOI: 10.4049/jimmunol.1202062
38. Unsinger J., Burnham C.A., McDonough J., Morre M., Prakash P.S., Caldwell C.C., Dunne W.M. Jr., Hotchkiss R.S. Interleukin-7 Ameliorates Immune Dysfunction and Improves Survival in a 2-Hit Model of Fungal Sepsis. *J Infect Dis* 2012; 206: 606–616. DOI: 10.1093/infdis/jis383.
39. Shindo Y., Fuchs A.G., Davis C.G., Eitas T., Unsinger J., Burnham C.D. et al. Interleukin 7 immunotherapy improves host immunity and survival in a two-hit model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Leukoc Biol* 2017 Feb; 101(2):543–554. DOI: 10.1189/jlb.4A1215-581R.
40. Innoue S., Unsinger J., Davis C.G., Muenzer J.T., Ferguson T.A., Chang K. et al. IL-15 prevent apoptosis, revers innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. *J Immunol* 2010; 184 (3): 1401–1409. DOI: 10.4049/jimmunol.0902307.
41. Meisel C., Schefold J.C., Pschowski R., Baumann T., Hetzger K., Gregor J. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 640–648. DOI: 10.1164/rccm.200903-0363OC.
42. Nalos M., Santer-Nanan B., Parnell G., Tang B., McLean A.S., Nanan R. Immune effects of interferon gamma in persistent staphylococcal sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185 (1): 110–112. DOI: 10.1164/ajrccm.185.1.110

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Сведения о финансировании

Работа выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета. Работа частично выполнена на оборудовании Междисциплинарного центра коллективного пользования и Научно-образовательного центра фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют об отсутствии иного возможного конфликта интересов.

Information on funding

The work was carried out within the framework of the program to enhance the competitiveness of the Kazan Federal University.

The work was partially performed on the equipment of the Interdisciplinary Center for Collective Use and the Scientific and Educational Center for Pharmaceuticals of the Kazan (Privolzhsky) Federal University.

Conflict of interest:

The authors declare that there is no other possible conflict of interest.

Неонатальный скрининг жизнеугрожающих состояний — персистирующей легочной гипертензии новорожденных и критических врожденных пороков сердца — методом пульсоксиметрии

Д.И. Садыкова¹, Д.Р. Сабирова¹, А.А. Бабинцева², Е.Г. Игнашина³, Н.В. Кустова¹

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Казань;

²Родильный дом №1 при городской клинической больнице №7 Минздрава Республики Татарстан, Казань;

³Отдел организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Neonatal screening for life-threatening conditions persistent — pulmonary hypertension in newborns and critical congenital heart disease — by the method of pulse oximetry

D.I. Sadykova¹, D.R. Sabyrova¹, A.A. Babintseva², E.G. Ignashina³, N.V. Kustova¹

¹Kazan State Medical Academy;

²Maternity hospital №1 of the City clinical hospital №7 of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan;

³Department of organization of medical aid to children and obstetric service of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan

Цель исследования: оценить диагностическую значимость пульсоксиметрии, проводимой новорожденным на 3-м часу жизни для выявления критических состояний и обосновать целесообразность дальнейшего внедрения этой технологии в работу родовспомогательных учреждений.

Результаты. В 5 родовспомогательных учреждениях Республики Татарстан в период с апреля 2016 г. по февраль 2017 г. пульсоксиметрическим скринингом было охвачено 8358 (88,4%) новорожденных. Положительные результаты были получены у 95 (1,14%) пациентов. Благодаря скринингу у 13 новорожденных в первые часы жизни были выявлены врожденные пороки сердца, не диагностированные внутриутробно, из них 5 оказались критическими. Все новорожденные с критическими врожденными пороками сердца были успешно оперированы. Кроме того, у 20 пациентов была выявлена персистирующая легочная гипертензия, у 30 — внутриутробная пневмония.

Выводы. Измерение сатурации на 3-м часу жизни новорожденного позволяет избежать жизнеугрожающих осложнений у детей с критическими врожденными пороками сердца и персистирующей легочной гипертензией и в стабильном состоянии перевести их на дальнейший этап лечения.

Ключевые слова: новорожденные, пульсоксиметрия, ранний скрининг, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, внутриутробная пневмония.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Бабинцева А.А., Игнашина Е.Г., Кустова Н.В. Неонатальный скрининг жизнеугрожающих состояний — персистирующей легочной гипертензии новорожденных и критических врожденных пороков сердца — методом пульсоксиметрии. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 101–105. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-101-105

Research objective: to assess the diagnostic significance of the pulse oximetry performed by the newborn for the 3rd hour of life to identify critical conditions and to justify the expediency of further introduction of this technology in the work of obstetric institutions. **Results.** In 5 maternity hospitals of the Republic of Tatarstan, from April 2016 to February 2017, 8358 88.4% of newborns were pulse oximetrically screened. Positive results were obtained in 95 (1.14%) patients. Because of screening, 13 newborns were diagnosed with congenital heart defects, not diagnosed in utero, in the first hours of life, five of them were critical. All newborns with critical congenital heart defects were successfully operated. Besides, 20 patients had persistent pulmonary hypertension, 30 had intrauterine pneumonia.

Conclusions. The measurement of saturation at the 3rd hour of life of a newborn allows avoiding life-threatening complications in children with critical congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension and in a stable state to transfer them to a further treatment stage.

Key words: newborns, pulse oximetry, early screening, congenital heart diseases, pulmonary hypertension, intrauterine pneumonia.

For citation: Sadykova D.I., Sabyrova D.R., Babintseva A.A., Ignashina E.G., Kustova N.V. Neonatal screening for life-threatening conditions persistent — pulmonary hypertension in newborns and critical congenital heart disease by the method of pulse oximetry. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 101–105 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-101-105

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии
Бабинцева Анна Анатольевна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Игнашина Елена Германовна — начальник отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Республики Татарстан

420111 Казань, ул. Островского, д. 11/6

Кустова Наталья Валентиновна — аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Критические врожденные пороки сердца являются ведущей причиной детской смертности в числе врожденных пороков развития. Раннее выявление критических пороков сердца (в течение первых 3 дней жизни) имеет решающее значение для снижения заболеваемости, улучшения исхода оперативных вмешательств, а также повышает качество жизни детей. Несмотря на улучшение в последние десятилетия пренатальной ультразвуковой диагностики и возможностей клинического обследования новорожденных, даже в странах с развитым здравоохранением до 28% детей выписываются из родильного дома с недиагностированными критическими врожденными пороками сердца [1, 2]. Успешное пренатальное выявление этих пороков с помощью ультразвуковой диагностики обеспечивается примерно только в 50% случаев. Даже в клиниках, где применяют аппарат ультразвуковой пренатальной диагностики экспертного класса и получают изображение сердца плода высокого качества, случаи недиагностированных критических пороков сердца достигают 10% [3]. В США в 2015 г. был представлен отчет в области педиатрии, в котором спрогнозирована поздняя диагностика критических врожденных пороков сердца у 1755 новорожденных, половине из них помог бы скрининг пульсоксиметрии [4].

Критическое состояние у новорожденных также может быть вызвано персистирующей легочной гипертензией. Этот синдром характеризуется устойчивым повышением сопротивления легочных сосудов, что приводит к внелегочному шунтированию крови справа налево через открытый артериальный проток и/или открытое овальное окно и сопровождается значительной гипоксемией [5–7]. То есть при персистирующей легочной гипертензии у новорожденного сохраняются признаки кровообращения плода, но отсутствует плацента, которая внутриутробно выполняет функцию газообмена. Частота заболеваемости широко варьирует в разных центрах и составляет от 0,43 до 6,82 на 1000 живорожденных.

Большинство новорожденных с персистирующей легочной гипертензией имеют отягощенный перинатальный анамнез — перинатальную асфиксию, синдром аспирации мекония (у 50% детей околоплодные воды окрашены меконием), респираторный дистресс-синдром, пневмонию, сепсис и другие заболевания. Очень редко персистирующая легочная гипертензия новорожденных может быть идиопатической. В течение первых нескольких часов жизни происходит прогрессивное ухудшение оксигенации.

Уровень летальности от персистирующей легочной гипертензии все еще высок и достигает 48%. До 46% выживших детей имеют неврологические осложнения.

Критические врожденные пороки сердца у новорожденных сопровождаются развитием сердечной недостаточности и гипоксемии, однако при этом может отсутствовать видимый цианоз. Сложность и не-

своевременность диагностики критических пороков сердца и персистирующей легочной гипертензии новорожденных приводят к запоздалой постановке точного диагноза, что является причиной поздней госпитализации в специализированные стационары в тяжелом, а зачастую и критическом состоянии.

Методика пульсоксиметрии позволяет выявлять гипоксемию. Наблюдение за цветом кожи и слизистых оболочек с целью определения наступления цианоза дает недостаточную точность диагностики гипоксемии (до 40% случаев оказываются невыявленными). У новорожденных детей с уверенностью можно говорить о цианозе только после измерения сатурации. Пульсоксиметрия помогает выявить и системную гипоксемию, и постдуктальную десатурацию, характерную как для критических врожденных пороков сердца, так и для персистирующей легочной гипертензии, и может быть использована для скрининга новорожденных на эти состояния. Пульсоксиметрия — легкодоступный, неинвазивный, безболезненный метод, который можно включить в регулярное обследование новорожденных. К преимуществам методики также относится простота и короткое время процедуры.

За рубежом концепция использования пульсоксиметрии как скрининга для выявления критических врожденных пороков сердца у новорожденных при отсутствии других симптомов впервые была предложена более 10 лет назад. Во многих развитых странах использование пульсоксиметрии является стандартом медицинской помощи в плановой оценке состояния новорожденных [8–10]. В 2011 г. в США был принят скрининг по диагностике критических врожденных пороков сердца методом пульсоксиметрии и включен в Recommended Uniform Screening Panel. В России в 2012 г. созданы методические рекомендации «Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца» [11]. Для выявления указанных пороков предложено осуществлять традиционное обследование новорожденных и пульсоксиметрию на правой руке и ноге, в зоне кровоснабжения выше и ниже открытого артериального протока.

Во всех ныне существующих рекомендациях по скринингу первое измерение сатурации крови проводят после 24 ч жизни [12, 13]. Данная методика позволяет заподозрить критические пороки сердца, но для раннего выявления указанных пороков и персистирующей легочной гипертензии проведение пульсоксиметрии на 2-е сутки жизни не является своевременной диагностикой.

Цель исследования: раннее выявление жизнеугрожающих состояний у новорожденных — персистирующей легочной гипертензии и критических врожденных пороков сердца с перспективой снижения неонатальной и младенческой смертности в Республике Татарстан и уменьшения стоимости лечения этих новорожденных.

Материалы и методы исследования

Мы модифицировали методику проведения пульсоксиметрии, отличающейся от предыдущей началом времени измерения сатурации. Скрининг проводят дважды: на 3-м часу жизни ребенка и на 3-й день после рождения или при переводе новорожденного на следующий этап лечения, а также при любых клинических проявлениях критических состояний. В норме показатель SpO_2 должен быть более 95%, а разница между показателями на конечностях менее 3%. В этих случаях результат расценивают как отрицательный и скрининг считают успешно пройденным. Для критических врожденных пороков сердца и персистирующей легочной гипертензии характерны различия сатурации более чем на 3–4% и поэтому без оценки градиента сатурации крови кислородом такие состояния могут быть не замечены.

Результаты замеров сатурации определяют алгоритм действий врача: если SpO_2 более 95%, с разницей показателей на руках и ногах менее 3%, тест отрицательный, данных о критическом состоянии нет; если любое из измерений SpO_2 менее 90% либо SpO_2 90–95% на руке и ноге и разница SpO_2 между конечностями более 3% при двукратном измерении с интервалом в 1 ч, тест считают положительным. У младенца подсчитывают частоту дыхания, измеряют артериальное давление на руках и ногах, его переводят в палату интенсивной терапии с мониторингом частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, артериального давления, проводят эхокардиографию (ЭхоКГ) в кратчайшие сроки. Скрининг на 3-м часу жизни ребенка обеспечивает раннюю диагностику персистирующей легочной гипертензии и критических врожденных пороков сердца.

Второй скрининг осуществляют на 3-й день после рождения, перед проведением прививки против туберкулеза так, чтобы вакцинация не могла ухудшить состояние новорожденного с недиагностированной патологией. Это обеспечивает профилактику развития жизнеугрожающих состояний. Кроме того,

пульсоксиметрию проводят в любое время, если у новорожденного манифестируют любые клинические проявления критических состояний.

Результаты и обсуждение

За период с апреля 2016 г. по февраль 2017 г. в пяти родовспомогательных учреждениях Республики Татарстан, включенных в пилотный проект, было зарегистрировано 9459 родов. Из исследования были исключены дети, у которых порок сердца был диагностирован пренатально, и новорожденные с гестационным возрастом менее 34 нед. Пульсоксиметрическим скринингом охвачено 8358 (88,4%) новорожденных. Положительные результаты скрининга были получены у 95 (1,14%) пациентов. Всем новорожденным с положительным результатом теста была проведена ЭхоКГ в кратчайший срок. Благодаря скринингу, у 13 новорожденных в первые часы жизни были выявлены врожденные пороки сердца, не диагностированные внутриутробно, у 5 из них они оказались критическими. Все новорожденные с критическими пороками сердца по экстренным показаниям были переведены в отделение кардиохирургии Детской республиканской клинической больницы и успешно оперированы. Среди критических пороков были установлены следующие диагнозы: транспозиция магистральных сосудов – у 3 детей, тотальный anomальный дренаж легочных вен – у 1, anomalia Тауссиг–Бинга – у 1.

Персистирующая легочная гипертензия была выявлена у 20 пациентов. У 30 новорожденных диагностирована внутриутробная пневмония. Раннее выявление жизнеугрожающих состояний позволило вовремя начать терапию, избежать летальных исходов и критических осложнений. Кроме того, во время проведения скрининга были диагностированы и другие состояния, сопровождающиеся гипоксемией (рис. 1).

Хотя проведение скрининга в первые часы жизни после рождения не рекомендуется, так как сатурация не может достигнуть нормальных значений из-за переходных состояний кровообращения [14],

в нашем исследовании у здоровых новорожденных наблюдался нормальный уровень сатурации даже на 3-м часу жизни. Возраст обследованных новорожденных в нашем протоколе был гораздо меньше, чем в предыдущих рекомендациях, что демонстрирует возможность раннего пульсоксиметрического скрининга для диагностики критических состояний. Предуктальная сатурация составила более 95% у 98,86% новорожденных. Все положительные результаты скрининга, которые не были связаны с критическими пороками сердца, не расценивались нами как ложноположительные,



Рис. 1. Обзор положительных результатов скрининга. (Собственные данные)
ВПС – врожденные пороки сердца. СДР – респираторный дистресс-синдром.
Fig. 1. Review of positive screening results (own data).

в отличие от других исследований, где все тесты с положительным скринингом без наличия критического врожденного порока сердца были классифицированы как ложноположительные, поскольку целью скрининга были только критические пороки. По нашим данным, проведение пульсоксиметрического скрининга привело к раннему выявлению других потенциально опасных для жизни состояний, таких как персистирующая легочная гипертензия новорожденных и внутриутробная пневмония, особенно после проведения измерения в первые часы после родов. Принимая во внимание важность раннего выявления других значимых заболеваний, мы включили внутриутробную пневмонию и персистирующую легочную гипертензию новорожденных в качестве мишеней для пульсоксиметрического скрининга и не считали эти результаты как ложноположительные. Необходимо отметить, что измерение сатурации на 3-й день жизни новорожденных в нашей работе не привело к существенным результатам, так как все жизнеугрожающие состояния были уже заподозрены и выявлены при выполнении скрининга у детей на 3-м часу их жизни.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием непараметрических критериев (критерий Манна–Уитни, критерий Фишера). Достоверным для всех используемых процедур статистического анализа считали уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки качества скрининга использовался ROC-анализ (receiver operating characteristic), как представлено на рис. 2. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 0,92. Полученные значения площади указывают на высокое качество скрининга, проводимого

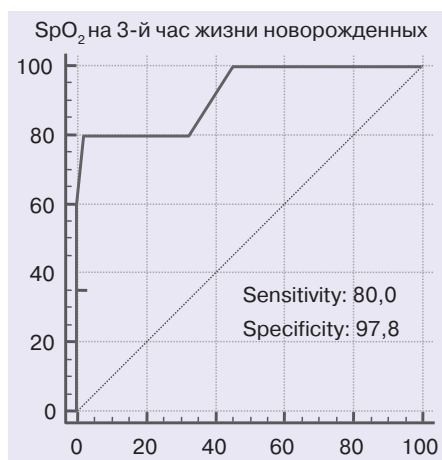


Рис. 2. ROC-кривая диагностической значимости скрининга для выявления критических врожденных пороков сердца, проводимого на 3-м часу жизни. (Собственные данные) SpO₂ — сатурация крови; Sensivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

Fig. 2. ROC-curve of diagnostic significance of screening for detection of critical AMS, conducted at the 3rd hour of life (own data).

на 3-м часу жизни, для выявления критических врожденных пороков сердца. В результате проведенного исследования чувствительность ранней пульсоксиметрии для критических пороков сердца составила 80%, специфичность — 97,8%.

Для иллюстрации раннего выявления персистирующей легочной гипертензии и критического врожденного порока сердца приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1. Мальчик П., родился 17.06.2016 г. в 03.00 с массой 3750 г, от первой беременности, протекавшей без особенностей, первых своевременных родов в срок 41–42 нед. Ребенок переведен в физиологическое отделение. На 3-м часу жизни в 06.00 проведен неонатальный скрининг критических состояний новорожденных, на котором был зафиксирован низкий (положительный) результат: SpO₂ 64–60% без видимых клинических нарушений. Согласно алгоритму проведения скрининга критических состояний, ребенок переведен в палату интенсивной терапии с мониторингом частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации. В 9.00 осуществлена выездная консультация кардиолога с проведением ЭхоКГ, где выявлена персистирующая легочная гипертензия: значительное расширение правых отделов сердца, супрасистемная легочная гипертензия (давление в легочной артерии 85/50 мм рт. ст. при системном артериальном давлении 62/36 мм рт. ст), право-левый сброс по открытому овальному окну. Ребенок находился на самостоятельном дыхании, назначена терапия легочной гипертензии. На 4-е сутки жизни новорожденный переведен в отделение реанимации новорожденных. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии в возрасте 1 мес.

Клиническое наблюдение 2. Девочка родилась 19.05.2016 г. в 16.00 с массой 3560 г, от второй беременности (беременность протекала на фоне отеков, анемии, кольпита), вторых своевременных родов на сроке 39 нед, переведена в физиологическое отделение. Врожденный порок сердца пренатально не диагностирован. В 19.00 проведен скрининг, результат «положительный»: SpO₂ 81–87%. Переведена в палату интенсивной терапии, консультирована заочно кардиохирургами, назначена терапия вазопрастаном. 20.05.2016 в 8.30 проведена ЭхоКГ, по результатам которой поставлен диагноз: транспозиция магистральных сосудов простая форма; открытый артериальный проток; дефект межпредсердной перегородки. 20.05.2016 в 11.25 ребенок переведен бригадой реаниматологов в отделение кардиохирургии, где в 15.00 проведена операция «артериальное переключение по Жатене». Послеоперационный период протекал без особенностей, выписана на 10-й день.

Заключение

По изложенным результатам можно сделать выводы о том, что измерение сатурации на 3-м часу жизни ребенка после рождения позволяет избежать жизнеугрожающих осложнений у детей с критическими врожденными пороками сердца и персистирующей легочной гипертензией новорожденных и в стабильном состоянии перевести их на дальнейший этап лечения. В дополнение к раннему выявлению критических пороков сердца с помощью пульсоксиметрического скрининга возможна диагностика других нозологий, в том числе персистирующей легочной гипертензии новорожденных и внутриутробной пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Peterson C., Ailes E., Riehle-Colarusso T., Oster M.E., Olney R.S., Cassell C.H. et al. Late Detection of CCHD among US infants. *JAMA Pediatrics* 2014; 168 (4): 361–370. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4779
2. Mahle W.T., Newburger J.W., Matherne G.P., Smith F.C., Hoke T.R., Koppel R. et al. Role of Pulse Oximetry in Examining Newborns for Congenital Heart Disease: A Scientific Statement from the AHA and AAP. *Pediatrics* 2009; 124 (2): 823–836. DOI: 10.1542/peds.2009–1397
3. Liberman R.F., Getz K.D., Lin A.E., Higgins C.A., Sekhavat S., Markenson G.R. et al. Delayed diagnosis of critical congenital heart defects: Trends and associated factors. *Pediatrics* 2014; 134: e373. DOI: 10.1542/peds.2013–3949
4. Ailes E.C., Gilboa S.M., Honein M.A., Oster M.E. Estimated Number of Infants Detected and Missed by Critical Congenital Heart Defect Screening. *Pediatrics* 2015; 135 (6): 1000–1008. DOI: 10.1542/peds.2016–3258
5. Буров А.А., Гребенников В.А., Крючко Д.С., Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Романенко К.В., Ионов О.В., Карпова А.Л. Клинический протокол по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2014; 1 (3): 145–160. [Burov A.A., Grebennikov V.A., Krjuchko D.S., Mostovoj A.V., Prutkin M.E., Romanenko K.V., Ionov O.V., Karpova A.L. Project clinical practice guideline for persistent pulmonaty hypertension of the newborn: diagnostics and therapy. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2014; 1 (3): 145–160. (in Russ)]
6. Nair J., Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014; 38: 78–91. DOI:10.1053/j.semperi.2013.11.004
7. Jain A., McNamara P.J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 262–271. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.03.001
8. De-Wahl Granelli A., Wennergren M., Sandberg K., Mellander M., Bejlum C., Ingana S.L. et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of ductdependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39 821 newborns. *BMJ* 2009; 338: a3037. doi: 10.1136/bmj.a3037
9. Kemper A.R., Mahle W.T., Martin G.R., Cooley W.C., Kumar P., Morrow W.R. et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011; 128: 1259–1267. DOI: 10.1542/PEDS.2011–1317
10. Thangaratinam S., Brown K., Zamora J., Khan K.S., Ewer A.K. et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379 (9835): 2459–2464. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60107-X
11. Школьников М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ильин В.Н., Шарыкин А.С., Абдулатипова И.В. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления врожденных пороков сердца. Методические рекомендации (№ 12). М: Департамент здравоохранения города Москвы 2012; 36. [Shkol'nikova M.A., Bokerija E.L., Degtjarova E.A., Il'in V.N., Sharykin A.S., Abdulatipova I.V. Neonatal screening for the early detection of congenital heart disease. Guidelines (№ 12). Moscow: Departament zdravooxranenija goroda Moskvy 2012; 36. (in Russ)]
12. Kemper A.R., Mahle W.T., Martin G.R., Cooley W.C., Kumar P., Morrow W.R., Kelm K., Pearson G.D., Glidewell J., Grosse S.D., Howell R.R. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011; 128: 1259–1267. DOI: 10.1542/PEDS.2011–1317
13. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Карпов Н.Ю., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: современные подходы, проблемы, мнения. Детские болезни сердца и сосудов 2015; 4: 30–37. [Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Karpov N.Yu., Mostovoj A.V., Marasina A.V. Screening of saturation as a method of detection of congenital heart defects in newborns: modern approaches, problems, opinions. *Detskie bolezni serdca i sudov* 2015; 4: 30–37. (in Russ)]
14. Mahle W.T., Martin G.R., Beekman R.H. III, Morrow W.R. Section on Cardiology and Cardiac Surgery Executive Committee. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2012; 129: 190–192. DOI:10.1542/peds.2011–3211

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией

Т.В. Михайлова¹, Д.И. Садыкова¹, Т.В. Пудовик²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань;
²ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 2, Казань», Россия

Williams syndrome in a child with a multiple organ pathology

T.V. Mihajlova¹, D.I. Sadykova¹, T.V. Pudovik²

¹Kazan state medical Academy;
²City Children hospital №2, Kazan, Russian Federation

Представлен клинический случай синдрома Вильямса с полиорганной патологией, сочетающей отставание в умственном развитии, врожденный порок сердца (надклапанный стеноз аорты), артериальную гипертензию, гиперкальциемию, гиперкальциурию, осложненные нефрокальцинозом, поражение желудочно-кишечного тракта, лицевые и глазные аномалии, грыжи передней брюшной стенки, кифосколиоз. Микросателлитный анализ локусов критического района хромосомы 7 обнаружил делецию исследуемых локусов (D7S1870, D7S613, D7S2476, D7SEln), что дало основание подтвердить диагноз синдрома Вильямса.

Ключевые слова: дети, синдром Вильямса, надклапанный стеноз аорты, артериальная гипертензия, гиперкальциемия, нефрокальциноз.

Для цитирования: Михайлова Т.В., Садыкова Д.И., Пудовик Т.В. Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 106–110. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-106-110

The article describes the clinical case of Williams syndrome with the combined pathology of many systems and organs: mental retardation, congenital heart disease (supravalvular aortic stenosis), arterial hypertension, hypercalcemia, hypercalciuria complicated by nephrocalcinosis, gastrointestinal tract injury, facial and eye anomalies, hernia of anterior abdominal wall, kyphoscoliosis. Microsatellite analysis of the loci of the critical region of chromosome 7 revealed a deletion of the investigated loci (D7S1870, D7S613, D7S2476, D7SEln), which led to the diagnosis of Williams syndrome.

Key words: children, Williams syndrome, supravalvular aortic stenosis, arterial hypertension, hypercalcemia, nephrocalcinosis.

For citation: Mihajlova T.V., Sadykova D.I., Pudovik T.V. Williams syndrome in a child with a multiple organ pathology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 106–110 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-106-110

Синдром Вильямса — генетический синдром, включающий умственную отсталость, эндокринные нарушения (гиперкальциемия, гипотиреоз), надклапанный аортальный стеноз, стеноз периферических легочных артерий и характерное лицо — «лицо эльфа». J. Williams в 1961 г. и A. Beuren в 1962 г. описали синдром независимо друг от друга [1, 2]. Частота встречаемости синдрома Вильямса составляет 1:10 000 новорожденных. Синдром чаще бывает спорадическим. Семейные формы имеют аутосомно-доминантное наследование. Причиной синдрома Вильямса является делеция на хромосоме 7q11.23, делетированный участок содержит около 28 генов. Среди них известны функции следующих генов, мутации которых связаны с синдромом Вильямса: *ELN* — патология сердечно-сосудистой системы; *LIMK1* — на-

рушение визуально-пространственных познавательных способностей; *GTF2I* — снижение интеллекта; *STX1A* — высвобождение нейротрансмиттера и секреция инсулина; *BAZ1B* — белок BAZ1B, связывающий рецептор витамина D; *CLIP2* — нарушение функции мозжечка; *GTF2IRD1* — краниофациальные особенности; *NCF1* — уменьшение риска гипертонии [3].

Эластиновая артериопатия присутствует у 75–80% пациентов с синдромом Вильямса и может поражать любую артерию. В литературе описаны наиболее частые варианты эластиновой артериопатии: надклапанный стеноз аорты, стенозы других сегментов аорты, периферические стенозы легочной артерии, стеноз коронарных, сонных, мозговых, почечных артерий. Надклапанный стеноз аорты является наиболее клинически значимым и наиболее распространенным врожденным пороком развития у детей с синдромом Вильямса, встречается в 75% случаев [4, 5]. При естественном течении порока обструкция выходного тракта левого желудочка прогрессирует с возрастом, обычно до 20 лет. При синдроме Вильямса частота внезапной смерти в 25–100 раз превышает популяционную, составляет 1:1000 пациентов; среди возможных причин отмечают стеноз коронарных артерий, ишемию миокарда и жизнеугрожаемые аритмии [6].

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Михайлова Татьяна Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом поликлинической Казанской государственной медицинской академии

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Мушгари, д.11

Пудовик Татьяна Владимировна — врач-нефролог высшей категории Детской городской поликлиники № 2

420097 Казань, ул. Шмидта, д.30

Артериальная гипертензия при синдроме Вильямса встречается с частотой 40–50%, может присутствовать в любом возрасте. Развитие артериальной гипертензии связывают с эластиновой артериопатией, в некоторых случаях она обусловлена стенозом почечной артерии. Пациенты с синдромом Вильямса нуждаются в тщательном контроле артериального давления. Из-за потенциальной возможности дистального стеноза сосудов измерение артериального давления должно проводиться на всех четырех конечностях [7]. Нейрососудистые аномалии при синдроме Вильямса могут приводить к инсульту, стеноз брыжеечных артерий способствует развитию синдрома абдоминальной боли [8].

Характерные лицевые особенности при синдроме Вильямса описаны как «лицо эльфа» и включают битемпоральную периорбитальную избыточность, маленький вздернутый нос с открытыми вперед ноздрями, широкую верхнюю челюсть, полные щеки, полные губы, широкий рот, маленькую нижнюю челюсть, оттопыренные уши. Типичные лицевые особенности обычно распознаются приблизительно в возрасте 3–4 мес и становятся явными в грудном возрасте и раннем детстве. Часто встречаются голубые радужки со своеобразным звездчатым рисунком, косоглазие (у 50% пациентов). Характерны дентальные аномалии: частичная адонтия — у 40% пациентов, кроме того, наблюдается гипоплазия эмали и неправильный прикус. У большинства детей с синдромом Вильямса хриплый или низкий голос.

К скелетно-мышечным аномалиям при данном синдроме относят диффузную мышечную гипотонию и гипермобильность суставов у детей раннего возраста, формирование кифосколиоза, гиперлордоза, ограничение подвижности суставов в подростковом возрасте. Из-за дисплазии соединительной ткани часто наблюдаются паховые и пупочные грыжи, дивертикулы кишечника, мочевого пузыря, пролапс прямой кишки, сухость и слабость кожи [9, 10].

Многие дети с синдромом Вильямса рождаются с низкой массой тела. Физическое развитие характеризуется плохим приростом длины и массы тела в первые 4 года (у 70% детей), в дальнейшем скорость линейного роста составляет 75% от нормы, отмечается короткий пубертатный рывок роста. Плохая прибавка массы часто обусловлена трудностями с кормлением из-за дисфагии, гастроэзофагеального рефлюкса, абдоминального болевого синдрома, связанного с хроническим запором и/или идиопатической гиперкальциемией. В раннем возрасте дети с синдромом Вильямса отстают в психомоторном развитии, из-за выраженной мышечной гипотонии начинают самостоятельно ходить обычно к двум годам [9, 11].

Умственное развитие и психологические особенности имеют свойственные синдрому Вильямса характеристики. Дети общительные, гиперактивные и невнимательные. Типична от легкой до умерен-

ной задержка умственного развития, которая может прогрессировать с возрастом. Речь и музыкальные навыки могут быть непропорционально развитыми по сравнению с показателями интеллекта. Повышенная чувствительность к звуку отмечена у 90%, прогрессирующая сенсоневральная потеря слуха — у 63% пациентов с синдромом Вильямса [12–14].

Эндокринные нарушения при синдроме Вильямса включают идиопатическую гиперкальциемию, гиперкальциурию, гипотиреоз, раннее половое созревание, у взрослых возможно развитие сахарного диабета. Гиперкальциемия обнаруживается примерно у 15–50% больных, гиперкальциурия — у 30%. Гиперкальциемия чаще наблюдается в раннем возрасте, но может сохраняться и у взрослых. Предполагается, что ее причиной у детей с синдромом Вильямса является усиленное всасывание кальция в кишечнике. Гиперкальциемия способствует раздражительности, рвоте, запорам и мышечным судорогам. Гиперкальциурия может осложняться нефрокальцинозом и нефролитиазом, в тяжелых случаях с нарушением функции почек [15, 16].

Абдоминальный болевой синдром нередко отмечается у детей с синдромом Вильямса. Среди возможных причин его появления — рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемическая болезнь кишечника, хронический запор, дивертикулит. Распространенность дивертикулита увеличивается у подростков и взрослых [18].

Для установления диагноза синдрома Вильямса необходимо провести молекулярно-генетическое тестирование: поиск делеции в регионе 7q11.23 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH исследование). Так как синдром Вильямса обычно встречается спорадически, тестирование родителей при отсутствии у них клинических признаков данного синдрома не является оправданным. Риск для sibсов пробанда зависит от статуса родителей: если один из родителей — носитель делеции, риск составляет 50%, если родители клинически здоровы, риск для sibсов пробанда низкий. Риск для потомства пробанда 50%.

Лечебные мероприятия при синдроме Вильямса направлены на проведение консервативной и (при необходимости) хирургической коррекции основных клинических проявлений. При тяжелых пороках развития сердца и сосудов применяются различные методы ангиопластики. В литературе описаны удовлетворительные результаты баллонной спиральной ангиопластики периферических стенозов легочной артерии, положительные результаты аортопластики надклапанного стеноза аорты [19]. Консервативные лечебные мероприятия с использованием гипотензивных препаратов проводятся с целью купирования артериальной гипертензии. Лечение гиперкальциемии включает диету с ограничением кальция, увеличение

питьевого режима на 50% больше возрастных потребностей, препараты магния, в тяжелых случаях — пероральные кортикостероиды, бисфосфонаты внутривенно (памидронат). Лечение синдрома абдоминальной боли проводится в зависимости от причин его развития: хронический запор, дивертикулит, рефлюкс-эзофагит и др. Пациентам с синдромом Вильямса рекомендуется своевременная коррекция косоглазия и нарушений зрения, ортопедической и ортодонтической патологии. Важное значение также имеет использование специальных образовательных программ раннего вмешательства, психологической и психиатрической оценки, направленных на коррекцию нарушений умственного развития и поведения, профессиональное ориентирование [19–21].

Представляем собственное наблюдение пациента 11 лет с синдромом Вильямса. Мальчик от первой беременности (возраст матери 25 лет, возраст отца 31 год), протекавшей с угрозой прерывания, хронической внутриутробной гипоксией плода, многоводием, токсикозом, от первых родов путем кесарева сечения на сроке 40 нед. Масса при рождении — 2980 г, длина — 55 см, оценка по шкале Апгар — 9 баллов. При обследовании хирургом в возрасте 2 мес была выявлена правосторонняя кривошея, пупочная грыжа. На протяжении первого года жизни отмечались частые срыгивания, плохая ежемесячная прибавка в массе, к 12 мес жизни имелся дефицит массы тела II степени (масса тела — 7,5 кг, длина — 76 см), задержка прорезывания зубов (к 12 мес жизни — 3 зуба). Отставал в нервно-психическом развитии: в возрасте 12 мес ребенок начал сидеть с поддержкой, самостоятельно сидеть и стоять — в 1 год 9 мес, ходить и говорить отдельные слова — в 2 года. Наблюдался у невропатолога с диагнозом: задержка нервно-психического развития, диффузная мышечная гипотония.

В возрасте 10 мес у ребенка впервые при проведении эхокардиографии, был диагностирован надклапанный стеноз аорты умеренной выраженности (сужение аорты до 8 мм, с градиентом давления 40 мм рт. ст.). По данным ЭКГ выявлено нарушение процессов реполяризации миокарда, внутрижелудочковой проводимости. В возрасте 1 года мальчику проведено комплексное обследование в отделении сердечно-сосудистой хирургии Детской республиканской клинической больницы. При объективном осмотре отмечено наличие характерных черт лица: битемпоральная периорбитальная избыточность, маленький вздернутый нос с открытыми вперед ноздрями, полные щеки, пухлые губы, широкий рот, маленькая нижняя челюсть, оттопыренные уши, сходящееся содружественное косоглазие. По результатам катетеризации правых и левых отделов сердца и легочной артерии, ангиокардиопульмонографии установлен умеренный стеноз аорты, недостаточность клапана легочной артерии. Стенозы почечных артерий не обнаружены. При ультразвуковом

исследовании почек диагностирован медулярный нефрокальциноз II степени (см. рисунок). В биохимическом анализе крови выявлена гиперкальциемия — 3,5 ммоль/л. По поводу частых срыгиваний пациенту проведена эзофагогастродуоденоскопия, выявившая патологию кардиального отдела желудка и пищевода: халазия кардии, рефлюкс-эзофагит I степени; дуоденогастральный рефлюкс. Учитывая сочетанную патологию, ребенок был направлен на консультацию к генетику. Проведен микросателлитный анализ локусов критического района хромосомы 7, определена делеция исследуемых локусов (D7S1870, D7S613, D7S2476, D7SE1n), что дало основание установить диагноз: синдром Вильямса.

В раннем возрасте у ребенка наблюдались рецидивы пиелонефрита на фоне медулярного нефрокальциноза, по поводу чего мальчик неоднократно госпитализировался в детские стационары г. Казани с целью исследования функционального состояния почек и проведения антибактериальной терапии.



Рисунок. Нефрокальциноз у ребенка с синдромом Вильямса (данные представлены Г.М. Самойловой). Nephrocalcinosis in a child with Williams syndrome (the data of G.M. Samoylova).

При обследовании в первые 2 года жизни ребенка гиперкальциемия достигала 3,8 ммоль/л, гиперкальциурия — от 2,41 до 6,67 мг/кг в сутки, клиренс кальция — от 0,56 до 1,8 мл/мин. Мальчик получал диету с ограничением кальция, повышенный питьевой режим, препараты магния курсами. К 3 годам жизни отмечена нормализация показателей кальция крови — 2,3 ммоль/л, кальция мочи — 0,47 мг/кг, клиренс кальция — 0,12 мл/мин. Исследование функционального состояния почек в динамике показало стойкое нарушение концентрационной функции почек с раннего возраста до настоящего времени.

С 4 лет у ребенка выявлялось повышение артериального давления до 122/89 мм рт. ст., к 7 годам поставлен диагноз артериальной гипертензии II стадии, назначена медикаментозная терапия эналаприлом в дозе 2,5 мг/сут, препараты калия и магния. При проведении суточного мониторинга артериального давления в возрасте 11 лет обнаружена артериальная гипертензия в дневное время (систолическое артериальное давление — 85%, диастолическое артериальное давление — 27%) и систолическая гипертензия в ночное время (систолическое артериальное давление — 89%), среднее артериальное давление 141/77 мм рт. ст. Дуплексное сканирование сосудов почек в возрасте 11 лет не выявило у пациента стеноза почечных артерий. Проведена коррекция дозы гипотензивных препаратов. К 11 годам у мальчика по данным эхокардиографии сохранялись изменения в виде умеренно выраженного надклапанного стеноза аорты, обнаружена недостаточность аортального клапана I степени, дилатация и незначительная гипертрофия левого желудочка, пролапс митрального клапана I степени с регургитацией. Клинически признаков нарастания сердечной недостаточности не отмечено.

В возрасте 7 лет мальчик перенес оперативное лечение по поводу паховой грыжи справа, в 11 лет — проведено грыжесечение пахово-мошоночной грыжи слева. С 7 лет наблюдается у ортопеда с диагнозом S-образный кифосколиоз II–III степени, двустороннее плоскостопие II степени. Имеется отставание в физическом развитии, к 11 годам рост 148 см, масса — 34 кг, что соответствует дефициту массы тела II степени. Ультразвуковая остеоденсито-

метрия выявила умеренное снижение минеральной плотности в области лучевой кости (Z-индекс -1,8) и большеберцовой кости (Z-индекс -1,1), переломов костей в анамнезе не было. Снижение минерализации костной ткани возможно обусловлено ограничением кальция в диете и витамина D из-за гиперкальциемии и гиперкальциурии, а также дисплазией соединительной ткани, свойственной детям с синдромом Вильямса. Мальчику проводится регулярное лечение у офтальмолога по поводу сходящегося содружественного косоглазия, OS гиперметропии слабой степени, OD сложного гиперметропического астигматизма слабой степени.

В возрасте 10 лет в результате обследования для выяснения причины появления интенсивных болей в животе у ребенка была диагностирована язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, в стадии I, неосложненная форма; при очередном обследовании в возрасте 11 лет при эзофагогастродуоденоскопии обнаружен рефлюкс-эзофагит A степени, по поводу чего получает соответствующую терапию, назначенную гастроэнтерологом.

У мальчика имеется умеренная задержка умственного развития, психологические особенности, свойственные синдрому Вильямса: гиперактивность, невнимательность. При исследовании гормонального профиля на гипотиреоз патологии не выявлено.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сочетанную патологию со стороны многих систем и органов у ребенка с синдромом Вильямса: надклапанный стеноз аорты, артериальную гипертензию, гиперкальциемию, гиперкальциурию, осложненные нефрокальцинозом, поражение желудочно-кишечного тракта (рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки), отставание в умственном развитии, кифосколиоз, грыжи передней брюшной стенки, глазные аномалии и лицевой дизморфизм. Для оказания комплексной медико-социальной помощи и обеспечения наиболее полной реабилитации пациентов с такой патологией необходима скоординированная работа многих специалистов: педиатра, генетика, кардиолога, хирурга, ортопеда, ортодонта, эндокринолога, офтальмолога, невропатолога, психолога, логопеда на протяжении всего времени диспансерного наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Williams J.C., Barratt-Boyes B.G., Lowe J.B. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311–1318.
2. Beuren A.J., Apitz J., Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962; 26: 1235–1240.
3. Micale L., Turturo M.G., Fusco C., Augello B., Pérez Jurado L.A., Izzi C. et al. Identification and characterization of seven novel mutations of elastin gene in a cohort of patients affected by supravalvular aortic stenosis. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 317–323. DOI:10.1038/ejhg.2009.181
4. Pober B.R., Johnson M., Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118: 1606–1615. DOI:10.1172/JCI35309
5. Collins R.T. 2nd, Kaplan P., Somes G.W., Rome J.J. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 874–878. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.10.069
6. Collins R.T. 2nd, Aziz P.F., Gleason M.M., Kaplan P.B., Shah M.J. Abnormalities of cardiac repolarization in Wil-

- liams syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1029–1033. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.05.041
7. Bouchireb K., Boyer O., Bonnet D., Brunelle F., Decramer S., Landthaler G. et al. Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 434–438. DOI:10.1093/ndt/gfp522
8. Sugitani H., Hirano E., Knutsen R.H., Shifren A., Wagen-seil J.E., Ciliberto C. et al. Alternative splicing and tissue-specific elastin misassembly act as biological modifiers of human elastin gene frameshift mutations associated with dominant cutis laxa. *J Biol Chem* 2012; 287: 22055–22067. DOI:10.1074/jbc.M111.327940
9. Pober B.R. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 239–252. DOI:10.1056/NEJMra0903074
10. Axelsson S., Bjornland T., Kjaer I., Heiberg A., Storhaug K. Dental characteristics in Williams syndrome: a clinical and radiographic evaluation. *Acta Odontol Scand* 2003; 61: 129–136.
11. Stagi S., Lapi E., Chiarelli F., de Martino M. Incidence of diverticular disease and complicated diverticular disease in young patients with Williams syndrome. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 943–944. DOI:10.1007/s00383-010-2666-6
12. Eisenberg D.P., Jabbi M., Berman K.F. Bridging the gene-behavior divide through neuroimaging deletion syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) syndromes. *Neuroimage* 2010; 53: 857–869. DOI:10.1016/j.neuroimage.2010.02.070
13. Gothelf D., Farber N., Raveh E., Apter A., Attias J. Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology* 2006; 66: 390–395. DOI:10.1212/01.wnl.0000196643.35395.5f
14. John A.E., Mervis C.B. Sensory modulation impairments in children with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 2010; 154C (Part C): 266–276. DOI:10.1002/ajmg.c.30260
15. Sforzini C., Milani D., Fossali E., Barbato A., Grumieri G., Bianchetti M.G., Selicorni A. Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 899–902. DOI: 10.1007/s00467-002-0889-z
16. Cagle A.P., Waguespack S.G., Buckingham B.A., Shankar R.R., Dimeglio L.A. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics* 2004; 114: 1091–1095. DOI: 10.1542/peds.2003-1146-L
17. Sammour Z.M., Gomes C.M., Duarte R.J., Trigo-Rocha F.E., Srougi M. Voiding dysfunction and the Williams-Beuren syndrome: a clinical and urodynamic investigation. *J Urol* 2006; 175: 1472–1476. DOI:10.1016/S0022-5347(05)00666-X
18. Marshall C.R., Young E.J., Pani A.M., Freckmann M.L., Lacassie Y., Howald C. et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAG12 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 106–111. DOI:10.1016/j.ajhg.2008.06.001
19. Pham P.P., Moller J.H., Hills C., Larson V., Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 9–14. DOI:10.1007/s00246-008-9323-z
20. Woodruff-Borden J., Kistler D.J., Henderson D.R., Crawford N.A., Mervis C.B. Longitudinal course of anxiety in children and adolescents with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 2010; 154C (Part C): 277–290. DOI:10.1002/ajmg.c.30259
21. Oliveri B., Mastaglia S.R., Mautalen C., Gravano J.C., Pardo Argerich L. Long-term control of hypercalcaemia in an infant with Williams-Beuren syndrome after a single infusion of biphosphonate (Pamidronate). *Acta Paediatr* 2004; 93: 1002–1003.

Поступила 18.08.17

Received on 2017.08.18

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.

Фенилкетонурия у детей: современные аспекты патогенеза, клинических проявлений, лечения

С.Я. Волгина¹, С.Ш. Яфарова², Г.Р. Клетенкова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

²ГБУЗ «Городская детская больница №1», Казань;

³ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Phenylketonuria in children: modern aspects of pathogenesis, clinic, treatment

S.Ja. Volgina¹, S.Sh. Yafarova², G.R. Kletenkova³

¹Kazan State medical University, Kazan, Russian Federation;

²City Children hospital №1, Kazan, Russian Federation;

³Children republic clinical hospital, Kazan, Russian Federation

Обсуждаются современные сведения о фенилкетонурии у детей. Приведены общепринятые классификации гиперфенилаланинемий. Подробно рассмотрены этиологические и патогенетические аспекты заболевания с акцентом на причины тяжелого повреждения головного мозга при отсутствии лечения. Отражены особенности состояния здоровья детей с фенилкетонурией на фоне диетотерапии, а также современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике, лечению фенилкетонурии и диспансерному наблюдению пациентов.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, недостаточность фенилаланингидроксилазы, гиперфенилаланинемия, тетрагидробиоптерин ВН⁴, ген PAH, ген PTS, частота, неонатальный скрининг, диетотерапия.

Для цитирования: Волгина С.Я., Яфарова С.Ш., Клетенкова Г.Р. Фенилкетонурия у детей: современные аспекты патогенеза, клинических проявлений, лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 111–118. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-111-118

The article discusses modern information about phenylketonuria in children. Standard classification of hyperphenylalaninemia is given. The etiopathogenetic aspects of the disease are examined in detail, with an emphasis on the causes of severe brain damage in the absence of treatment. The features of the state of health of children with phenylketonuria on the background of diet therapy are reflected, as well as modern approaches to diagnosis and differential diagnosis, treatment of phenylketonuria and dispensary observation of patients.

Key words: children, phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase deficiency, hyperphenylalaninemia, tetrahydrobiopterin BH⁴, PAH gene, PTS gene, frequency, neonatal screening, diet therapy.

For citation: Volgina S.Ja., Yafarova S.Sh., Kletenkova G.R. Phenylketonuria in children: modern aspects of pathogenesis, clinic, treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 111–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-111-118

Фенилкетонурия (код МКБ-10 – E70.0; OMIM – 261600) и другие гиперфенилаланинемии (E70.1) – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с нарушением обмена аминокислоты фенилаланина, что приводит к тяжелому поражению ЦНС и прогрессированию умственной отсталости.

Эпидемиология. Популяционная генетика фенилкетонурии, как и большинства аутосомно-рецессивных болезней, сложная. Высокая частота заболевания в Сицилии (1 на 2700 новорожденных), Иране (1:3627), Турции (1:4200) сложилась из-за большого числа кровно-родственных браков, по этой же при-

чине чаще встречаются птеринзависимые формы гиперфенилаланинемии в Турции, Саудовской Аравии. Наоборот, исключительно низкий уровень наблюдается в скандинавских популяциях, особенно в Финляндии (1:100 000) и Швеции (1:43 230), а также в Японии (1:80 500 – 1:125 000). Частота фенилкетонурии в Европе в среднем 1 на 10 000 новорожденных, однако она варьирует у населения разных регионов: например, в Ирландии 1:4500, Белоруссии 1:6000, Эстонии 1:8090, тогда как в Венгрии 1:11 000, Германии 1:12 000, Франции 1:13 500, Италии 1:17 000, Греции 1:18 640 [1].

В Российской Федерации, по данным неонатального скрининга, частота фенилкетонурии колеблется от 1:3000 в Карачаево-Черкессии, 1:4735 в Курской области до 1:18 000 в Республике Тыва, в среднем по стране составляя 1 на 7142 новорожденных. Существуют и этнические различия в пределах одного региона, например среди чувашей и марийцев болезнь встречается значительно реже, чем среди русского населения. Распространенность классической фенилкетонурии и других форм гиперфенилаланинемии, по данным региональных сегментов Федераль-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Яфарова Сабина Шамильевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением второго поликлинического отделения Городской детской больницы №1, ORCID 0000-0002-1858-3975

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а.

Клетенкова Гальнур Ривальевна – зав. отделом стандартизации и контроля качества Детской республиканской клинической больницы

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

ного регистра лиц, страдающих редкими заболеваниями, на 01.01.2015 г. — 2,51 на 100 000 населения, доля детей — 85,3% [2].

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген фенилаланингидроксилазы *PAH* локализуется на длинном плече хромосомы 12 — участке q22–24.1. В настоящее время известна 991 мутация гена *PAH* [3], и постоянно регистрируются новые. Среди них преобладают миссенс-мутации (62–65,4%), а также регистрируются делеции (13–16,4%), дефекты сплайсинга (11–12,2%), нонсенс-мутации (5%), инсерции (2%) [1]. Характер мутации определяет степень остаточной активности фермента или ее отсутствие и в большинстве случаев коррелирует с тяжестью болезни. Тем не менее корреляция между генотипом и фенотипом у больных не является абсолютной и пациенты с аналогичными генотипами в некоторых случаях могут иметь различные формы фенилкетонурии [4, 5].

Существуют популяционные и этнические различия спектров и частот мутаций, из последних в России наиболее частыми являются: R408W (62,3–63,6%), P281L (2,7–4,95%), IVS10–11G>A (4,1%), R261Q (3,3–8,2%), R158Q (1,65–4,3%), IVS12+1G>A (1,85–2,3%), R252W (1,8%) [6, 7].

Частота гетерозиготного носительства мутаций гена *PAH* в популяциях Европы в среднем 1:50 — 1:100 [1], в России — от 1:31 до 1:50, в том числе мутации R408W — 1:42 — 1:47 человек [7, 8].

Этиология и патогенез. Гиперфенилаланинемия развивается в результате нарушения превращения фенилаланина в тирозин. В норме гидроксилирование фенилаланина в печени обеспечивает фермент фенилаланингидроксилаза при участии кофактора тетрагидробиоптерина (BH_4), молекулярного кислорода и железа (Fe_{2+}). Метаболический блок данного процесса может быть на разном уровне, что определяет несколько форм болезни.

Классическая фенилкетонурия вызвана мутацией в гене фенилаланингидроксилазы — *PAH*, которая обуславливает нестабильную структуру и дефицит активности этого фермента. Птеринзависимые формы гиперфенилаланиемии возникают из-за мутаций генов, кодирующих ферменты синтеза и регенерации BH_4 . В результате при всех формах гиперфенилаланиемии основным путем преобразования фенилаланина становится дезаминирование до фенилпирувиноградной, далее фенилмолочной и фенилуксусной кислот, а также декарбоксилирование до фенилэтиламина. Эти метаболиты накапливаются в организме и выделяются в повышенных количествах с мочой.

Вышеуказанные токсичные производные способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать прямое нейротоксическое действие, особенно на развивающуюся центральную нервную систему ребенка. Повреждения отмечаются в коре и базальных ядрах головного мозга. Кроме того, фенилаланин конкурирует с большими ней-

тральными аминокислотами за белок-переносчик LAT1 (транспортер L-аминокислот 1) через мембраны клеток, а также при транспорте через слизистую кишечника. Этот важный аспект патогенеза заслуживает особое внимание. При высокой концентрации в крови фенилаланин, обладая большим аффинитетом к белку-переносчику, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, при этом подавляя транспорт других аминокислот (тирозина, триптофана, лейцина, изолейцина). Указанное приводит к торможению синтеза белков в головном мозге, пролиферации дендритных клеток и нарушению миелинизации нервных волокон, а также к общему нарушению обмена белков, липо- и гликопротеинов, диспротеинемии, печеночной недостаточности.

Одновременно нарушается синтез нейротрансмиттеров — дофамина, норэпинефрина, серотонина — как из-за препятствия трансмембранному переносу тирозина, триптофана, так и вследствие ингибирования тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы высокими концентрациями фенилаланина. Например, при содержании фенилаланина в крови около 15 мг/дл активность тирозингидроксилазы подавляется на 80%. Еще одним механизмом повреждения мозга считается снижение активности пируваткиназы, 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, нарушение глутаматергической передачи нервного импульса и функции моноаминоксидазы В [1, 5, 9].

Существенную роль в патогенезе болезни также играет недостаточный синтез тирозина, который является предшественником тироксина, катехоламинов и меланина. При несоблюдении диеты развивается вторичный гипотиреоз — дополнительный фактор формирования умственной отсталости.

В последние годы обсуждается влияние оксидативного стресса на повреждение нервной системы. У больных фенилкетонурией отмечают повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови, недостаточность веществ антиоксидантной защиты (карнитина, β -каротина, коэнзима Q_{10} , селена, цинка).

Для птериндефицитных гиперфенилаланиемий свойственна тяжелая нехватка катехоламинов, серотонина, поскольку снижение активности BH_4 -кофактора не только фенилаланингидроксилазы, а также тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы и синтазы оксида азота — отрицательно сказывается на функции всех этих ферментов.

Современная классификация гиперфенилаланиемии основана на результатах молекулярно-генетических исследований и представлена в медицинской базе данных «Online mendelian inheritance of man» — OMIM (табл. 1).

Клиническая классификация фенилкетонурии базируется на уровне фенилаланина в крови больного

до начала лечения, который косвенно отражает степень поражения и резидуальную активность фермента фенилаланин-гидроксилазы, при этом не учитываются клинические проявления заболевания, в том числе степень умственной отсталости:

1. Классическая (тяжелая) фенилкетонурия — уровень фенилаланина в крови выше 1200 мкмоль/л (выше 20 мг/дл);
2. Легкая (легкая + средняя) фенилкетонурия — уровень фенилаланина 600–1200 мкмоль/л (10–20 мг/дл), в некоторых случаях отдельно выделяют среднюю форму при уровне фенилаланина 900–1200 мкмоль/л (15–20 мг/дл);
3. Легкая гиперфенилаланинемия — уровень фенилаланина 120–600 мкмоль/л [4].

Американский консенсус выделяет 5 категорий:

1. Легкая гиперфенилаланинемия, не требующая лечения (<360 мкмоль/л);
2. Легкая гиперфенилаланинемия — «серая зона» (360–600 мкмоль/л);
3. Легкая фенилкетонурия (600–900 мкмоль/л);
4. Средняя фенилкетонурия (900–1200 мкмоль/л);
5. Классическая фенилкетонурия (>1200 мкмоль/л) [10].

Вышеуказанные клинические классификации признаются условными, так как у новорожденного концентрация фенилаланина не всегда максимальная к моменту проведения анализа. Кроме того, клинические проявления и терапевтический эффект у больных с одинаковым уровнем фенилаланина крови могут быть различными.

Клиническая характеристика. При рождении и в первые недели жизни дети с фенилкетонурией выглядят здоровыми. Манифестация болезни происходит в возрасте 2–6 мес при отсутствии диетотерапии, отмечается вялость, отсутствие/потеря интереса к окружающему, иногда наоборот, повышенная раздражительность, беспокойство, рвота, судороги,

гипертонус мышц, гиперрефлексия, экзематозная сыпь. Характерен «мышинный запах» пота и мочи, который объясняется выделением фенилацетата, фенилпирувата. Во втором полугодии жизни прогрессирует отставание в моторном и психоречевом развитии: дети перестают реагировать на обращение к ним, узнавать мать, не фиксируют взгляд и не реагируют на яркие игрушки, не переворачиваются на живот, не сидят. Физическое развитие нарушено в меньшей степени, однако выявляется некоторое уменьшение размеров черепа или даже микроцефалия, позднее прорезывание зубов, аномалии скелета. У большинства нелеченых детей светлые волосы, голубые глаза. Кожа почти полностью лишена меланина и имеет повышенную чувствительность к инсоляции и травмам, поэтому нередко наблюдаются тяжелая экзема, дерматит, фолликулярный кератоз, повышенная склонность к гнойничковым инфекциям.

При отсутствии лечения развивается тяжелая умственная отсталость (IQ<50). Эпилептиформные пароксизмы по типу «салаамовых» припадков, «кичков», абсансов встречаются у 50% больных, они резистентны к противосудорожной терапии. В то же время эпилептическую активность при проведении электроэнцефалографии регистрируют у 85–90% больных. Возможны и другие неврологические расстройства — атаксия, гиперкинезы, тремор рук, парезы по центральному типу.

По данным Т.В. Бушуевой (2015), у пациентов с фенилкетонурией до начала диетического лечения были диагностированы: рахит I–III степени (у 35,3% детей), железодефицитная анемия (у 23%), атопический дерматит (у 22,3%), врожденные аномалии развития (грыжи передней брюшной стенки, паховые, аномалии развития сердца и скелета — у 9,3%) [11].

В настоящее время клинические проявления фенилкетонурии практически не встречаются в связи

Таблица 1. Этиологическая и патогенетическая классификация фенилкетонурии и гиперфенилаланинемии*

Table 1. Etiopathogenetic classification of PKU and HPA

Код МММ	Название патологии	Фермент	Ген	Локализация гена
261600	ФАГ-зависимая фенилкетонурия (ФКУ, ФАГ дефицит)	Фенилаланин-4-гидроксилаза (PAH)	PAH	12q23.2
261640	ГФА, ВН ₄ -дефицит, А (ФКУ III типа)	6-пирувоил-тетрагидро-птерин-синтетаза (PTS)	PTS	11q23.1
233910	ГФА, ВН ₄ -дефицит, В	Гуанозин-трифосфат-циклогидролаза (GCH1)	GCH1	14q22.2
261630	ГФА, ВН ₄ -дефицит, С (ФКУ II типа)	Дигидроптеридин-редуктаза (DHPR, QDPR)	QDPR	4p15.32
264070	ГФА, ВН ₄ -дефицит, D	Птерин-4-α-карбиноламин-дегидратаза (PCBD1)	PCBD1	10q22.1
617384	ГФА, легкая, не ВН ₄ -дефицитная	DNAJC12 протеин	DNAJC12	10q21.3

Примечание. * <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=HYPERPHENYLALANINEMIA>.

ФАГ — фенилаланин-гидроксилаза; ФКУ — фенилкетонурия; ГФА — гиперфенилаланинемия; ВН₄ — тетрагидробиоптерин.

с ранней диагностикой болезни и своевременным началом лечения. Однако и в данных случаях могут развиваться нарушения, требующие коррекции. Так, несмотря на раннее начало лечения и соблюдение диеты, у больных могут наблюдаться когнитивные отклонения, характеризующиеся особенностями зрительных и исполнительских функций, снижением скорости обработки информации, низким уровнем концентрации внимания, нарушениями динамичности процесса запоминания, речи. Даже при нормальном уровне интеллектуального развития у 96% детей с фенилкетонурией определяются различные изменения в эмоциональной сфере, мешающие их полноценной социальной адаптации: снижение познавательных способностей, высокий уровень тревожности, эмоциональная неустойчивость, гиперактивность, агрессивность [4, 10].

Т.В. Бушуевой (2015) установлено, что среди пациентов, получавших гипофенилаланиновую диету с включением несбалансированных продуктов лечебного питания, в 4 раза больше детей с избыточной массой тела и ожирением, а также в 12 раз больше — с недостаточностью питания по сравнению с больными, находившимися на лечении современными специализированными продуктами на основе аминокислот без фенилаланина. При позднем начале диетотерапии помимо сохраняющихся неврологических симптомов отмечают увеличение числа низкорослых детей (в 10 раз), с недостаточностью питания (в 6,5 раза), с ожирением (в 7 раз) по сравнению с группой пациентов, которым лечение было начато своевременно [11].

На фоне элиминационной диетотерапии могут отмечаться дефициты микроэлементов (цинка, селена, железа, меди и магния), карнитина, ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, витаминов B₆, B₁₂, B₉ (фолиевой кислоты) [1, 5]. Многими исследованиями доказана высокая частота остеопении у больных фенилкетонурией (по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии — ДЭРА) по сравнению с общей популяцией. Однако точно не установлены механизмы уменьшения минеральной плотности костной ткани. В одной из последних работ [12] выявлена связь процессов резорбции/формирования костной ткани с приверженностью к диетотерапии и достаточным поступлением микроэлементов с продуктами специального питания.

Оценка качества жизни детей с фенилкетонурией [13] показала, что все его параметры — физическое, эмоциональное, социальное функционирование, функционирование в школе/детском саду — ниже по сравнению со здоровыми сверстниками. Максимальные различия установлены у школьников, что, по мнению авторов, связано с увеличением умственной и физической нагрузки, нарастанием напряженности внутренних психоэмоциональных процессов. При этом показано: чем позже начато лечение у боль-

ных фенилкетонурией, тем ниже показатели социального и ролевого функционирования, а с увеличением возраста обследованных детей ниже показатели их адаптации в коллективе.

Клинические проявления птеринзависимых форм гиперфенилаланинемии характеризуются манифестацией на первом году жизни (2–6 мес), схожестью между собой и с классической фенилкетонурией, однако, как правило, более тяжелым течением. Так, при гиперфенилаланинемии С типа прогрессирует нарушение психомоторного развития, повышенная возбудимость, гипотония мышц туловища, сухожильная гиперрефлексия, спастический тетрапарез, миоклоническая эпилепсия, микроцефалия, гиперсаливация, лихорадки из-за нарушения терморегуляции. Симптомы гиперфенилаланинемии А типа включают экстрапирамидные расстройства, постуральную нестабильность, гипокинезию, нарушения походки, гиперсаливацию, псевдобульбарные расстройства, окулогирные кризы.

Диагностика. В Российской Федерации доклиническая диагностика фенилкетонурии при массовом обследовании новорожденных проводится с 1985 г. В основе неонатального скрининга этой болезни лежит определение биохимического фенотипа — повышенного уровня фенилаланина в сыворотке крови (более 120 мкмоль/л или выше 2,0 мг/дл). Для этого существуют различные методы. Так, до 1992 г. использовался полуколичественный микробиологический тест Гатри, после — количественный флюориметрический метод. В последнее время в отдельных регионах нашей страны (г. Москва, г. Екатеринбург и Свердловская область) для массового просеивания на фенилкетонурию начал применяться аналитический метод — тандемная масс-спектрометрия. Он позволяет одновременно определять уровень тирозина и соотношение фенилаланин/тирозин. Во всех случаях биологическим материалом для исследования служат высушенные на фильтровальной бумаге пятна капиллярной крови.

Организацию проведения неонатального скрининга регулирует приказ МЗ и СР от 22.03.2006 г. №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», согласно которому обследование включает несколько этапов. На первом этапе в родильном доме или детской поликлинике (в случае ранней выписки из родильного дома) у всех доношенных детей на 4-й день жизни, у недоношенных на 7-й день (через 3 ч после кормления) осуществляется забор образцов крови из пятки на специальные бумажные тест-бланки. Последние доставляются в медико-генетическую консультацию для проведения исследований не реже одного раза в 3 дня.

При выявлении повышенного содержания фенилаланина в сухом пятне крови проводится уточняющая диагностика (ретест для подтверждения гиперфенилаланинемии, затем дифференциальная

диагностика ее причин). Следующими обязательными этапами скрининга являются наблюдение ребенка у генетика в медико-генетической консультации, лечение и диспансеризация, медико-генетическое консультирование семьи и пренатальная диагностика для следующих детей в данной семье. Кроме того, для диагностики мутации используются молекулярно-генетические методы. Сначала проводится поиск частых мутаций в гене *PAH*, встречающихся у 80% больных в РФ, при их отсутствии на обеих хромосомах — определение дефектов в гене *PTS*. Если исследуемые мутации не обнаружены, то рекомендуется проведение секвенирования гена *PAH*, а при отрицательном результате — молекулярный анализ других генов, мутации которых ведут к гиперфенилаланиемии (см. табл. 1)

Дифференциальный диагноз. Для дифференциальной диагностики фенилкетонурии с нижеперечисленными состояниями определяют уровень фенилаланина и тирозина в крови методом тандемной масс-спектрометрии.

Транзиторная гиперфенилаланинемия недоношенных — временное повышение уровня фенилаланина в крови новорожденного, в большинстве случаев обусловленное незрелостью ферментативных систем при глубокой недоношенности или функциональной незрелости, а также связанное с тирозинемическими состояниями при преждевременных родах и из-за чрезмерного употребления белковой пищи матерью. Биохимические показатели нормализуются в течение 3–4 мес, при этом клинические проявления либо отсутствуют, либо незначительны.

Наследственная доброкачественная гиперфенилаланинемия подразумевается при уровне фенилаланина в крови от 120 до 600 мкмоль/л (2,1 до 10 мг/дл), ребенка наблюдают в медико-генетической консультации в течение первого года жизни с ежемесячным контролем концентрации данной аминокислоты; возможно проведение нагрузочного теста фенилаланином с определением в крови уровня тирозина, фенилаланина и активности фенилаланин-гидроксилазы, при этом повышение уровня тирозина свидетельствует о доброкачественном или транзитном характере гиперфенилаланинемии; для этой формы также характерен выраженный эффект от диетотерапии.

Птеринзависимые гиперфенилаланинемии (при которых отмечается прогрессирование неврологических проблем на фоне ранней адекватной диетотерапии) — при тандемной масс-спектрометрии уровень тирозина в крови нормальный, тогда как при фенилкетонурии — низкий; для подтверждения диагноза за рубежом определяют птерины в моче, крови, активность фермента DGPR в фибробластах, лейкоцитах, эритроцитах (в высушенных образцах крови), в РФ диагностику проводят молекулярно-генетическим методом.

Тирозинемия, заболевания, связанные с нарушением функции печени, — при указанных болезнях уровень тирозина в крови высокий, при фенилкетонурии — низкий.

Лечение. Наиболее эффективный метод лечения классической фенилкетонурии — патогенетический — диетотерапия с исключением высокобелковых продуктов для ограничения поступления фенилаланина. В нашей стране показанием к началу лечения служит концентрация фенилаланина более 360 мкмоль/л по результату скрининга [14]. Согласно последним Европейским рекомендациям по ведению пациентов с фенилкетонурией (2017), диетотерапия должна проводиться до 12 лет, если уровень фенилаланина до ее начала в пределах 360–600 мкмоль/л, и пожизненно — если выше 600 мкмоль/л [15]. Целями ее являются: поддержание уровня фенилаланина в крови в допустимых пределах (120–360 мкмоль/л для пациентов до 12 лет, 120–600 мкмоль/л — старше 12 лет, но для женщин в предконцептуальный период рекомендуемый уровень — ниже 360 мкмоль/л), повышение толерантности к фенилаланину пищи, предупреждение тяжелого повреждения нервной системы, обеспечение нормального роста и развития ребенка, улучшение качества жизни.

Обязательными условиями для успешного проведения диетотерапии служат: максимально раннее ее начало (не позднее первых недель жизни); информированность родителей и высокий комплаенс; обеспеченность пациента специальными аминокислотными смесями без фенилаланина, сбалансированными по основным макро- и микронутриентам, соответствующими возрасту; индивидуальный расчет рациона и его периодическая коррекция с учетом возраста, переносимости пищевого фенилаланина, нутритивного статуса; регулярный контроль уровня фенилаланина в крови.

При выявлении у новорожденного гиперфенилаланинемии незамедлительно следует назначить лечение, сократив объем грудного молока или адаптированной смеси до рассчитанного, исходя из допустимых суточных количеств пищевого фенилаланина. Недостающее до физиологической нормы количество белка и других нутриентов восполняется за счет специализированных аминокислотных смесей без фенилаланина. На первом году жизни такие подсчеты должны быть ежедневными. Для детей старшего возраста рацион организуется по такому же принципу (вычисление количества натуральных продуктов с учетом допустимого потребления белка, фенилаланина и обеспечение до физиологических норм пищевых веществ специализированными аминокислотными смесями). При этом используют «пищевой светофор», по которому натуральные пищевые продукты разделены по содержанию белка на запрещенные, применяемые в ограниченном количестве с учетом потребляемого фенилаланина,

Таблица 2. План диспансерного наблюдения за детьми с фенилкетонурией
Table 2. The plan of the dispensary observation of children with phenylketonuria

Обследование	Стандарт амбулаторной помощи	Стандарт стационарной помощи	Федеральные клинические рекомендации
Антропометрия (рост, масса тела, индекс массы тела, окружность головы)	+	+	+
Оценка нервно-психического, речевого развития	+	+	+
Консультации специалистов			
Невролог	*	*	+
Диетолог	—	+	*
Гастроэнтеролог	—	*	*
Окулист	—	*	*
Психолог	+	*	+
Психиатр	*	*	*
Лабораторные методы			
Контроль уровня фенилаланина в крови	До 3 мес жизни — 1 раз в неделю, до 1 года жизни — 1 раз в 10 дней, с 1 года до 6 лет — 1–2 раза в месяц, с 7–12 лет — 1 раз в месяц, старше 12 лет — 1 раз в 2 мес		
Исследование уровня аминокислот в крови	+	+	+
Общий анализ крови	+	+	+
Биохимический анализ крови общетерапевтический В том числе:	—	+	+
общий белок	+	+	+
альбумин/глобулин	*	+	+
железо сыворотки	*	+	+
Кальций общий и ионизированный, фосфор	—	+	+(с 1 года жизни)
Остеокальцин в крови	—	—	+(с 1 года жизни)
Паратгормон в крови	—	—	+(с 1 года жизни)
Общий анализ мочи	+	+	+
Суточная экскреция кальция, фосфора с мочой	—	+	—
Инструментальные методы			
Электроэнцефалография	*	*	+
Электрокардиография	—	+	—
Эхокардиография	—	*	—
УЗИ внутренних органов комплексное	—	+	+
Магнитно-резонансная томография головного мозга	—	*	+
Рентген кисти	—	*	—
Рентген большеберцовой и малоберцовой костей	—	*	—
Денситометрия	—	—	+(Детям старше 13 лет ежегодно)

Примечание. + всем пациентам, * по показаниям, — не включено в стандарт.

разрешенные (низкобелковые, но фенилаланин также учитывается). К последним относятся овощи, фрукты, ягоды (но ограничены бананы, сухофрукты), кукурузные мука и крахмал, саго, сливочное (82%, но не низкожирное) и растительное масла, сладости (без искусственного подсластителя аспартама — Е951). Однако необходимость отказа от мясных, рыбных, крупяных, макаронных и хлебобулочных продуктов обедняет меню, уменьшает объем блюд и энергетическую ценность рациона. Взамен существуют низкобелковые полуфабрикаты (заменители муки, яиц) для приготовления хлеба, кондитерских изделий, низкобелковые каши и макароны, обычно родители приобретают их за свой счет [14].

Необходимо подчеркнуть, что современные специализированные смеси (биологически полноценные с аминокислотным скором 100% и более, кроме фенилаланина), помимо компенсации дефицита нутриентов, возникающего вследствие элиминационной диеты, обеспечивают повышение потребления «больших нейтральных аминокислот» (в том числе тирозина, триптофана и др.). Данные аминокислоты при достаточных концентрациях в крови успешно конкурируют с фенилаланином и его токсичными производными за транспорт через гематоэнцефалический барьер, таким образом, препятствуя одному из механизмов повреждения головного мозга.

В то же время постоянно ведется поиск новых методов лечения, которые позволили бы расширить лечебный рацион при фенилкетонурии, улучшить качество жизни и психологический настрой пациентов. В некоторых странах применяются смеси на основе гликомакропептидов или содержащие только большие нейтральные аминокислоты. Но, как подчеркивается в Европейских рекомендациях (2017), эффективность и безопасность указанных стратегий терапии требуют дальнейших исследований [15].

Патогенетический метод лечения птеринзависимых форм — применение лекарственного препарата сапроптерина гидрохлорида (аналога тетрагидробиоптерина). Также в комплексной терапии используют L-допу, карбидопу, 5-окситриптофан, 5-формилтетрагидрофолат [16]. Сапроптерин повышает

активность фенилаланингидроксилазы за счет нескольких механизмов действия: стабилизации тетрамерной структуры молекулы фермента; повышении экспрессии гена *PAH*; стабилизации мРНК. Поэтому сапроптерин в настоящее время также используется в дополнение к диетотерапии при классической фенилкетонурии в случае чувствительности к этому препарату. Последняя отмечается у 25–50% больных и зависит от характера мутации гена *PAH* и остаточной активности фермента у каждого конкретного пациента [4, 5].

Диспансерное наблюдение. Семья, в которой появился ребенок с фенилкетонурией, ставится на учет в медико-генетической консультации. Пациент сразу после установления диагноза должен обеспечиваться продуктами специализированного лечебного питания. Сведения о больном включают в Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к уменьшению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (Постановление Правительства РФ № 403 от 26.04.2012 г.). Медико-социальная экспертиза детей с фенилкетонурией для установления инвалидности проводится в соответствии с приказом Министерства труда и социальной защиты РФ № 1024н от 17.12. 2015 г. (раздел 11.4.11.).

Ребенок находится под наблюдением генетика, педиатра, других специалистов по показаниям. Приказами МЗ РФ № 250 от 22.11.2004 г. и МЗ РФ № 737н от 09.11.2012 г. утверждены стандарты медицинской помощи больным фенилкетонурией соответственно на амбулаторно-поликлиническом или стационарном уровнях. Кроме того, кратность контроля уровня фенилаланина в крови и необходимые обследования на фоне лечения определены в Федеральных клинических рекомендациях (табл. 2).

Прогноз при классической фенилкетонурии благоприятный при ранней диагностике и соблюдении диеты. Большинство пациентов с адекватным метаболическим контролем имеют нормальный уровень развития, получают необходимые образование и работу, ведут самостоятельный образ жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ho G., Christodoulou J. Phenylketonuria: translating research into novel therapies. *Transl Pediatr* 2014; 3 (2): 49–62. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.01.
2. Доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных с редкими заболеваниями в Российской Федерации: реалии и пути решения проблем» (результаты медико-экономического исследования за период 2013–2015). Центр изучения и анализа проблем народонаселения, демографии и здравоохранения Института ЕАЭС. М., 2016; 146. [The availability of medical care and drug supply patients with rare diseases in the Russian Federation: challenges and ways of solving problems (results of medico-economic studies for the period 2013–2015).
3. The center for the study and analysis of population, demography and health Institute of the EEU. Moscow, 2016; 146 (in Russ)]
4. <http://www.biopku.org/home/pah.asp> (accessed 16 June 2017)
5. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat* 2016; 37: (6): 508–515. DOI: 10.1002/humu.22980
6. Vockley J., Andersson H.C., Antshel K.M., Braverman N.E., Burton B.K., Frazier D.M. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16: 188–200. DOI: 10.1038/gim.2013.157
7. Baturina O.A., Morozov I.V. Comparative Analysis of Phenylalanine Hydroxylase Mutations Spectrum in Novosibirsk and

- Kemerovo regions of Western Siberia, Russia. Eur J Medicine 2016; 11: (1): 4–11.
7. Амелина М.А., Зинченко Р.А., Степанова А.А., Гундорова П., Поляков А.В., Амелина С.С. Изучение взаимосвязи генотипов (РАН) и фенотипов у больных фенилкетонурией Ростовской области. Медицинская генетика 2016; 6: 3–10. [Amelina M.A., Zinchenko R.A., Stepanova A.A., Gundorova P., Polyakov A.V., Amelina S.S. Examine the relationship genotypes (PAH) and phenotype in patients with phenylketonuria Rostov region. Meditsinskaya genetika 2016; 6: 3–10. (in Russ)]
 8. Абрамов Д.Д., Кадочникова В.В., Якимова Е.Г., Белоусова М.В., Маерле А.В., Сергеев И.В. и др. Высокая частота носительства в российской популяции мутаций гена CFTR, ассоциированных с муковисцидозом, и мутаций гена РАН, ассоциированных с фенилкетонурией. Вестник РГМУ 2015; 4: 32–35. [Abramov D.D., Kadochnikova V.V., Jakimova E.G., Belousova M.V., Maerle A.V., Sergeev I.V. et al. High carrier frequency of CFTR gene mutations associated with cystic fibrosis, and PAH gene mutations associated with phenylketonuria in Russian population. Vestnik RGMU 2015; 4: 32–35. (in Russ)]
 9. Schuck P.F., Malgarin F., Cararo J.H., Cardoso F., Streck E.L., Ferreira G.C. Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. Aging and Disease 2015; 6 (5): 390–399. DOI: 10.14336/AD.2015.0827
 10. Camp K.M., Parisi M.A., Acosta P.B., Berry G.T., Bilder D.A., Blau N. et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. Mol Genet Metab 2014; 112 (2): 87–122. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.013
 11. Бушueva Т.В., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Кузенева Л.М., Маслова О.И., Геворкян А.К. Оценка физического развития у детей с классической фенилкетонурией. Вopr пит 2015; 84 (2): 34–43. [Bushueva T.V., Borovik T.E., Ladodo K.S., Kuzenkova L.M., Maslova O.I., Gevorkyan A.K. Evaluation of physical development in children with classical phenylketonuria. Vopr pit 2015; 84 (2): 34–43. (in Russ)]
 12. Coakley K.E., Felner E.I., Tangpricha V., Wilson P.W., Singh R.H. Impact of Dietary Intake on Bone Turnover in Patients with Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. JIMD Rep 2017. DOI: 10.1007/8904_2016_39
 13. Бушueva Т.В., Винарская И.В., Черников В.В., Боровик Т.Э., Кузенева Л.М. Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией. Вестник Российской академии медицинских наук 2014; 11–12: 39–45. [Bushueva T.V., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Borovik T.E., Kuzenkova L.M. Assessment of the Life Quality in Children with Phenylketonuria. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk 2014; 11–12: 39–45. (in Russ)]
 14. Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина. Клинические рекомендации. М 2016; 45. [Phenylketonuria and disorders of tetrahydrobiopterin metabolism. Clinical guidelines. Moscow, 2016; 45. (in Russ)] <http://www.pediatr-russia.ru/news/recomend> (accessed 16 June 2017).
 15. van Spronsen F.J., A.M.J. van Wegberg, Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes & Endocrinol 2017; 1–14. [http://dx.Doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5) (accessed 16 June 2017).
 16. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Комарова О.Н., Новиков П.В. Диагностика и лечение биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии. Рос вестн перинатол и пед 2015; 60 (2): 66–71. [Nikolaeva E.A., Jablonskaya M.I., Kharabadze M.N., Davydova J.I., Komarova O.N., Novikov P.V. Biopterin-deficient hyperphenylalaninemia: Diagnosis and treatment. Ros Vestn Perinatol Ped 2015; 60 (2): 66–71. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение

Д.И. Садыкова¹, Л.Ф. Галимова²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ РМАНПО Минздрава России, Казань;

²ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Family hypercholesterolaemia at children: clinic, diagnostics, treatment

D.I. Sadykova¹, L.F. Galimova²

¹Kazan State Medical Academy;

²Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Семейные гиперхолестеринемии – группа генетических нарушений, которые приводят к значительному повышению уровня холестерина в крови и возрастанию риска раннего развития атеросклероза и, следовательно, к увеличению смертности от ишемической болезни сердца. Семейная гиперхолестеринемия – одно из самых распространенных метаболических нарушений, возникающее у человека уже с рождения. Большое значение имеет ранняя диагностика, так как выявление заболевания еще в детском возрасте позволит начать своевременное лечение и предупредить формирование сердечно-сосудистой патологии в будущем. Приводятся критерии фенотипической и генетической диагностики семейной гиперхолестеринемии. Несмотря на бурный интерес к этому заболеванию во всем мире, в России оно остается малоизученным, особенно среди детского населения. Отсутствуют система выявления, маршрутизации обследования, наблюдения и учета больных детей, отмечается низкий уровень генетического консультирования. Это свидетельствует о необходимости существенного улучшения информированности и понимания данной патологии как в обществе, так и среди медицинских работников.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности, скрининг, критерии.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 119–123. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123

The Family Hypercholesterolaemias (FH) are a group of genetic disorders which lead to substantial increase of level of a cholesterol in a blood and an increased risk of early development of atherosclerosis and, therefore, increased mortality from coronary heart disease. FH – one of the most common metabolic disorders that occurs at the person already since the birth. Early diagnostics as identification of FH at children's age will allow to begin early treatment is of great importance and to prevent development of cardiovascular pathology in the future. Criteria of phenotypical and genetic diagnostics of FH are given in article. Despite rough interest in this disease around the world, in Russia it remains poorly studied, especially among the children's population. There is no detection system, routing of inspection, observation and registration of sick children, the low level of genetic consultation becomes perceptible. It testifies to need of significant improvement of knowledge and a comprehension of this pathology both for society, and among health workers.

Key words: children, family hypercholesterinemia, lipoproteins of low density, children, screening, criteria.

For citation: Sadykova D.I., Galimova L.F. Family hypercholesterolaemia at children: clinic, diagnostics, treatment. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2017; 62:(5): 119–123 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123

Семейная гиперхолестеринемия – генетическое саутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), функционирование рецепторов к ним, в результате чего у человека с рождения уровень ЛПНП повышен, что приводит к развитию атеросклеротического поражения сосудов, преимущественно коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца в молодом и даже детском возрасте [1–5].

При условии, если ребенок наследует один дефектный ген от одного из родителей, то развивается гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии.

Крайне редко, когда у обоих супругов – семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, в такой семье может родиться ребенок с двумя дефектными аллелями с развитием тяжелой, злокачественной формы – гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз у таких больных развивается в первой–второй декадах жизни, без лечения дети редко переживают 20-летний рубеж [6–8].

Вероятность передачи мутации родственникам первой линии (родители, дети, братья, сестры) составляет до 50%, что обуславливает высокую распространенность мутации в общей популяции 1:200 – 1:500. Во всем мире таких больных от 20 млн до 34 млн. В отдельных популяциях распространенность значительно выше, чем в общей популяции: в канадской провинции Квебек (1:270), в Нидерландах (1:200), среди литовских евреев Ашкенази (1:67), в Южной Африке (1:72–100), у ливанцев (1:85), что связано с обособленностью этих наций и высоким процентом родственных браков. Наибольших результатов в диагностике и лечении больных с се-

© Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., 2017

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии 420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Галимова Лилия Фаридовна – к.м.н., врач функциональной диагностики Детской республиканской клинической больницы 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

мейной гиперхолестеринемией добились лишь в нескольких странах: в Нидерландах выявлен примерно 71% больных с этой патологией, в Норвегии — 43%, Исландии — 19%, Швейцарии — 13%, Великобритании — 12% [2, 3, 5].

В России диагноз «семейная гиперхолестеринемия» ставится крайне редко, отсутствует система выявления и учета больных в детском возрасте, а также низок уровень генетического консультирования, в связи с чем истинная распространенность заболевания остается неизвестной [5]. Недостаточная эффективность диагностики и лечения семейной гиперхолестеринемии в Российской Федерации свидетельствует о необходимости существенного улучшения информированности и понимания этого заболевания как в обществе, так и среди медицинских работников.

В настоящее время существуют два алгоритма выявления больных с семейной гиперхолестеринемией: анализ фенотипа, т.е. клинических признаков (ксантома сухожилий, липоидная дуга роговицы, ксантелазмы), зависящих от выраженности и длительности гиперхолестеринемии, и исследование генотипа, так как наличие определенных генетических мутаций ведет к повышению уровня холестерина в крови и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время для диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей используются следующие критерии: британские (Simon Broom Registry), голландские (DLCN — Dutch Lipid Clinic Network), американские (MEDPED — Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) [2, 3, 9–11]. Британские и голландские критерии основаны на фенотипических, семейных анамнестических данных и генетических признаках. В зависимости от комбинации этих факторов, согласно голландским критериям, диагноз семейной гиперхолестеринемии может быть определенным, вероятным и возможным, согласно британским — определенным и вероятным. Критерии MEDPED наиболее просты для использования, в его основе для постановки диагноза имеет значение только уровень холестерина, стандартизированного по степени родства и возрасту пациента.

Семейная гиперхолестеринемия, как правило, связана с мутациями в следующих генах: гене рецептора ЛПНП (до 95% случаев), апополипротеина В-100 (4–5%) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (1%). Выявление мутации среди членов семьи позволяет установить диагноз. Тем не менее отсутствие выявленных мутаций не исключает диагноза, особенно если фенотип больного с большой долей вероятности указывает на наличие семейной гиперхолестеринемии [12, 13]. Лицам с высокой вероятностью этого заболевания, но с невыявленными мутациями следует провести молекулярно-генетическое исследование методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб (MPLA) [14].

В то же время у 30% пациентов с клинически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией мутации могут не обнаруживаться. У таких больных, по-видимому, имеют место многочисленные генетические варианты, которые оказывают влияние на метаболизм холестерина и способны формировать фенокпию семейной гиперхолестеринемии, причем генетический скрининг членов их семьи окажется бесполезным. Соответственно, в небольшом количестве семей диагностика будет проводиться фенотипически с определением уровня холестерина ЛПНП [13].

С целью выявления и обследования детей и подростков также широко используются рекомендации по лечению семейной гиперхолестеринемии международного общества International FH Foundation [2]. Согласно рекомендациям, для фенотипической диагностики следует применять пороговые значения уровня холестерина ЛПНП в плазме с учетом пола, возраста и страны проживания, а из-за биологической вариабельности следует учитывать среднее значение двух измерений уровня холестерина ЛПНП натощак. При этом уровень холестерина ЛПНП в плазме 5,0 ммоль/л или выше указывает на высокую вероятность гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии при отсутствии в анамнезе родителей гиперхолестеринемии или раннего развития ишемической болезни сердца; уровень холестерина ЛПНП в плазме 4,0 ммоль/л или выше указывает на высокую вероятность диагноза при наличии в анамнезе родителей гиперхолестеринемии или раннего развития ишемической болезни сердца. Следует принимать во внимание возможность снижения уровня холестерина ЛПНП при острых заболеваниях и при необходимости повторить исследование. Гомозиготный вариант семейной гиперхолестеринемии можно предположить, если уровень холестерина ЛПНП без лечения превышает 13 ммоль/л, в особенности при появлении у больного ксантом до 10-летнего возраста. Авторы обращают особое внимание, что при постановке диагноза семейной гиперхолестеринемии необходимо исключить вторичную гиперхолестеринемия, в том числе нефротический синдром и гипотиреоз.

В России на сегодняшний день в педиатрии отсутствуют стандартизованные по возрасту и полу показатели ЛПНП, на которые можно было бы опираться для диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. В то же время анализ общего холестерина и его фракций (обязательное исследование при подозрении на семейную гиперхолестеринемия) не входит в стандарт обследования детей.

Поскольку семейная гиперхолестеринемия является генетическим заболеванием, то выявление пациента с установленным диагнозом (индексный пациент) запускает серию последующих диагностических тестов и исследований. Существуют три типа скрининга для поиска индексных пациентов: таргетный (каскадный, прицельный), оппортунистический

и универсальный. Таргетный скрининг включает обследование у индексного пациента родственников 1-й, 2-й и 3-й линии родства. Это имеет большое значение, так как родственники индексного пациента, в том числе дети, могут не подозревать о наличии у них гиперхолестеринемии, а ее выявление позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии [15–17]. Возможные индексные случаи семейной гиперхолестеринемии также следует выявлять и среди пациентов в возрасте до 60 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в кардиологических и неврологических отделениях, в отделениях кардиоторакальной и сосудистой хирургии [18]. Наибольшее количество случаев можно будет выявить при скрининге более молодых людей с ишемической болезнью сердца [19]. Коронарное событие у одного из членов семьи увеличивает понимание риска и стимулирует желание родственников пройти обследование на предмет наличия семейной гиперхолестеринемии. Оппортунистический скрининг основан на проведении липидограммы у взрослых и детей, обращающихся в учреждения здравоохранения первичного звена. Универсальный скрининг осуществляется у всех лиц моложе 20 лет.

В разных странах используют разные методы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп. В ряде европейских стран и в Австралии поддерживается каскадный скрининг, основанный на генетических исследованиях, тогда как в США рекомендуется проводить селективный скрининг, начиная с 2 лет, универсальный скрининг — с 9 — 11 лет [20, 21]. В Европе рекомендуют универсальный скрининг до 20 лет, в идеале — до наступления пубертатного возраста. Этот вид скрининга проводится в Словении и тестировался в некоторых университетах Японии, но его результативность и экономическая эффективность пока неясны [22].

Как и взрослым пациентам, так и детям наряду с фенотипической и генетической диагностикой необходимо провести полную оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая определение уровня артериального давления, индекса массы тела, уровня гликемии и липопротеина А [2, 23, 24]. Наличие какого-либо из перечисленных дополнительных факторов риска или других состояний высокого риска в детском возрасте, например сахарного диабета, синдрома Кавасаки или хронических заболеваний почек, может служить показанием к назначению более интенсивной липидоснижающей терапии.

В течение всей жизни пациенты с семейной гиперхолестеринемией подвержены среднетяжелым и тяжелым атерогенным эффектам холестерина ЛПНП. Это является основанием для интенсивного пожизненного лечения с детского возраста [25–29]. Очевидно, что лечение больных должно опираться на уровень липидов в плазме и общую оценку риска

сердечно-сосудистых заболеваний, а не на результаты генетического анализа. Целевыми значениями уровня холестерина ЛПНП в плазме для детей следует считать менее 4,0 ммоль/л для детей 8–10 лет и менее 3,5 ммоль/л для детей старше 10 лет; показатели для мальчиков и девочек не различаются [2].

Лечение начинается с организации здорового, с точки зрения предупреждения сердечно-сосудистых рисков, питания в соответствии с рекомендациями детского диетолога. В составе диеты менее 30% калорий должно приходиться на общие жиры, менее 7% — на насыщенные жирные кислоты, и в идеале поступление холестерина с едой должно быть менее 200 мг/сут. Рацион должен включать богатые питательными веществами продукты, обеспечивающие компенсацию энергзатрат и поддержание оптимальной массы тела. Рекомендуется употребление фруктов и овощей, круп из цельного зерна, молочных продуктов с низким содержанием жира, бобовых, рыбы и нежирного мяса. Полезным будет придерживаться средиземноморского рациона питания, который особенно распространен в определенных культурах [30]. Рекомендуется физическая активность и строго противопоказаны активное или пассивное курение. Семейная гиперхолестеринемия требует не только семейной диагностики, но и семейного лечения. Всем членам семьи необходимо изменить образ жизни, чтобы корректировать основные факторы сердечно-сосудистого риска.

Для большинства пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией показана медикаментозная терапия, которую следует начинать при превышении целевых показателей уровня ЛПНП в плазме (по результатам двух измерений), несмотря на соблюдение диеты. Раннее начало холестеринснижающей терапии может существенно изменить естественное течение заболевания, и систематические обзоры подтверждают безопасность применения одобренных статинов у детей [28, 29]. Терапию одобренными к применению статинами следует начинать в возрасте 8–10 лет и не откладывать до 18 лет. Лечение с применением статинов можно начинать и раньше у детей с особо неблагоприятным семейным анамнезом по ишемической болезни сердца и другим основным факторам сердечно-сосудистого риска и в особенности у мальчиков [2, 26, 31].

При невозможности достичь целевого уровня холестерина ЛПНП на фоне приема статинов показано назначение эзетимиба (ингибитор абсорбции холестерина) или секвестрантов желчных кислот, а также их сочетания. При подборе медикаментозной терапии необходимо найти баланс между достижением целевого уровня холестерина ЛПНП и возможными побочными эффектами. Детей с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией необходимо направлять в специализированный центр, где сразу после постановки диагноза следует начинать терапию высокоэф-

фективными статинами в сочетании с другими препаратами, а также рассмотреть возможность афереза [2].

Дети с неосложненной или хорошо контролируемой семейной гиперхолестеринемией могут наблюдаться у педиатра. Пациенты со значительным повышением уровня холестерина ЛПНП, множественными факторами сердечно-сосудистого риска, осложнениями медикаментозной терапии или гомозиготной семейной гиперхолестеринемией должны наблюдаться у специалиста-липидолога. Для улучшения лечения больных детей необходимо создание клинических реестров [31].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Marks D., Thorogood M., Neil H., Humphries S. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14.
2. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Inter J Cardiol* 2014; 171: 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
3. Goldberg A., Hopkins P., Toth P., Ballantyne C., Robinson J., Daniels S. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 133–140. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.04.003
4. Scott M. Expert Dyslipidemia Panel. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 561–565. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2013.10.001>
5. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; 2: 5–16. [Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. The conclusion of council of experts of National society on studying of an atherosclerosis (NOA). A family hypercholesterolaemia in the Russian Federation: unresolved problems of diagnostics and treatment. *Atherosclerosis i dislipidemii* 2015; 2: 5–16. (in Russ)]
6. Dodge A., Eickhoff J., Peterson AL. Improving universal pediatric lipid screening. *J Pediatr* 2017; DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.030
7. Сусеков А. В. Семейная гиперхолестеринемия: сам поставь диагноз и назначь правильное лечение http://липидология.рф/familial_hypercholesterolemia/. Ссылка активна на 2.07.2017. [Susekov A.V. familial hypercholesterolemia: self diagnose and make correct treatment http://липидология.рф/familial_hypercholesterolemia/. The link is active on 2.07.2017. (in Russ)]
8. Сусеков А.В., Яфарова А.А., Щербакова М.Ю., Мешков А.Н. Регрессия ксантоматоза у 12-летнего пациента с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2016; 3: 103–108. [Susekov A.V., Jafarov A.A., Scherbakova M.Yu., Meshkov A.N. Regression of a xanthomatosis at the 12-year-old patient with a homozygous form of a family hypercholesterolaemia: clinical case. *Consilium Medicum. Peditriya* 2016; 3: 103–108. (in Russ)]
9. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Мешков А. Н. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). *Вестник современной клинической медицины* 2017; 10 (2): 72–79. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72–79 [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., Kukharchuk V. V., Kononov G. A., Meshkov A. N. et al. Diagnostics and treatment of a family hypercholesterolaemia. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* 2017; 10 (2): 72–79. (in Russ) DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72–79]
10. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Мешков А. Н. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии* 2016; 25 (4): 21–29. [Ezhov M. V., Sergienko I. V., Rozhkova T. A., Kukharchuk V. V., Kononov G. A., Meshkov A. N. et al. The Russian references on diagnostics and treatment of a family hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis and dislipidemiya* 2016; 25 (4): 21–29. (in Russ)]
11. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34 (45): 3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd273
12. Talmud P.J., Shah S., Whittall R., Futema M., Howard P., Cooper J.A. et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381: 13–19. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8.13
13. Brahm A.J., Hegele R.A. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 131–140. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000270.
14. Taylor A., Martin B., Wang D., Patel K., Humphries S. E., Norbury G. et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis to screen for deletions and duplications of the LDLR gene in patients with familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet* 2009; 76: 69–75. DOI: 10.1194/jlr.D400030-JLR200.
15. Martin A., Bell D., Brett T., Watts G. Beyond cascade screening: detection of familial hypercholesterolaemia at childhood immunization and other strategies. *Curr Opin Lipidol* 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426524>. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000423
16. Kerr M., Pears R., Miedzybrodzka Z., Haralambos K., Cather M., Watson M. et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J* 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387827>. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx111
17. Lipid Screening in Childhood for Detection of Multifactorial Dyslipidemia. A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Aug. Report No.: 14-05204-EF-1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0089063/#_ncbi_dlg_cpyrght_PMH0089063

18. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N., Bockxmeer F., Hamilton-Craig I., Clifton P. et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011; 12: 221–263. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.001.19
19. Sliwinski S., Gooding H., de Ferranti S. Transitioning from pediatric to adult health care with familial hypercholesterolemia: Listening to young adult and parent voices. *J Clin Lipidol* 2017; 11 (1): 147–159. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.11.001
20. Martin A.C., Coakley J., Forbes D.A., Sullivan D.R., Watts G.F. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 263–272. DOI: 10.1111/jpc.1203621
21. Wald D.S., Bestwick J.P., Morris J.K., Whyte K., Jenkins L., Wald N.J. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med* 2016; 375: 1628–1637. DOI: 10.1056/NEJMoa1602777
22. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L. et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97: 272–276. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300081272
23. Langsted A., Kamstrup P.R., Benn M., Tybjaerg A., Nordestgaard B. G. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 577–587. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30042-0
24. Леонтьева И.Н. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62: (4): 71–82. DOI: 10.21508. [Leont'eva I.N. Modern approaches to the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2017; 62 (4): 71–82. DOI: 10.21508. (in Russ)]
25. Hennig M., Brandt A., Bautembach-Minkowska J., Swieton R., Mickiewicz A., Chmara M. et al. When do paediatric patients with familial hypercholesterolemia need statin therapy? *J Dev Period Med* 2017; 21 (1): 43–50.
26. Vuorio A., Doherty K.F., Humphries S.E., Kuoppala J., Kovanen P. T. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013; 226: 315–320. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.032>
27. Stephenson S.H., Larrinaga-Shum S., Hopkins P.N. Benefits of the MEDPED treatment support program for patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2009; 3: 94–100. DOI: 10.1016/j.jacl.2009.02.004
28. Avis H.J., Vissers M.N., Stein E.A., Wijburg F. A., Trip M. D., Kastelein J. P. et al. A systematic review and metaanalysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1803–1810. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.145151
29. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S. E., Strandberg T., Tonstad S. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7 (7): CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub2
30. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., Covas M., Corella D., Aros F. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290. DOI: 10.1056/NEJMoa1200303
31. Hammond E., Watts G.F., Rubinstein Y., Walled F., Livingston M., Knowles J. et al. Role of international registries in enhancing the care of familial hypercholesterolaemia. *Int J Evid Based Health* 2013; 11: 134–139. DOI: 10.1111/1744-1609.12023

Поступила 15.08.17

Received on 2017.05.15

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.

Профилактика фенилкетонурии как пример системы превентивных мероприятий при орфанных заболеваниях

С.Ш. Яфарова^{1,2}, Р.Ф. Шавалиев³, С.Я. Волгина¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

²ГАОУЗ «Городская детская больница №1», Казань;

³ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Prevention of phenylketonuria as an example of the system of preventive measures in orphan diseases

S.Sh. Yafarova^{1,2}, R.F. Shavaliyev³, S.Ja. Volgina¹

¹Kazan State medical University, Kazan, Russian Federation;

²City Children hospital №1, Kazan, Russian Federation;

³Children republic clinical hospital, Kazan, Russian Federation

На примере фенилкетонурии рассмотрены современные аспекты профилактики редких болезней. Фенилкетонурия — наследственное заболевание, при отсутствии лечения характеризующееся прогрессирующей умственной отсталостью, эпилепсией, тяжелыми дерматитами, но при ранней диагностике и проведении диетотерапии удается избежать клинических проявлений болезни. Первичная профилактика фенилкетонурии направлена на предупреждение появления больного ребенка в семье и наиболее эффективно осуществляется с помощью медико-генетического консультирования. Вторичная профилактика состоит в пренатальной диагностике патологии, а также проведении неонатального скрининга на фенилкетонурию. К третичной профилактике относятся лечение, абилитация и реабилитация пациентов. На практике указанные подходы тесно взаимосвязаны, что отражено в статье. Подчеркнута роль прегравидарной подготовки женщин, больных фенилкетонурией, для предотвращения синдрома «материнской фенилкетонурии» у будущего ребенка.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, материнская фенилкетонурия, профилактика, неонатальный скрининг.

Для цитирования: Яфарова С.Ш., Шавалиев Р.Ф., Волгина С.Я. Профилактика фенилкетонурии как пример системы превентивных мероприятий при орфанных заболеваниях. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 124–129. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-124-129

In the article on the example of phenylketonuria, modern aspects of the prevention of rare diseases are considered. Phenylketonuria is a hereditary disease, in the absence of treatment characterized by progressive mental retardation, epilepsy, severe dermatitis, but with early diagnosis and diet therapy, clinical manifestations of the disease can be avoided. Primary prophylaxis of phenylketonuria is aimed at preventing the appearance of a sick child in the family and is most effectively carried out with the help of medical genetic counseling. Secondary prophylaxis consists in prenatal diagnosis of pathology, as well as neonatal screening for phenylketonuria. Tertiary prevention includes treatment, abilitation and rehabilitation of patients. In practice, these approaches are closely interrelated, which is reflected in the article. The role of pregravid preparation of women with phenylketonuria to prevent the syndrome of «maternal phenylketonuria» in a future child is underlined.

Key words: children, phenylketonuria, maternal phenylketonuria, prophylaxis, neonatal screening.

For citation: Yafarova S.Sh., Shavaliyev R.F., Volgina S.Ja. Prevention of phenylketonuria as an example of the system of preventive measures in orphan diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(5): 124–129 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-124-129

Фенилкетонурия (код МКБ-10 — E70.0; OMIM 261600) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное нарушением обмена фенилаланина, поступающего в организм человека с белковой пищей. Этот метаболический дефект приводит к прогрессирующей умственной отсталости, нарушениям поведения, появлению судорожного синдрома, дерматитов. Фенилкетонурия включена в перечень

жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к уменьшению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 [1]. В России редкими принято считать болезни, распространенность которых не более 10 на 100 000 населения [2]. К данной категории относятся многие моногенные наследственные болезни, редкие инфекционные, аутоиммунные, онкологические и тератогенные заболевания. Большинство из них имеют инвалидизирующие проявления и неблагоприятный прогноз при отсутствии эффективных методов лечения, приводят к психологическим последствиям для семьи, значимым моральным и экономическим затратам общества и государства. Все указанное определяет актуальность и приоритетность профилактики орфанных болезней.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Яфарова Сабина Шамильевна — к.м.н., зав. педиатрическим отделением второго поликлинического отделения Городской детской больницы №1, ORCID 0000-0002-1858-3975

Шавалиев Рафаэль Фирнялович — к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Исторически открытие фенилкетонурии позволило выявить связь между метаболическим нарушением и тяжелым повреждением головного мозга, что привело к дальнейшему развитию новой концепции наследственных болезней обмена в медицине, биохимии, генетике, дало основание с помощью диетотерапии эффективно предотвращать патологические изменения. Кроме того, изобретение метода массового скрининга на фенилкетонурию стало настоящим прорывом в профилактической медицине XX века.

Профилактика — комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья, включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и распространения заболеваний, их раннее выявление, устранение вредного влияния факторов окружающей среды [2]. Профилактика редких болезней условно делится на первичную (предотвращение зачатия больного ребенка), вторичную (раннее выявление патологии) и третичную (лечение и комплексная реабилитация).

Важное значение имеет *прегравидарная профилактика (преконцепционная)* как комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку супругов к зачатию, последующему вынашиванию и рождению здорового ребенка. Ее рациональное проведение значительно снижает риск появления на свет детей с врожденными пороками, связанными с недостаточной микронутриентной обеспеченностью матери: дефектами нервной трубки (*spina bifida*, анэнцефалия), аномалиями сердца и др. При наличии у пациентки, планирующей рождение ребенка, экстрагенитальной патологии (сахарный диабет, ожирение, болезни щитовидной железы, мочевыделительной системы, пороки сердца и др.) необходимо еще до наступления беременности провести коррекцию нарушений функций органов и систем, добиться ремиссии заболевания, организовать поддерживающую терапию [3]. Необходимо подчеркнуть, что прегравидарная подготовка женщины, больной фенилкетонурией, лежит в основе предупреждения у плода синдрома «материнской фенилкетонурии», что будет рассмотрено ниже.

В то же время главная роль в первичной профилактике редких болезней принадлежит *медико-генетическому консультированию* — специализированной медицинской помощи, основной целью которой служит предупреждение рождения больного ребенка. При этом наиболее эффективным является *проспективное консультирование*, когда риск появления ребенка с патологией определяется еще до наступления беременности или на ранних ее сроках. Это возможно для пар, планирующих беременность и прошедших диагностику для определения гетерозиготного носительства наиболее частых мутаций, а также при обследовании родственников или сибсов больного ребенка. К сожалению, в Рос-

сии около 70% семей обращаются к медицинским генетикам *ретроспективно* — после рождения ребенка с наследственной аномалией для определения прогноза повторения заболевания у будущих детей [4].

Следует отметить, что медико-генетическое консультирование проходит в несколько этапов. Сначала обязательно уточняется диагноз и тип наследования заболевания в конкретной семье, затем на основании родословной рассчитывается генетический риск появления больных детей у пары. После этого врач-генетик должен в доступной форме объяснить паре, обратившейся за помощью, смысл генетического риска и дать соответствующие рекомендации с учетом тяжести течения, продолжительности жизни при прогнозируемой болезни, возможности внутриутробной диагностики и лечения. Так, генетический риск рождения ребенка с фенилкетонурией при гетерозиготном носительстве мутаций гена фенилаланингидроксилазы *PAH* у обоих супругов — 25% при каждой беременности, при наличии фенилкетонурии у одного из супругов и гетерозиготном носительстве мутации у второго — 50%, но, учитывая, что фенилкетонурия курабельное заболевание, для которого есть методы пренатальной диагностики, рекомендуется планировать деторождение. Решение всегда остается за консультирующимися. Дальнейшие этапы медико-генетического консультирования связаны с выбором оптимального метода пренатальной диагностики.

Вторичная профилактика на пренатальном уровне. Пренатальная диагностика позволяет уже в I триместре беременности выявить патологию развития плода и перейти от вероятностного (при медико-генетическом консультировании) к однозначному прогнозированию здоровья ребенка в семьях с отягощенной наследственностью. Современные алгоритмы пренатальной диагностики регламентируют приказы МЗ РФ № 457 от 30.12.2000 г. [5] и № 572н от 01.11.2012 г. [6].

Существуют два уровня пренатальной диагностики (табл. 1). На первом уровне проводится массовое обследование всех беременных женщин в акушерско-гинекологических учреждениях с целью сформировать группы риска по хромосомной патологии и внутриутробному поражению плода: обязательное трехкратное скрининговое ультразвуковое исследование по триместрам; определение уровня не менее двух материнских сывороточных маркеров — α -фетопротеина, свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человеческого (β -ХГЧ), связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А).

На второй уровень пренатальной диагностики — в региональные медико-генетические консультации — направляются беременные женщины, у которых выявлены нарушения в развитии плода

при ультразвуковом или биохимическом скрининге, а также все беременные женщины из семей с отягощенным анамнезом по наследственным болезням и врожденным порокам развития. Указанный уровень включает мероприятия по установлению конкретных форм поражения плода, оценке тяжести болезни и прогнозу состояния здоровья ребенка. Инвазивная диагностика выполняется по показаниям с выбором оптимальной ее тактики (хорионбиопсия, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез) и с последующей цитогенетической диагностикой хромосомных аномалий или установлением моногенного заболевания биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Так, при наличии риска рождения ребенка с фенилкетонурией обязательно проводится ДНК-диагностика мутаций у плода.

При выявлении врожденного порока развития, хромосомной или другой наследственной болезни у плода тактика ведения беременности определяется консультативно, о чем делается запись в медицинской документации беременной женщины. Консилиум должен включать врача-генетика, врача ультразвуковой диагностики, врача-акушера-гинеколога, по показаниям врача-неонатолога и других специалистов. При проведении консилиума беременная женщина и члены ее семьи информируются о характере поражения плода, возможных исходах беременности, прогнозе для жизни и здоровья ребенка. При наличии показаний даются рекомендации по прерыванию беременности. В случае корригируемых состояний пренатальный скрининг дает возможность провести необходимые мероприятия как до, так и после рождения ребенка для предот-

Таблица 1. Основные аспекты организации пренатальной диагностики в РФ

Table 1. The main aspects of the organization of prenatal diagnostics in the Russia

Место обследования	Сроки беременности	Мероприятия
Первый уровень (акушерско-гинекологические учреждения)		
Группа обследуемых — все беременные женщины		
Цель — сформировать группы риска по хромосомной патологии и внутриутробному поражению плода		
Медицинская организация, осуществляющая экспертный уровень пренатальной диагностики (например, пренатальный центр)	10–14 нед* 11–14 нед**	– УЗИ плода по определенному алгоритму с соблюдением всех критериев визуализации – Биохимический анализ крови беременной на β -ХГЧ и РАРР-А – Программный комплексный расчет индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией
Медицинская организация, осуществляющая пренатальную диагностику	16–20 нед* 16–18 нед**	Исследование не менее двух сывороточных маркеров: α -фето-протеина и β -ХГЧ
Цель — выявление врожденных аномалий развития плода и эхографических маркеров хромосомных аномалий		
Медицинская организация, осуществляющая пренатальную диагностику	20–24 нед* 18–21 нед**	УЗИ плода
Цель — выявление поздно манифестирующих пороков развития и функциональная оценка состояния плода		
По месту наблюдения беременной женщины	32–34 нед* 30–34 нед**	УЗИ плода
Второй уровень (региональная медико-генетическая консультация или центр)		
Группа обследуемых — беременные женщины из группы высокого риска по рождению ребенка с наследственной болезнью или ВПР: у которых выявлены нарушения в развитии плода на первом уровне; в возрасте от 35 лет и старше; имеющие в анамнезе рождение ребенка с ВПР, хромосомной или моногенной болезнью; с установленным семейным носительством хромосомной аномалии или генной мутации		
Цель — медико-генетическое консультирование (установление или подтверждение пренатального диагноза, определение дальнейшей тактики ведения беременности перинатальным консилиумом врачей)		
Региональная медико-генетическая консультация (центр)	Любые	– УЗИ плода – Допплерография и цветное доплеровское картирование – Кардиотокография с анатомическим анализом результатов (по показаниям) – Инвазивная диагностика по показаниям (аспирация ворсин хориона, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез)

Примечание.* Приказ МЗ РФ № 457[5] от 30.12.2000 г.

** Приказ МЗ РФ № 572н от 01.11. 2012 г. [6]. УЗИ — ультразвуковое исследование;

β -ХГЧ — β -субъединица хорионического гонадотропина человеческого;

РАРР-А — связанный с беременностью плазменный протеина А;

ВПР — врожденный порок развития.

Таблица 2. Основные аспекты массового и селективного скрининга [The main aspects of neonatal and selective screening]

Этап	Цель	Место проведения	Мероприятия	Сроки проведения	Спектр болезней	Определяемый метаболит – методы диагностики
Массовый скрининг						
Группа обследуемых – все новорожденные						
Первый	Формирование групп детей с высокой степенью риска наличия болезни на ее доклинической стадии	Родильный дом, детская поликлиника	Забор образцов крови на фильтровальные бланки, доставка в МГК	4-й день жизни (доношенные дети), 7-й день жизни (недоношенные дети)	Фенилкетонурия	Фенилаланин – флуориметрия, тандемная масс-спектрометрия
					Врожденный гипотиреоз	Тиреотропный гормон – иммунофлуоресцентный метод
		МГК (региональная)	Определение метаболита в сухом пятне крови	До 10 дней от забора крови	Муковисцидоз Адреногенитальный синдром	Иммунореактивный трипсин 17-оксипрогестерон – иммуноферментный метод
Второй	Уточнение диагноза	МГК	Ретест, подтверждающая диагностика	До 48 ч по получении вызова из МГК, далее зависят от подтверждающих методов	Галактоземия	Тотальная галактоза – флуоресцентный метод
Селективный скрининг						
Группа пациентов, отобранных на основании клинических критериев (с подозрением на наследственные болезни)						
Первый	Постановка диагноза	Федеральные медицинские ко-генетические центры	Забор образцов крови на фильтровальные бланки, определение метаболита в сухом пятне крови	Зависят от нозологии и методов диагностики	Группы нозологий, например, 3-го класса НБО – аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления	Тандемная масс-спектрометрия, иммунохимические, хроматографические методы и др.
Второй	Уточнение диагноза, определение мутаций – по показателям	Федеральные медицинские ко-генетические центры	Подтверждающая диагностика, ДНК-диагностика		Отдельные нозологии (например, болезнь Фабри, мукополисахаридозы)	Иммунохимические, хроматографические, молекулярно-генетические методы и др.
Постановка на учет, обеспечение патогенетическим лечением, диспансерное наблюдение						

Примечание. МГК – Медико-генетическая консультация

вращения младенческой смертности и тяжелых последствий болезни.

Вторичная профилактика редких болезней на постнатальном уровне реализуется с помощью скринирующих программ и направлена на доклиническое выявление болезни, раннее начало лечения и последующее диспансерное наблюдение с целью предотвращения развития тяжелых патологических проявлений, инвалидизации. Выделяют массовый и селективный скрининг (табл. 2).

В РФ неонатальный скрининг проводится на пять болезней (фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз) согласно приказу МЗ и СР РФ № 185 от 22.03.2006 г. [7]. Для скринирования с использованием экспресс-методов характерны: сплошной подход (основанием служат не жалобы и клиническое состояние, а запланированное обследование всей группы), массовость (осуществляется для всей популяции), профилактическая направленность, этапность. Само массовое просеивание не обеспечивает постановку окончательного диагноза, а лишь позволяет сформировать группу пациентов с высокой степенью риска наличия той или иной патологии. На втором этапе выявленные предположительно больные обязательно проходят повторное обследование с подтверждающей диагностикой биохимическими и молекулярно-генетическими методами.

Увеличить потенциал неонатального скрининга позволяет новая технология — tandemная масс-спектрометрия, основанная на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации исследуемых компонентов пробы. Ее преимуществами являются качественное и количественное выявление одновременно нескольких десятков разных метаболитов в высушенных пятнах капиллярной крови без дополнительных временных и финансовых затрат, высокая чувствительность и низкий процент ложноположительных результатов (0,2–0,3%). Мировой опыт показывает эффективность применения tandemной масс-спектрометрии как в просеивающей, так и в подтверждающей диагностике. В России в г. Москве и Свердловской области с 2012 г. реализуется пилотный проект по дополнительному обследованию всех новорожденных на 11 наследственных нозологий [8].

В то же время *селективный скрининг* на наследственные болезни обмена заключается в обследовании группы пациентов, отобранных на основании клинических критериев, с использованием определенного набора скринирующих тестов. Современные методы верификации диагноза выполняются в специализированных центрах и лабораториях. При этом существуют программы для выявления как нескольких групп заболеваний, так и отдельных нозологий. Примером первых служит селективный скрининг на три класса наследственных болезней обмена (аминоацидопатии, органические ацидурии

и дефекты митохондриального β -окисления) с применением tandemной масс-спектрометрии. Такой подход позволяет идентифицировать патологию среди редких болезней, имеющих значительный клинический полиморфизм и генетическую гетерогенность [8]. Постановка конкретного диагноза дает возможность оказать своевременную помощь больному, а также провести профилактические мероприятия у родственников (медико-генетическое консультирование, установление гетерозиготного носительства, досимптоматическое выявление болезни у сибсов, планирование пренатальной диагностики при последующей беременности).

Третичная профилактика заключается в реабилитации больных орфанными заболеваниями с целью предупреждения их прогрессирования, развития осложнений, инвалидизации и снижения продолжительности жизни.

Необходимо выделить *профилактику синдрома «материнской фенилкетонурии»* у будущего ребенка. Данный синдром связан не с генетическим дефектом, а с повышенным уровнем аминокислоты фенилаланина в крови беременной, больной фенилкетонурией. При этом концентрация фенилаланина в крови плода бывает в 2 раза выше, чем в крови беременной и в плаценте из-за его активного транспорта. Синдром материнской фенилкетонурии характеризуется тяжелым интеллектуальным расстройством у ребенка, микроцефалией, задержкой внутриутробного развития, врожденными пороками сердца и дисморфиями лица. Поэтому для девушек и женщин с фенилкетонурией так важны *планирование семьи, прегравидарная подготовка*. Необходимо за 2–3 мес до и во время беременности поддерживать уровень фенилаланина в крови ниже 360 мкмоль/л. Кроме того, концентрация тирозина в крови будущей матери должна быть в пределах 45–100 мкмоль/л (0,8–1,8 мг/дл) для предотвращения задержки внутриутробного развития плода [9].

Заключение

Таким образом, существуют несколько видов, подходов и методов профилактики фенилкетонурии. Наиболее эффективные — медико-генетическое консультирование с пренатальной диагностикой, направленные на предупреждение появления больного ребенка в семье. Однако большинство супругов обращаются к медицинским генетикам ретроспективно.

Важное место занимает массовое обследование новорожденных, нацеленное на доклиническую диагностику фенилкетонурии для предотвращения ее тяжелых проявлений, инвалидизации. Современные технологии, в том числе tandemная масс-спектрометрия, молекулярно-генетические методы, позволяют снизить число ложноположительных результатов, повысить эффективность подтверждающей диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Постановление Правительства РФ № 403 от 26.04.2012 г. «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». http://www.rg.ru/pril/66/76/35/403_perechen.gif (дата последнего обращения 26.06.2017 г. [Resolution of the Government of the Russian Federation № 403 of 26.04.2012 «On the order of the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases that lead to a reduction in life expectancy of citizens or their disability and its regional segment». http://www.rg.ru/pril/66/76/35/403_perechen.gif (accessed 26.06.2017). (in Russ)]
2. Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot21-noyabrya-2011-g> (дата последнего обращения 26.06.2017 г.) [Federal Law of November 21, 2011 № 323-FZ «On the Basis of Health Protection in the Russian Federation». <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot21-noyabrya-2011-g> (accessed 26.06.2017) (in Russ)]
3. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В., Дикке Г.Б., Иловайская И.А., Курмачева Н.А. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М: Редакция журнала Status Praesens 2016; 80. [Radzinskij V.E., Pustotina O.A., Verizhnikova E.V., Dikke G.B., Ilovajskaja I.A., Kurmachjova N.A. et al. Preconception Care: clinical protocol. Moscow: Redakcija zhurnala Status Praesens 2016; 80. (in Russ)]
4. Жученко Л.А., Касимовская Н.А., Якушина И.И. Медико-генетическое консультирование и профилактика врожденной и наследственной патологии в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2015; 23 (6): 38–40. [Juchenko L.A., Kasimovskaia N.A., Yakushina I.I. The medical genetic counseling and prevention of inborn and congenital pathology in the Russian Federation. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhranenia i istorii meditsini 2015; 23 (6): 38–40. (in Russ)]
5. Приказ МЗ РФ № 457 от 30.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей». <http://docs.cntd.ru/document/901781668> (дата последнего обращения 26.06.2017 г.) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 30.12.2000, № 457 «On the improvement of prenatal diagnosis in the prevention of congenital and hereditary diseases in children». <http://docs.cntd.ru/document/901781668> (accessed 26.06.2017). (in Russ)]
6. Приказ МЗ РФ от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". <http://base.garant.ru/70352632/> (дата последнего обращения 26.06.2017 г.) [The order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.11.2012 № 572n «On Approval of the Procedure for the provision of medical assistance in the field of obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)». <http://base.garant.ru/70352632/> (accessed 26.06.2017). (in Russ)]
7. Приказ МЗ и СР РФ № 185 от 22.03.2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». <http://docs.cntd.ru/document/901974446> (дата последнего обращения 26.06.2017 г.) [The order of the Ministry of Health and the Social Development of the Russian Federation of 22.03.2006 № 185 «On the examination of newborn for hereditary diseases». <http://docs.cntd.ru/document/901974446> (accessed 26.06.2017). (in Russ)]
8. Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Стрельников В.В., Куцев С.И. Диагностика врожденных и наследственных болезней у детей: достижения и перспективы развития. Вестник Росздравнадзора 2016; 3: 27–33. [Baidakova G.V., Zakharova E.Yu., Kanivets I.V., Kononov F.A., Strelnikov V.V., Kutsev S.I. Diagnosis of congenital and hereditary diseases in children: advancements and prospects for development. Vestnik Roszdravnadzora 2016; 3: 27–33. (in Russ)]
9. Van Spronsen F.J., A.M.J. van Wegberg, Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. The Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 1–14. pii: S2213-8587(16)30320-5. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Прогностическое значение корреляционного анализа перинатального анамнеза

В.В. Софронов¹, И.А. Русанова², А.В. Волошин²

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

²Институт физики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования РФ, Казань, Россия

Prognostic value of correlation analysis of perinatal anamnesis

V.V. Sofronov¹, I.A. Rusanova², A.V. Voloshin²

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

² Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Цель работы: установление прогностического значения анализа корреляционных связей качественных показателей перинатального анамнеза. Построены корреляционные плеяды взаимодействий исследуемых качественных показателей в антенатальном, интранатальном и постнатальном периодах.

Показано, что в антенатальном анамнезе для новорожденных 22–37 нед гестации (1-я группа) наибольшее значение имеют параметры «гестационный возраст», «хронические заболевания органов дыхания у матери», «преждевременные роды в анамнезе» и «обострение хронических инфекций при беременности»; для новорожденных 38–41 нед гестации (2-я группа) — «эрозия шейки матки», «киста яичника», «фибромиома» и «кольпит». В интранатальном анамнезе для детей 1-й группы наиболее важными являются параметры «безводный период» и «затяжные роды»; для детей 2-й группы — только «затяжные роды». В постнатальном анамнезе для 1-й группы наиболее важны два параметра: «гестационный возраст» и «зональное повышение эхогенности головного мозга», а для 2-й группы настолько же важен только параметр «степень асфиксии».

Полученные результаты подтверждают основные известные взаимосвязи параметров перинатального анамнеза. В то же время выявлены не описанные ранее не тривиальные связи между параметрами перинатального анамнеза: «аллергические заболевания у матери» — «угроза выкидыша» — «киста яичника»; «хронические заболевания органов дыхания у матери» — «аллергические заболевания матери» — «заболевания органов пищеварения у отца».

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, перинатальный анамнез, корреляционный анализ.

Для цитирования: Софронов В.В., Русанова И.А., Волошин А.В. Прогностическое значение корреляционного анализа перинатального анамнеза. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 130–135. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-130-135

Objective research: is to establish the prognostic value of the analysis of correlative relationships of qualitative indicators of the perinatal history. Correlative groups of interactions of the investigated qualitative indicators in the antenatal, intranatal and postnatal periods are constructed.

It was shown that in antenatal history for newborns 22–37 weeks. gestation (group 1) the most important parameters are the «gestational age», «chronic respiratory diseases in the mother», «premature birth in an anamnesis», and «exacerbation of chronic infections during pregnancy»; for newborns 38–41 weeks. gestation (2nd group) — «cervical erosion», «ovarian cyst», «fibromyoma» and «colpitis». In the intranatal history for children of the 1st group, the most important parameters are «anhydrous period» and «prolonged labor»; for children of the second group — only «prolonged labor». In the postnatal history for the first group, the two most important parameters are the «gestational age» and the «zonal elevation of the brain echogenicity», and for the 2nd group only the parameter «degree of asphyxia» is as important.

The obtained results confirm the main known interrelationships of parameters of the perinatal history. At the same time, non-trivial connections between the parameters of the perinatal history: «allergic diseases in the mother» — «threatened miscarriage» — «ovarian cyst»; «chronic respiratory diseases in the mother» — «allergic diseases of the mother» — «diseases of the digestive system in the father».

Key words: newborns, premature infants, perinatal anamnesis, correlation analysis.

For citation: Sofronov V.V., Rusanova I.A., Voloshin A.V. Prognostic value of correlation analysis of perinatal anamnesis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(5): 130–135 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-130-135

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Софронов Валерий Викторович — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-1773-4794 420009 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Русанова Инна Александровна — ст. преподаватель кафедры общей физики Института физики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID 0000-0002-1346-0036

Волошин Александр Викторович — доцент кафедры общей физики Института физики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID 0000-0002-7044-2782

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

На сегодняшний день наблюдается снижение качества здоровья новорожденных, что представляет собой серьезную проблему для клинической медицины и общественного здравоохранения [1]. Нуждаются в разработке методы диагностирования и прогнози-рования развития перинатальной патологии, направленные на предупреждение и профилактику заболеваний у новорожденных. Влияние различных факторов риска (медико-биологических, медико-организационных и социально-гигиенических) приводит к осложнению беременности, формированию патологии плода и новорожденного [2, 3]. В связи с этим пред-

ставляет особый интерес исследование качественных показателей перинатального анамнеза матерей, которые при корреляционном анализе дают наиболее корректные, интерпретируемые связи.

Изменение взаимосвязей зачастую позволяет выявить скрытые особенности группировки параметров, в том числе и их взаимные корреляты. В настоящей работе проводился анализ динамики корреляционных связей (плеяд) параметров перинатального анамнеза, их силы и количества для двух групп новорожденных.

Цель исследования: установить прогностическое значение анализа корреляционных связей качественных показателей перинатального анамнеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выделены две группы новорожденных и рожениц: 1-я группа — 95 новорожденных с гестационным возрастом 22–37 нед; 2-я группа (контрольная) — 55 новорожденных с гестационным возрастом 38–41 нед. Качественные показатели перинатального анамнеза по выделенным группам были разделены на три периода: антенатальный, интранатальный и постнатальный.

Оценка взаимозависимости исследуемых качественных показателей перинатального анамнеза пациентов проводилась с помощью корреляционного анализа, описанного ранее [4]. Достоверность выявленных связей $p=0,05$. Присутствие отрицательной корреляции между параметрами указывает на некоторую обратную связь, позволяющую предположить существование определенного антагонизма между ними.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты приводятся в виде рисунков корреляционных плеяд, на которых визуально можно наблюдать различия в количестве связей и плеяд набора одинаковых параметров в двух группах (рис. 1–3). При построении корреляционных плеяд сильная корреляционная связь параметров соответствует значению в пределах от 1 до 0,6 (жирная линия), средняя — от 0,6 до 0,3 (тонкая линия). Для отрицательных связей использовался тип линий пунктир, для положительных — сплошной.

На рис. 1 приводятся корреляционные плеяды антенатального анамнеза со следующими параметрами: 1 — гестационный возраст; 2 — возраст матери; 3 — заболевания мочевой системы у матери; 4 — хронические заболевания органов дыхания у матери; 5 — аллергические заболевания у матери; 6 — заболевания печени и желчного пузыря у матери; 7 — системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани у матери; 8 — вредные привычки у матери; 9 — хронические заболевания органов дыхания у отца; 10 — заболевания органов пищеварения у отца; 11 — аборт; 12 — выкидыши; 13 — преждевременные роды в анамнезе; 14 — эрозия шейки матки; 15 — киста яичника; 16 — аднексит; 17 — эндометриоз; 18 — фибромиома; 19 — кольпит в анамнезе; 20 — гестоз; 21 — угроза выкидыша; 22 — острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) при беременности; 23 — кольпит при беременности; 24 — пиелонефрит при беременности; 25 — прием антибиотиков при беременности;

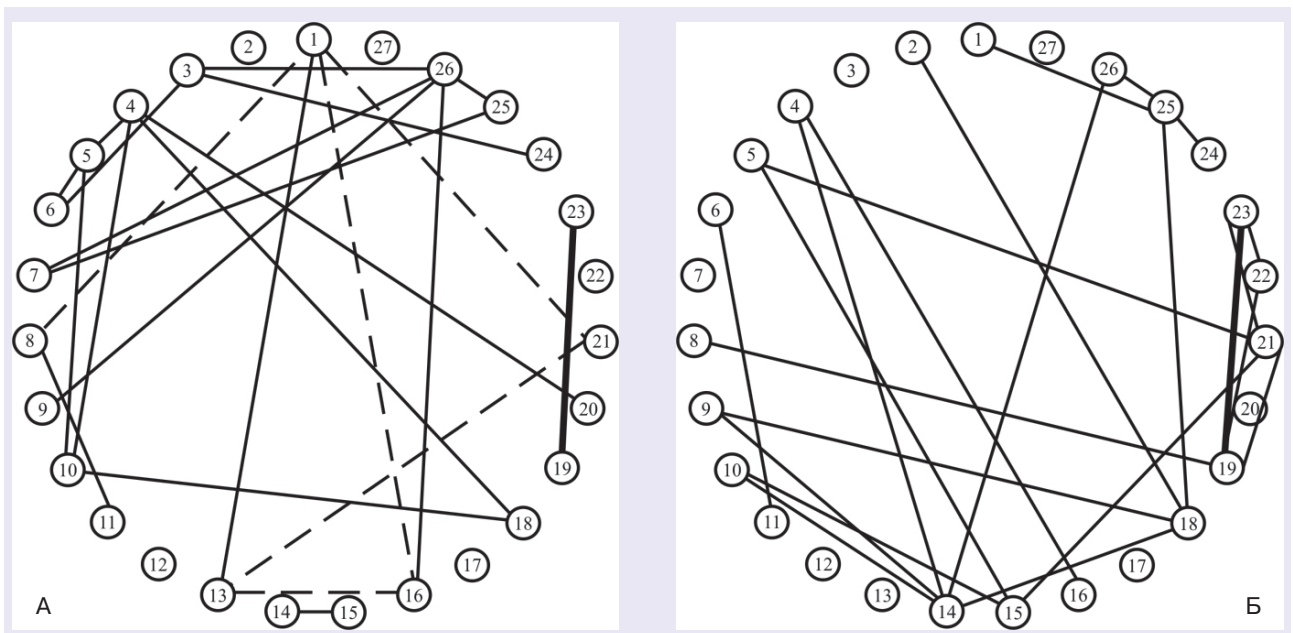


Рис. 1. Корреляционные плеяды антенатального анамнеза.

Здесь и на рис. 2 и 3:

А — 1-я группа новорожденных (22–37 нед гестации), Б — 2-я группа новорожденных (38–41 нед гестации).

Fig. 1. Correlative pleiades of the antenatal anamnesis.

A — 1st group of newborns (22–37 weeks of gestation), B — 2nd group of newborns (38–41 weeks of gestation).

26 — обострение хронических инфекций при беременности; 27 — нефропатия/эклампсия.

Как видно на рис. 1, в 1-й группе образуется больше плеяд, чем во 2-й группе, и общий рисунок сильно изменяется. Заметно смещение наибольшего числа связей от параметров 1, 4, 13, 26 в 1-й группе к параметрам 14, 15, 18, 19 во 2-й группе. Можно предположить, что для 1-й группы наибольшее значение имеют гестационный возраст, хронические заболевания органов дыхания у матери, преждевременные роды в анамнезе и обострение хронических инфекций при беременности. В то время как для 2-й группы — эрозия шейки матки, киста яичника, фибромиома и кольпит. Обращает на себя внимание присутствие во 2-й группе только положительных связей, в отличие от 1-й группы, где есть и отрицательные связи.

Интерпретация корреляционных связей в плеядах 1-й группы

1–13–16 — возможный вариант взаимодействия в данной плеяде: аднексит, как правило, является хроническим. В этом случае его отрицательная связь с гестационным возрастом вполне закономерна, поскольку хронический аднексит при беременности, являясь воспалительным процессом, изменяет гормональный фон, что может привести к прерыванию беременности. Отрицательная связь между преждевременными родами в анамнезе и гестационным возрастом тоже вполне объяснима — наличие преждевременных родов предполагает возможность уменьшения гестационного возраста при очередной беременности. Однако отрицательная связь преждевременных родов в анамнезе и аднексита не укладывается в стандартную интерпретацию.

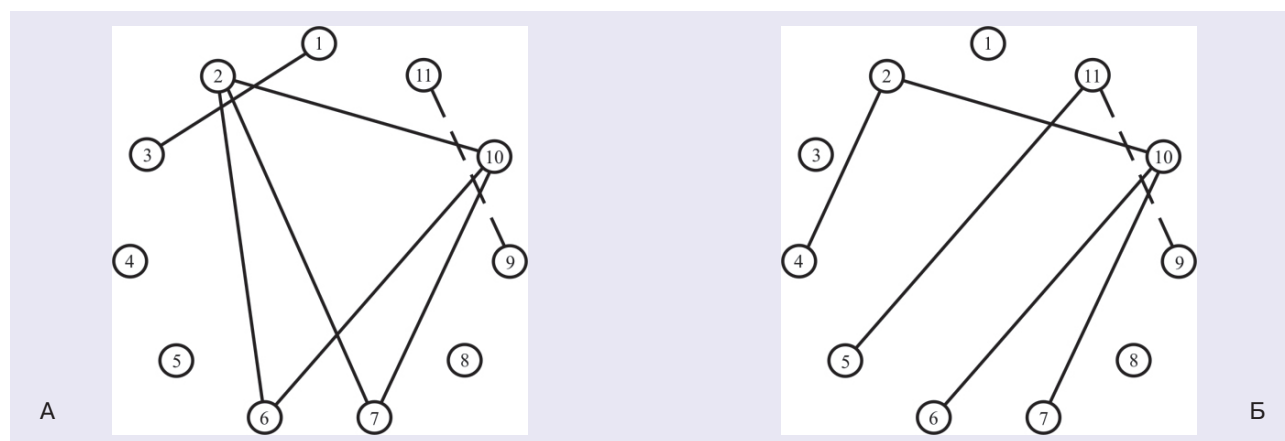


Рис. 2. Корреляционные плеяды интранатального анамнеза.
Fig. 2. Correlative pleiades of intranatal anamnesis.

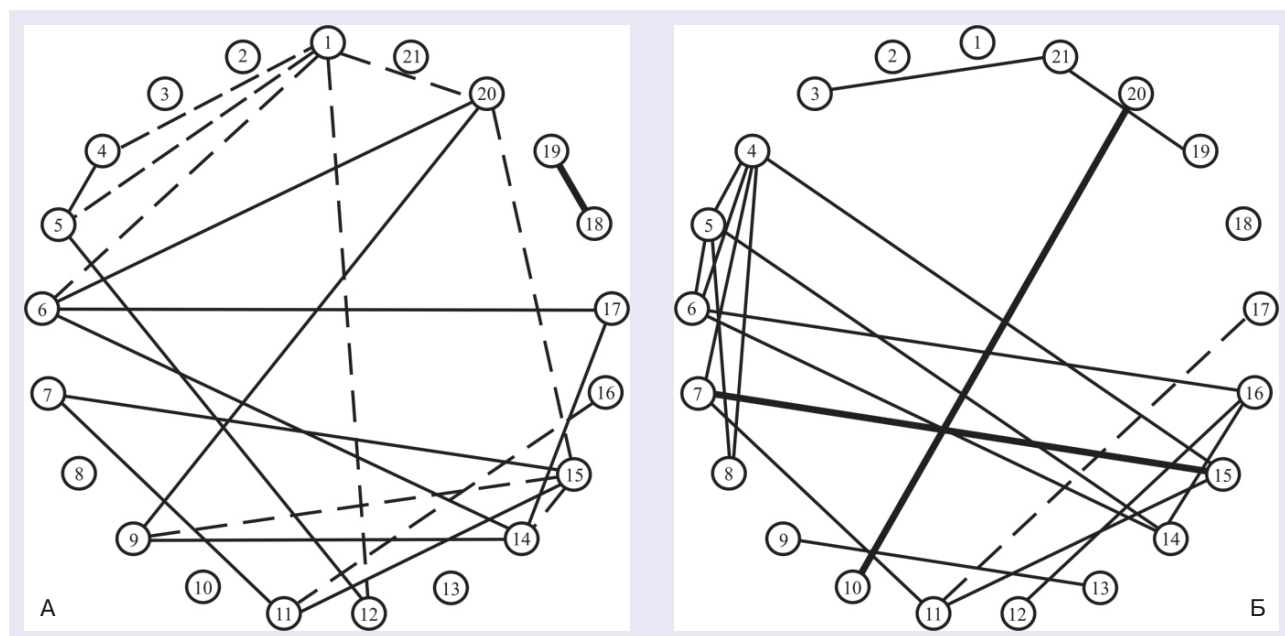


Рис. 3. Корреляционные плеяды постнатального анамнеза.
Fig. 3. Correlative pleiades of postnatal anamnesis.

1–13–21 — в данной плеяде, как и в предыдущей, отрицательная связь между аднекситом и угрозой выкидыша не укладывается в стандартную интерпретацию.

4–5–10 — возможный вариант взаимодействия в данной плеяде: поскольку хронические заболевания органов дыхания являются очагом инфекции и воспаления, аллергические заболевания также протекают в виде воспаления, то вполне закономерна их прямая связь. Один процесс может запускать другой и наоборот. Четвертый параметр, на первый взгляд, с ними не связан, но учитывая, что у всех этих параметров возможна одна этиологическая природа (инфекционно-воспалительная), то связь между ними закономерна.

4–10–18 — хронические заболевания органов дыхания у матери, заболевания органов пищеварения у отца и фибромиома — эти параметры, на первый взгляд, не связаны между собой, но, как и в предыдущем случае, их может связать единая этиология.

7–25–26 — возможный вариант взаимодействия в данной плеяде: состояние с системными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани у матери при ее беременности за счет «модификации» иммунной системы приводит к обострению хронических инфекций, что в свою очередь требует назначения антибактериальной терапии.

Интерпретация корреляционных связей в плеядах 2-й группы

5–15–21 — возможный вариант взаимодействия в данной плеяде: существование аллергии или кисты яичника запускает механизмы, лежащие в основе угрозы выкидыша. Таким образом, аллергические заболевания у матери и киста яичника взаимосвязаны опосредованно через угрозу выкидыша.

9–14–18 — возможный вариант взаимодействия в данной плеяде: эрозия шейки матки и фибромиома связаны с одним органом и вполне могут провоцировать возникновение друг друга. Хронические заболевания органов дыхания у отца, на первый взгляд, с ними не связаны, но, учитывая, что у всех этих параметров возможна одна этиологическая природа (инфекционно-воспалительная), связь между ними закономерна.

19–22–23 — возможный вариант взаимодействия в данной плеяде: поскольку кольпит в анамнезе подразумевает наличие «слабого места» в репродуктивной системе матери. Сама беременность сопровождается «модификацией» иммунной системы, что может привести к обострению кольпита при беременности. В свою очередь, ОРВИ на фоне беременности также сопровождается «модификацией» иммунной системы, что также приводит к обострению кольпита при беременности.

На рис. 2 приводятся графы интранатального анамнеза со следующими параметрами: 1 — гестационный возраст; 2 — длительность безводного периода; 3 — отслойка плаценты; 4 — обвитие пуповиной; 5 — неправильное положение плода (ножное, яго-

дичное); 6 — слабость родовых сил, родостимуляция; 7 — патологический характер околоплодных вод (мекониальные); 8 — пособие по Кристеллеру; 9 — быстрые/стремительные роды; 10 — затяжные роды; 11 — кесарево сечение. При анализе корреляционных плеяд двух групп для данных параметров сразу заметны общие тенденции образования связей. Это объясняется тем, что они характеризуют один и тот же физиологический процесс. Так, в обоих случаях максимальное количество связей приходится на параметр «затяжные роды», что говорит о его важности в родовом процессе. При этом связи от этого параметра всегда положительно связаны с параметрами «безводный период», «неправильное положение плода (ножное, ягодичное)» и «патологический характер околоплодных вод». И всегда отрицательно связанными оказываются кесарево сечение и быстрые/стремительные роды, что совершенно логично, ведь стремительные роды «отрицают» применение кесарева сечения.

Но, несмотря на достаточную общность связей, в 1-й группе имеются две плеяды средней силы, а во второй их вообще нет, есть отдельные, вполне логичные взаимосвязи.

Характеристика корреляционных связей в плеядах 1-й группы

2–6–10 — данные взаимосвязи очевидны. Безводный период зависит от слабости родовых сил и затяжных родов. В свою очередь, затяжные роды бывают из-за слабости родовых сил.

2–7–10 — в данной плеяде очевидна связь параметра «затяжные роды» с параметром «патологический характер околоплодных вод».

Параметр «безводный период» для 1-й группы является также значимым по количеству связей, как и затяжные роды, в отличие от 2-й группы.

На рис. 3 приводятся корреляционные плеяды постнатального анамнеза со следующими параметрами: 1 — гестационный возраст; 2 — степень задержки внутриутробного развития; 3 — двойня; 4 — степень асфиксии; 5 — респираторный дистресс-синдром (РДС); 6 — перинатальные инфекции; 7 — перинатальное поражение ЦНС; 8 — судорожный синдром; 9 — парезы/параличи; 10 — перивентрикулярная лейкомаляция; 11 — церебральная ишемия; 12 — интраперивентрикулярные кровоизлияния; 13 — киста сосудистого сплетения; 14 — повышение гидрофильности ткани головного мозга; 15 — зональное повышение экзогенности головного мозга; 16 — перивентрикулярные кисты головного мозга; 17 — геморрагический синдром; 18 — аспирационный синдром; 19 — кефалогематома; 20 — внутриутробная пневмония; 21 — врожденные пороки развития. На данном рисунке, как и при анализе антенатального анамнеза, видны существенные различия в структуре построения связей в двух группах.

В 1-й группе максимальное количество связей у двух параметров — «гестационный возраст» и «зональное повышение экзогенности головного мозга». Причем выявились связи с параметрами как, связанными от них, так и на них влияющими. Например, уменьшение гестационного возраста приводит к увеличению параметров «степень асфиксии», «РДС», «интраперивентрикулярные кровоизлияния». В свою очередь, наличие параметров «перинатальные инфекции» и «внутриутробная пневмония» приводят к уменьшению параметра «гестационный возраст».

Во 2-й группе максимальное количество связей только у параметра «степень асфиксии». Такое различие можно объяснить тем, что во 2-й группе изменение гестационного возраста уже не имеет физиологического значения, а вот асфиксия существенно влияет на морфофункциональное состояние центральной нервной системы. Но в обоих случаях можно говорить о ведущей роли перинатальных инфекций.

Однако в отличие от антенатального анамнеза в постнатальном анамнезе количество плеяд в обеих группах почти равно: в 1-й группе — четыре, во 2-й — пять.

Характеристика плеяд 1-й группы

1–4–5 — возможный вариант взаимодействия в данной плеяде: отрицательная связь между гестационным возрастом, степенью асфиксии и РДС действительно существует. Точно так же не вызывает сомнения положительная связь между степенью асфиксии и РДС.

6–14–17 — в данной плеяде положительные связи между перинатальными инфекциями, повышенной гидрофильностью вещества головного мозга и геморрагическим синдромом вполне закономерны.

7–11–15 — в данной плеяде положительная связь между всеми тремя параметрами: «перинатальное поражение ЦНС», «церебральная ишемия» и «зональное повышение экзогенности головного мозга» очевидна.

9–15–20 — возможный вариант взаимодействия в данной плеяде.

В случае развития внутриутробной пневмонии возможно возникновение внутриутробных парезов/параличей. Остальные связи нуждаются в отдельном рассмотрении для правильной интерпретации.

Характеристика плеяд 2-й группы

4–5–6 — в данной плеяде положительная связь перинатальная инфекция — РДС очевидна, как и степень асфиксии — РДС. При этом перинатальная инфекция вполне может привести к асфиксии, что обуславливает их связь.

4–5–8 — в этой плеяде положительная связь судорожный синдром — РДС очевидна, как и степень асфиксии — РДС. Судорожный синдром вполне может быть следствием асфиксии. Впрочем, если судорожный синдром имеет другую этиологию, то он может быть причиной асфиксии.

5–6–14 — в данной плеяде положительная связь между всеми тремя параметрами очевидна, поскольку одной из причин является перинатальная инфекция.

6–14–16 — в данной плеяде положительная связь между всеми тремя параметрами также очевидна.

7–11–15 — в данной плеяде положительная связь между всеми тремя параметрами очевидна. Поскольку перинатальное поражение ЦНС — общее название, которое включает в себя несколько синдромов, то понятно, что остальные два параметра данной плеяды вполне могут привести к одному из них. При этом зональное повышение экзогенности вещества головного мозга может быть следствием церебральной ишемии.

Заключение

Таким образом, рассматривая полученные результаты, можно констатировать, что основные данные по влиянию параметров перинатального анамнеза на гестационный возраст совпадают с известными зависимостями [5]. Возникающие сложности интерпретации взаимосвязей перинатального анамнеза основываются на неоднозначности (комплексности) некоторых параметров и их этиологии. Тем не менее заметно изменение корреляционных плеяд параметров в зависимости от последующего исхода беременности.

Так, в антенатальном анамнезе для 1-й группы наибольшее значение имеют параметры «гестационный возраст», «хронические заболевания органов дыхания у матери», «преждевременные роды в анамнезе» и «обострение хронических инфекций при беременности»; для 2-й группы — «эрозия шейки матки», «киста яичника», «фибромиома» и «кольпит». В интранатальном анамнезе для 1-й группы наиболее важными являются параметры «безводный период» и «затяжные роды», а для 2-й группы — только «затяжные роды». Для постнатального анамнеза в 1-й группе наиболее важны два параметра — «гестационный возраст» и «зональное повышение экзогенности головного мозга», в то время как во 2-й группе настолько же важен только параметр «степень асфиксии».

Такое различие можно объяснить тем, что во 2-й группе изменение гестационного возраста уже не имеет ключевого значения, а вот асфиксия существенно влияет на морфологическое и функциональное состояние ЦНС. Тогда как в 1-й группе каждая дополнительная неделя гестации потенциально определяет степень морфологической и функциональной зрелости плода и новорожденного.

Кроме того, выявились нетривиальные взаимосвязи, на которые обычно не обращают внимание:

- связь аллергических заболеваний у матери с угрозой выкидыша и кистой яичника;

- связь хронических заболеваний органов дыхания у матери с ее аллергическими заболеваниями и с заболеваниями органов пищеварения у отца.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. Москва: Литтерра 2007; 328. [Baranov A.A., Al'bickij V.Ju. Mortality of children population in Russia. Moscow: Litterra 2007; 328. (in Russ)]
2. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11-13 недель беременности. СПб: Петрополис 2007; 144. [Nikolaides K. Ultrasound examination at 11-13 weeks of pregnancy. SPb: Petropolis 2007; 144. (in Russ)]
3. Абрамова О.А., Цуркан С.В. Прогнозирование здоровья новорожденного: факторный анализ. Аспирантский вестник Поволжья 2011; 1–2: 60–65. [Abramova O.A., Curkan S.V. Forecasting the health of the newborn: factor analysis. Aspirantskij vestnik Povolzh'ja 2011; 1–2: 60–65. (in Russ)]
4. Русанова И.А. Структурный анализ динамики процессов, протекающих в крови при остром лейкозе. Медицинская физика 2013; 57 (1): 59–64. [Rusanova I.A. Structural analysis of the dynamics of the processes occurring in the blood in acute leukemia. Medicinskaja fizika 2013; 57 (1): 59–64. (in Russ)]
5. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. Руководство для врачей. М: Медицина 1989; 512. [Sеров V.N., Strizhakov A.N., Markin S.A. Practical obstetrics. Guide for doctors. Moscow: Meditsina 1989; 512. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей

О.И. Пикуза¹, Ф.Ф. Ризванова¹, Е.В. Генералова¹, О.А. Кравцова²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Polymorphism of the genes of pro-and anti-inflammatory cytokines and acute bronchitis in children

O.I. Pikuza¹, F.F. Rizvanova¹, E.V. Generalova¹, O.A. Kravtsova²¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Определенную роль в развитии респираторных заболеваний играют цитокины, обладающие как про-, так и противовоспалительной активностью, и баланс этих факторов влияет на процесс протекания заболевания. Как показывают исследования последних лет, негативное влияние средовых факторов, как правило, реализуется на фоне индивидуальной генетической предрасположенности практически при любой известной на сегодняшний день патологии. Цель исследования: выявить молекулярно-генетические факторы риска развития острого бронхита и внебольничной пневмонии у детей на основе анализа полиморфизма генов про- и противовоспалительных интерлейкинов. Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 110 детей в возрасте от 6 до 15 лет с острым бронхитом (основная группа). В группу контроля вошли 163 условно-здоровых ребенка того же возраста.

Значимые различия были выявлены по полиморфизму гена *TNFA*, обладающего провоспалительными свойствами. В то же время анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма (-174)C/G гена *IL6* и +3953C/T гена *IL1B* не выявил значимых различий с контролем. Результаты исследования могут быть использованы в разработке прогностических маркеров острой патологии у детей и оптимизации тактики лечения и профилактических мероприятий с индивидуальным подходом для каждого пациента.

Ключевые слова: дети, полиморфизм генов, цитокины, *TNFA*, *IL6*, *IL4*, *IL1B*, острый бронхит.

Для цитирования: Пикуза О.И., Ризванова Ф.Ф., Генералова Е.В., Кравцова О.А. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 136–138. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–136–XX

Certain role in the development of respiratory diseases is played by cytokines that possess both pro-and anti-inflammatory activity, and the balance of these factors influences the course of the disease. As shown by studies in recent years, the negative influence of environmental factors, as a rule, implemented against the background of the individual genetic predisposition in virtually any known to date pathology.

Objective research: to identify molecular genetic risk factors for the development of acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children on the basis of the analysis of polymorphisms of pro- and anti-inflammatory interleukins. A complex clinical-laboratory and instrumental examination of 110 children aged 6 to 15 years with acute bronchitis (the main group) was carried out. The control group included 163 conditionally healthy children of the same age.

Significant differences were revealed by the polymorphism of the *TNFA* gene, which has pro-inflammatory properties. At the same time, analysis of the frequency allocation of alleles and genotypes of polymorphism (-174)C/G of *IL6* and + 3953C/T gene *IL1B* did not reveal significant differences with the control. The results of the study can be used in the development of prognostic markers of acute pathology in children and optimization of treatment tactics and preventive measures with an individual approach for each patient.

Key words: children, gene polymorphism, cytokines, *TNFA*, *IL6*, *IL4*, *IL1B*, acute bronchitis.

For citation: Pikuza O.I., Rizvanova F.F., Generalova E.V., Kravtsova O.A. Polymorphism of the genes of pro-and anti-inflammatory cytokines and acute bronchitis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(5): 136–138 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–136–138

В патологии детского возраста доминируют заболевания органов дыхания, среди которых одно из ведущих мест в раннем детстве занимают острые

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Пикуза Ольга Ивановна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета
Ризванова Фарида Фаритовна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета
Генералова Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Кравцова Ольга Александровна — к.б.н., доц. кафедры биохимии и биотехнологии Казанского (Приволжского) федерального университета
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

бронхиты [1]. Несмотря на то что проблема патологии легких у детей, казалось бы, хорошо освещена в литературе и разработаны общенациональные программы по их лечению и профилактике, генетические основы заболеваний бронхолегочной системы остаются малоизученными. В этой связи особо актуальными на сегодняшний день следует считать исследования по выявлению генетических маркеров, ассоциированных с более частым возникновением рецидивов острой патологии легких у детей, так как именно данная возрастная категория является наиболее уязвимой в виду незрелости иммунной системой.

Цель исследования: выявить молекулярно-генетические факторы риска развития острого бронхита

и внебольничной пневмонии у детей на основе анализа полиморфизма генов про- и противовоспалительных интерлейкинов.

Задачи исследования:

1. Анализ ассоциации полиморфизма генов *TNFA* (-308)A/G, *IL6* (-174)C/T, *IL4* (-590)C/T и *IL1b* (+3953) T/C с риском развития воспалительного процесса в бронхах.
2. Анализ ассоциации полиморфизма генов *TNFA* (-308)A/G, *IL6* (-174)C/T, *IL4* (-590)C/T и *IL1b* (+3953) T/C с особенностями воспалительного процесса в бронхах у детей.

Характеристика детей и методы исследования

В ходе работы было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 110 детей в возрасте от 6 до 15 лет с острым бронхитом, которые составили основную группу. В группу контроля вошли 163 условно-здоровых ребенка того же возраста.

Соматическое, лабораторное и инструментальное обследование детей были проведены согласно общепринятым клиническим методам. Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК, полученные из периферической венозной крови детей, и соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки полости рта. Амплификацию полиморфных локусов осуществляли методом SSP-PCR с использованием специфичных праймеров.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета статистических программ «SPSS-13.0». Достоверность различий частот аллелей и генотипов оценивали с использованием 95% доверительного интервала (ДИ) для генерального значения частоты. Силу ассоциации выражали в значениях относительного риска, рассчитанного как отношение шансов (OR), приводя 95% ДИ.

Результаты

Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизмам генов цитокинов у пациентов с острой патологией легких, а также в контрольной группе, представлены в табл. 1. Как видно из приведенных данных, значимые различия были установлены по полиморфизму гена *TNFA*, обладающего провоспалительным свойством. В то же время анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма (-174)C/G гена *IL6* и +3953C/T гена *IL1B* не выявил значимых различий с контролем.

Исследование ассоциации полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов с количественными, патогенетически важными для острого бронхита признаками, проводили с помощью статистического анализа взаимосвязи средних значений клинических признаков у детей с различным генотипом исследуемых генов. Проведен анализ сроков регрессии клинических симптомов острого бронхита у детей в зависимости от полиморфизма генов выбранных цитокинов. У детей с генотипом (+3953)T/T гена *IL1B* регрессия клинических симптомов наступала в среднем через $5,2 \pm 1,01$ дня с момента госпитализации ($p < 0,05$). При полиморфизме (-590)C/T гена *IL4* и -308A/G гена *TNFA* регрессия наступала в среднем через $9,3 \pm 1,5$ и $10,6 \pm 2,21$ дня с момента госпитализации соответственно. Следует отметить, что при генотипе (-174)G/G гена *IL6* клиническая симптоматика острого бронхита у детей сохранялась более длительно и исчезала через $12 \pm 1,22$ дня болезни ($p < 0,05$). Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о влиянии полиморфизма на предрасположенность и динамику клинической симптоматики болезни (табл. 2).

Обсуждение

Согласно данным литературы, фактор некроза опухоли занимает центральное место в «воспалении»

Таблица 1. Результаты анализа ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с острым бронхитом у детей
Table 1. Results of the analysis of the association of polymorphisms of cytokine genes with acute bronchitis in children

Аллель, генотип	Частота		p	Аллель, генотип	Частота		p
	ОБ	К			ОБ	К	
-590C/T IL4				-308G/A TNFA			
C	0,5612	0,6655	0,0248	G	0,425	0,5136	0,219
T	0,4388	0,3345	0,0922	A	0,575	0,4864	
CC	0,2959	0,4324		GG	0,1	0,0636	0,0008
CT	0,5306	0,4662		GA	0,65	0,9	
TT	0,1735	0,1014		AA	0,25	0,0364	
-174C/G IL6				+3953C/T IL1B			
C	0,498	0,5561	0,5897	C	0,5769	0,4908	0,214
G		0,4439	0,4103	T	0,4231	0,5092	
CC		0,3084	0,3397	CC	0,3077	0,2454	0,06
CG	0,8208	0,4953	0,5	CT	0,5385	0,4908	
GG		0,1963	0,1603	TT	0,1538	0,2638	

Примечание. ОБ — группа детей с острым бронхитом; К — контрольная группа.

Таблица 2. Клинические показатели у больных с острым бронхитом с различными генотипами полиморфизма генов цитокинов
Table 2. Clinical parameters in patients with acute bronchitis with different genotypes of polymorphism of cytokine genes

Полиморфизм, генотип	Объем выборки, абс.	Дни кашля		Дни хрипов		Острота заболевания		Эффективность лечения		p
		M	SE	M	SE	M	SE	M	SE	
-590C/T IL4										
CC	28	12,57	0,88	8,75	0,51	11,85	1,22	11,39	0,46	<0,05
CT	49	14,02	0,75	7,68	0,56	9,97	0,87	11,45	0,32	
TT	16	13,75	0,95	9,06	1,07	9,37	1,5	12,68	0,74	
-174C/G IL6										
CC	30	14,56	0,91	8,17	0,60	12,53	1,22	11,86	0,34	<0,05
CG	50	12,91	0,59	8,28	0,55	9,75	0,88	11,87	0,38	
GG	21	12,95	1,23	8,1	0,78	9,8	1,20	11,28	0,54	
-308G/A TNFA										
AA	9	15,37	1,49	7,22	1,06	10,66	2,21	9,8	0,53	<0,05
AG	23	12,82	1,05	7,18	0,77	10,30	1,28	10,8	0,38	
GG	5	11,25	0,75	6	1	9,5	3,96	108	1,08	
+3953C/T IL1B										
CC	12	13,66	1,70	6,427,94	1,01	11,83	1,93	11,83	0,49	<0,05
CT	18	12,88	1,14	4,8	0,72	11	1,48	10,75	0,49	
TT	5	12,22	1,21		1,42	5,2	1,01	10,8	0,37	

Примечание. M – средние выборочные значения; SE – стандартная ошибка; p – значения статистической достоверности.

тельном каскаде» и играет ключевую роль в развитии воспаления и в хронизации воспалительного процесса. В проведенном нами исследовании было показано, что у больных с острым бронхитом повышена частота генотипа *TNFA* (-308)A/A, ассоциированного с острым воспалением и, согласно данным литературы, с тенденцией к хронизации болезни. Таким образом, его можно считать маркером повышенного риска заболевания. Поскольку у больных прослеживалось снижение частоты генотипа (-308)A/G, данный маркер можно отнести к защитным (OR=0,26, 95% ДИ[0,22–0,70]) или расценивать как пониженный риск развития острого бронхита.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Джумагазиев А.А. Применение иммуномодуляторов и метаболитов для профилактики острого бронхита и острой пневмонии у детей. Новая наука: Теоретический и практический взгляд 2016; 117(3): 44–45.

Поступила 15.08.17

Конфликт интересов:

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

Заключение

Проведенное нами исследование позволило установить значимость полиморфных маркеров генов цитокинов (*TNFA* -308A/G, *IL6* -174C/T, *IL4* -590C/T и *IL1B* +3953 T/C), регулирующих их синтез, в риске возникновения и развития основных фенотипических проявлений острых бронхитов у детей и выявить ассоциации клиничко-лабораторных признаков заболевания с полиморфными вариантами исследуемых локусов. С практической точки зрения выявленный факт важен в плане построения стандартов лечения воспалительного поражения бронхов для предупреждения торпидности процесса.

- [Dszumagaziev A.A. The use of immunomodulators and metabolites for the prevention of acute bronchitis and acute pneumonia in children. Novaya nauka: Teoreticheskij i prakticheskij vzglyad 2016; 117(3): 44–45. (in Russ)]

Received on 2017.08.15

Conflict of interest:

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

Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма

Т.Г. Маланичева¹, С.С. Можгина², Е.В. Агафонова^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань;

²Детская республиканская клиническая больница, Казань;

³ФБУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Казань, Россия

Local cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia arising on the background of the reduced resistance of the organism

T.G. Malanicheva¹, S.S. Mozhgina², E.V. Agafonova^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

²Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

³FBUN Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Kazan, Russia

Цель работы — изучить особенности цитокинового профиля и цитологического статуса у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма для совершенствования методов лечения. Обследованы 53 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет. Основную группу составили 30 детей с внебольничной пневмонией, которая протекала на фоне сниженной резистентности организма. Группу сравнения составили 23 ребенка с внебольничной пневмонией, имеющие хорошую резистентность. Местный иммунитет изучали на основе оценки параметров цитокинового статуса (туморнекротический фактор- α , интерлейкин-8, интерферон- γ) и клеточного состава с оценкой деструктивных изменений нейтрофилов в индуцированной мокроте. Выявлено, что в основной группе детей отмечается депрессия выхода нейтрофилов в бронхиальное содержимое и выраженный рост количества нейтрофилов с максимальными признаками деструкции ядра и цитоплазмы на фоне дисбаланса цитокинового статуса, проявляющийся повышением содержания туморнекротического фактора- α и снижением уровня интерлейкина-8, и интерферона- γ . Включение в состав традиционной терапии внебольничной пневмонии у детей, имеющих сниженную резистентность организма, противовоспалительного препарата фенспирида устраняет дисбаланс провоспалительных цитокинов и повышает выход функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, сниженная резистентность, цитокины, лечение, фенспирид.

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В. Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 139–143. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–139–143

Research objective: to study the features of the cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia, proceeding against a background of reduced resistance of the organism for improving treatment methods. 53 children aged 3 to 7 years were examined. The main group consisted of 30 children with community-acquired pneumonia, which ran against a background of reduced resistance of the body. The comparison group consisted of 23 children with community-acquired pneumonia who had good resistance. Local immunity was studied on the basis of evaluation of cytokine status parameters (tumor necrotic factor- α , interleukin-8, and interferon- γ) and cellular composition with an estimate of destructive changes in neutrophils in induced sputum. It was revealed that in the main group of children there is a depression of the neutrophils' release into the bronchial secretion and a marked increase in the number of neutrophils with maximum signs of destruction of the nucleus and cytoplasm against the background of cytokine status imbalance, manifested in an increase in the content of the tumor necrotic factor- α and a decrease in interleukin-8 and interferon- γ . Inclusion in the traditional therapy of community-acquired pneumonia in children who have a reduced resistance, anti-inflammatory drug fenspiride, eliminates the imbalance of proinflammatory cytokines and increases the release of functionally complete neutrophils in the bronchial secret.

Key words: children, community-acquired pneumonia, reduced resistance, cytokines, treatment, fenspiride.

For citation: Malanicheva T.G., Mozhgina S.S., Agafonova E.V. Local cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia arising on the background of the reduced resistance of the organism. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 139–143 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–139–143

В настоящее время внебольничная пневмония у детей представляет собой весьма актуальную проблему педиатрии, что обусловлено ее высокой распростра-

ненностью и большой смертностью от данной патологии [1–3]. Показатель заболеваемости внебольничной пневмонией среди детского населения в Российской

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Маланичева Татьяна Геннадьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Агафонова Елена Валентиновна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских

болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета, зав. клинико-диагностической лабораторией Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии 420015 Казань, ул. Большая Красная, д. 67.

Можгина Светлана Станиславовна — зам. гл. врача по медицинской части Детской республиканской клинической больницы 420110 Казань, ул. Сафиуллина, д. 14

ской Федерации за 2014 г. составил 6,78 на 1000, а у детей до 15 лет — 7,6 на 1000 [4]. Заболеваемость коррелирует с сезонным ростом уровня острых респираторных вирусных инфекций [5]. Особую значимость приобретает внебольничная пневмония в группе детей со сниженной резистентностью организма в связи с тем, что у данных пациентов отмечается крайняя напряженность процессов иммунного ответа, нарушение межклеточной кооперации и недостаточность резервных возможностей организма. В связи с этим развивающиеся внебольничные пневмонии у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями характеризуются особенностями клинической картины и более тяжелым течением [6]. Это обусловлено не только изменениями иммунного реагирования, которые отражают особенности иммунного ответа на инфекцию, но и нарушениями на уровне местной защиты слизистых оболочек респираторного тракта [7, 8].

Исходя из вышеизложенного актуальным является изучение особенностей цитокинового профиля и цитологического статуса у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма для совершенствования методов лечения с учетом выявленных нарушений.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 53 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет с внебольничной пневмонией. Основную группу составили 30 детей с внебольничной пневмонией, которая протекала на фоне сниженной резистентности организма. Резистентность организма оценивали по количеству острых респираторных заболеваний (ОРЗ) за год и индексу резистентности, представляющему собой отношение суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребенка. В основную группу были включены дети дошкольного возраста, болеющие ОРЗ 6 раз и более в год и имевшие индекс резистентности 0,5 и выше. Группу сравнения составили 23 ребенка с внебольничной пневмонией, имевшие хорошую резистентность организма — с индексом резистентности 0,2–0,3 и не относящиеся к группе часто болеющих.

Обследование пациентов проводилось общепринятыми методами: анализ данных анамнеза, оценка объективного статуса и лабораторно-инструментальные исследования. Лабораторные методы включали в себя: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глистов и простейшие, биохимические исследования крови (уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, общего белка и показатели протеинограммы). Инструментальные исследования включали рентгенографию органов грудной клетки, пульсоксиметрию. Этиологическая верификация внебольничной пневмонии у детей проводилась бактериологическим и бактериоскопическим исследованиями индуцированной мокроты в первые сутки госпитализации. По показаниям ре-

бенек консультировался специалистами: отоларингологом и аллергологом.

Специальные методы исследования. Местный иммунитет изучали на основе оценки параметров цитокинового статуса и клеточного состава индуцированной мокроты. Последнюю получали традиционным способом [9]. Цитокиновый статус оценивали по уровню интерлейкина-8 (IL-8), туморнекротизирующего фактора альфа (TNF- α), интерферона-гамма (IFN- γ) в индуцированной мокроте методом иммуноферментного анализа. Использовался набор реагентов «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» фирмы ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск.

Клеточный состав индуцированной мокроты изучали на основе содержания нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток. Проводили оценку деструктивных изменений в клеточных популяциях нейтрофилов с выделением четырех классов деструкции — 0, 1, 2, 3, 4 с учетом состояния цитоплазмы клетки и ядра клетки. При этом за n0 принимали клетки без признаков деструкции цитоплазмы клетки и ядра клетки; n1 — клетки с минимальной деструкцией цитоплазмы и нормальной структурой ядра; n2 — нейтрофилы со значительной деструкцией цитоплазмы и минимальным повреждением ядра; n3 — клетки с полной деструкцией цитоплазмы и значительными признаками деструкции ядра; n4 — нейтрофилы с полной деструкцией и распадом цитоплазмы и ядра [10].

Проводили расчет индекса деструкции клетки (ИДК), среднего показателя деструкции (СПД), индекса цитолиза клетки (ИЦК).

$$\text{ИДК} = \frac{n1+n2+n3+n4}{100};$$

$$\text{СПД} = \frac{1 \cdot n1 + 2 \cdot n2 + 3 \cdot n3 + 4 \cdot n4}{100};$$

$$\text{ИЦК} = \frac{n4}{n0+n1+n2+n3+n4},$$

где 0, 1, 2, 3, 4 — номера классов деструкции, n0, n1, n2, n3, n4 — количество клеток соответствующего класса [10].

С помощью показателей ФАН 1 и ФАН 2 оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов местного иммунитета, где ФАН 1 — процент фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов и ФАН 2 — процент деструктурированных нейтрофилов, в цитоплазме которых сохранялись целые микроорганизмы, что является показателем незавершенности фагоцитоза.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ в математическом пакете Statistica 10. Применяли корреляционный анализ, методы вариационной статистики с расчетом среднего арифметического (M), доверительного интервала (m), проверки гипотезы о равенстве средних по t -критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, цитологический профиль по основным клеточным популяциям существенно отличался от группы сравнения. Так, количество нейтрофилов и альвеолярных макрофагов в основной группе было соответственно в 2,2 и 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения, и составило $20,7 \pm 6,2\%$ против $45,6 \pm 3,9\%$ ($p < 0,001$) и $24,3 \pm 5,6\%$ против $35,9 \pm 3,1\%$, ($p < 0,05$), тогда как содержание эозинофилов, наоборот, повышалось в 2,3 раза ($4,0 \pm 0,5\%$ против $1,6 \pm 0,19\%$; $p < 0,001$), а эпителиальных клеток — в 4 раза ($43,9 \pm 3,5\%$ против $10,6 \pm 1,8\%$; $p < 0,001$). Количество лимфоцитов достоверно не различалось между сравниваемыми группами ($6,9 \pm 0,7\%$ и $6,3 \pm 0,5\%$ соответственно).

Изучение цитоморфологического состава клеток проводили в популяциях нейтрофилов (табл. 1). Так, в основной группе достоверно повышалось количество нейтрофилов со значительными признаками деструкции n3 — в 1,8 раза ($p < 0,001$), n4 — в 8,5 раза ($p < 0,001$). Количество клеток с незначительными признаками деструкции (n1 и n2) не отличалось от группы сравнения. В результате этого в основной группе детей в сопоставлении с группой сравнения отмечено увеличение индекса деструкции клетки в 1,5 раза ($0,6 \pm 0,05\%$ против $0,4 \pm 0,04\%$; $p < 0,05$), среднего показателя деструкции — в 1,6 раза ($1,1 \pm 0,1\%$ против $0,7 \pm 0,06\%$; $p < 0,05$) и индекса цитолиза клетки — в 6,5 раза ($0,2 \pm 0,02\%$ против $0,03 \pm 0,002\%$; $p < 0,001$).

Таким образом, исходя из вышеизложенного, у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, имеет место депрессия выхода нейтрофилов в бронхиальное содержимое, что проявляется нейтропенией на фоне выраженного роста количества нейтрофилов с максимальными признаками деструкции ядра и цитоплазмы.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов в основной группе в отличие от группы сравнения отмечалось снижение процента фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов (ФАН 1) в 1,5 раза, что составило $1,63 \pm 0,014$ против $2,45 \pm 0,012$ ($p < 0,05$).

Тогда как процент деструктурированных нейтрофилов, в цитоплазме которых сохранялись целые микроорганизмы (ФАН 2), наоборот, в основной группе превышал значения группы сравнения — $2,51 \pm 0,013$ против $1,52 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Таким образом, у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, отмечается угнетение функциональной активности нейтрофилов бронхиального секрета на фоне повышения содержания деструктурированных нейтрофилов, что свидетельствует о незавершенном фагоцитозе.

Цитокиновый профиль у детей с внебольничной пневмонией в сравниваемых группах изучался на основе определения уровня провоспалительных цитокинов — IL-8 и TNF- α , IFN- γ , что выявило существенные различия. В основной группе детей в сопоставлении с группой сравнения отмечалось повышение уровня TNF- α в 1,3 раза ($3,5 \pm 0,17$ пг/мл против $2,6 \pm 0,07$ пг/мл; $p < 0,05$). Имело место выраженное снижение количества IL-8 — в 4 раза ($14,2 \pm 5,52$ пг/мл против $56,9 \pm 2,9$ пг/мл; $p < 0,001$). Это, вероятно, связано с тем, что IL-8, как и TNF- α , относится к провоспалительным цитокинам, ведущая роль которых состоит в хемотаксическом активирующем воздействии на нейтрофилы и в усилении миграции фагоцитов в место внедрения чужеродного микроорганизма [11].

Таким образом, снижение содержания IL-8, которое, вероятно, отражает длительную персистенцию инфекционных патогенов при рецидивирующих респираторных заболеваниях, приводит к ограничению выхода функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет и формирует вторичную фагоцитарную дисфункцию. На фоне повышения уровня TNF- α отмечается гиперактивация клеток индуцированной мокроты, деструкция, апоптоз и формирование вторичной дисфункции клеточного типа. При изучении содержания IFN- γ выявлено повышение уровня в группе сравнения ($46,8 \pm 0,03$ пг/мл) и угнетение его синтеза в основной группе ($9,8 \pm 0,03$ пг/мл), $p < 0,05$. Исходя из того, что IFN- γ — важнейший цитокин, регулирующий функции нейтрофилов, можно предположить, что его низкий уровень негативно влияет на регуляцию активности нейтрофилов, способствуя формированию фенотипа нейтрофилов с низким фагоцитарным потенциалом.

Таблица 1. Цитоморфологическая характеристика нейтрофилов индуцированной мокроты у детей с внебольничной пневмонией, в сравниваемых группах

Table 1. Cytomorphological characteristics of neutrophils induced sputum in children with community-acquired pneumonia in the compared groups

Группа детей	Класс деструкции, %				
	n0	n1	n2	n3	n4
Основная (n=30)	$36,6 \pm 3,9^*$	$18,2 \pm 2,7$	$19,6 \pm 2,7$	$10,2 \pm 1,2^{**}$	$9,4 \pm 3,9^{**}$
Сравнения (n=23)	$55,9 \pm 4,7$	$21,9 \pm 3,1$	$15,4 \pm 1,5$	$5,5 \pm 1,3$	$1,1 \pm 0,1$

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Таблица 2. Динамика показателей цитокинового статуса (в пг/мл) у детей с внебольничной пневмонией в сравниваемых группах
Table 2. Dynamics of cytokine status indicators in children with community-acquired pneumonia in the compared groups

Показатель	Специальная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-8	14,2±5,32	24,6±2,42*	14,1±5,22	18,7±3,02
TNF-α	3,4±0,17	1,6±0,02*	3,5±0,18	2,5 ±0,18
IFN-γ	9,8±0,01	22,5 ±0,03	9,7±0,02	22,1 ±0,02

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различия изучаемых показателей после проведенной терапии в сравниваемых группах.

Таблица 3. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) индуцированной мокроты у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от вида терапии
Table 3. Phagocytic activity of neutrophils induced sputum in children with community-acquired pneumonia from depending on the type of therapy

Показатель	Специальная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФАН 1	1,62±0,012	2,86±0,03	1,63±0,013	2,08±0,02
ФАН 2	2,51±0,013	1,21±0,01	2,51±0,013	1,55±0,014

Выявленные нарушения мукозального иммунитета являются показанием для совершенствования терапии внебольничной пневмонии у детей со сниженной резистентностью организма и для включения в комплекс лечения препарата с противовоспалительным действием, оказывающим эффект на уровне верхних и нижних дыхательных путей — фенспирида.

Для этого 30 детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне низкой резистентности организма, были разделены на две группы. В специальную группу вошли 16 детей, получающие в составе традиционного лечения (антибактериальные препараты, муколитические средства, жаропонижающие средства по показаниям, массаж грудной клетки) противовоспалительный препарат фенспирид в дозе 4 мг на 1 кг массы тела в течение 7 дней. Критерии включения: возраст от 3 до 7 лет, наличие внебольничной пневмонии, протекающей на фоне сниженной резистентности организма; отсутствие в течение последних 3 мес противовоспалительной терапии (ингаляционные кортикостероиды, кромоны, антилейкотриеновые препараты, фенспирид); подписание добровольного информированного согласия. Критерии исключения: несоответствие возраста, наличие внебольничной пневмонии, протекающей на фоне хорошей резистентности организма, применение в течение последних 3 мес противовоспалительной терапии (ингаляционные кортикостероиды, кромоны, антилейкотриеновые препараты, фенспирид); обострение хронической воспалительной патологии других органов и систем.

В контрольную группу отнесены 14 детей, получающие только традиционную терапию внебольничной пневмонии, которая в сравниваемых группах не различалась.

Результат лечения оценивали по динамике выраженности клинических симптомов (выраженность интоксикации, длительность лихорадки, сроки исчезно-

вения кашля и хрипов в легких), а также по динамике показателей локального цитокинового профиля и цитологического статуса индуцированной мокроты.

У детей со сниженной резистентностью организма на фоне терапии внебольничной пневмонии с включением в комплекс лечения фенспирида отмечена более выраженная положительная динамика клинических симптомов по сравнению с традиционной терапией. Так, в специальной группе детей в сопоставлении с контрольной группой имело место уменьшение длительности лихорадочного периода в 1,3 раза (с $8,3 \pm 0,4$ до $6,2 \pm 0,3$ дня; $p < 0,05$). более быстрое исчезновение кашля и хрипов в легких — в 1,4 раза (с $15,2 \pm 0,2$ до $10,6 \pm 0,3$ дня; $p < 0,05$). По другим клиническим показателям достоверных различий в указанных группах не выявлено.

Как представлено в табл. 2, после проведенной терапии внебольничной пневмонии у детей специальной группы по сравнению с контрольной в бронхиальном секрете отмечалось достоверное повышение содержания IL-8 — в 1,7 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$) и снижение уровня TNF-α — в 2,1 и 1,4 раза ($p < 0,05$), тогда как количество IFN-γ в сравниваемых группах достоверно не различалось. На фоне нормализации цитокинового статуса отмечалось повышение выхода функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет (табл. 3), что подтверждается повышением ФАН 1 — в 1,8 раза у детей специальной группы и в 1,3 раза — в контрольной группе ($p < 0,05$) и снижением ФАН 2 — соответственно в 2 и 1,6 раза ($p < 0,05$).

Заключение

У детей дошкольного возраста, больных внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, отмечается изменение локального цитологического профиля и цитокинового статуса в бронхиальном секрете. Это проявляется ней-

тропением с увеличением количества функционально неполноценных нейтрофилов, а также повышением содержания TNF- α и снижением уровня IL-8 и IFN- γ .

Включение в состав комплексной традиционной терапии внебольничной пневмонии у детей, имеющих сниженную резистентность организма, проти-

воспалительного препарата фенспирида в суточной дозе 4 мг/кг в течение 7 дней устраняет дисбаланс провоспалительных цитокинов и повышает выход функционально полноценных нейтрофилов в бронхиальный секрет, что поддерживает адаптационные ресурсы мукозального иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лютин Е.И., Манеров Ф.К. Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии у детей и подростков, проживающих в Кузбассе. Педиатрия 2015; 94 (2): 203–206. [Lutina E.I., Manerov F.K. Morbidity and mortality from community-acquired pneumonia in children and adolescents living in Kuzbass. *Pediatr* 2015; 94(2): 203–206. (in Russ)]
2. Nair H., Simões E.A., Rudan I., Gessner B.D., Azziz-Baumgartner E., Zhang J.S. et al. Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admission for severe acute lower respiratory infection in young children 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2013; 381 (9883): 138013–138090. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1.
3. Paediatric Respiratory Medicine. ERS. E. Eber, F. Midulla (eds). 1st Edition. Handbook: Pediatric Respiratory Medicine, 2013; 719.
4. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М: Оригинал-макет 2015; 64. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. Moscow: Оригинал-макет 2015; 64. (in Russ)]
5. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. Доктор. Ру 2015; 13 (114): 28–30. [Geppe N.A., Malachov A.B., Dronov I.A., Habibullina E.A. Community-acquired pneumonia in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. *Doctor. RU* 2015; 13 (114): 28–30. (in Russ)]
6. Матейко Г.Б., Пылюк И.И. Особенности клиники и факторы риска развития пневмонии у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015; 8: 55–58. [Mateiko G.B., Pylyuk I.I. Features of the clinic and risk factors for the development of pneumonia in children often with acute respiratory diseases. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij* 2015; 8: 55–58. (in Russ)]
7. Галимова Л.Ф., Пикуза О.И., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Особенности цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными возбудителями. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2017; 2: 56–64. [Galimova L.F., Pikuza O.I., Zakirova A.M., Suleymanova Z.Ja. Features of the cytokine profile in community-acquired pneumonia in children, caused by atypical pathogens. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov* 2017; 8: 55–64. (in Russ)]
8. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний. Практическая медицина 2016; 7 (99): 68–73. (Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. Features of mucosal immunity in preschool children with community-acquired pneumonia, occurring against a background of recurrent respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 7 (99): 68–73. (in Russ)]
9. Куличков В.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Жаков Я.И. Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. №2008116364; 24.04.2008; опубл. 20.08.2009; Бюл. № 23: 10. [Kulichkov V.N., Mizernitsky Yu.L., Rybakova O.G., Minina E.E., Zhakov Ya.I. Method for producing induced sputum in children to assess the extent and nature of inflammation of the bronchial mucosa. №2008116364; 24.04.2008. Published 20.08.2009; *Bulletin* № 23: 10. (in Russ)]
10. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Издательство Томского университета 1993; 276. [Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta 1993; 276. (in Russ)]
11. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант» 2008; 552. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg: ООО «Izdatel'stvo Foliant» 2008; 552. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Осложненная внебольничная пневмония у ребенка, вызванная полирезистентным *Streptococcus pneumoniae*: особенности течения, анализ ошибок

Р.Н. Мамлеев

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань; ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республика Татарстан, Казань, Россия

Complicated community-acquired pneumonia in a child caused by multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: features of disease course, error analysis

R.N. Mamleev

Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Осложненное течение пневмоний при неправильно подобранной стартовой антибиотикотерапии встречается с досадным постоянством. По данным ВОЗ, пневмония является причиной смертности 15% детей до 5 лет во всем мире. В последнее время участились летальные исходы и в развитых странах с высоким уровнем медицины. Ошибки в антибактериальной терапии пневмонии на амбулаторном этапе продолжают оставаться серьезной проблемой. Нами представлено клиническое наблюдение осложненной внебольничной пневмонии, вызванной полирезистентным *Streptococcus pneumoniae*. Отмечены клинические особенности течения, проведен анализ ошибок в стартовой терапии.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, полирезистентный *Streptococcus pneumoniae*, антибиотикотерапия.

Для цитирования: Мамлеев Р.Н. Осложненная внебольничная пневмония у ребенка, вызванная полирезистентным *Streptococcus pneumoniae*: особенности течения, анализ ошибок. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 144–148. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-144-148

A complicated course of pneumonia with improperly selected initial antibiotic therapy occurs with unsuccessful constancy. According to World Health Organization, pneumonia is cause of death of 15% children under the age of 5 years around the world. In recent years, deaths have also increased in developed countries with a high level of medicine. Errors in antibiotic therapy of pneumonia in the outpatient treatment stage are still a serious problem. We present a clinical observation of complicated community-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clinical features of the course are marked, errors in initial treatment are analyzed.

Key words: children, community-acquired pneumonia, multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, antibiotic therapy.

For citation: Mamleev R.N. Complicated community-acquired pneumonia in a child caused by multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: features of disease course, error analysis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 144–148 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-144-148

Несмотря на успехи современной антибиотикотерапии, приходится констатировать: осложненное течение пневмоний при неправильно подобранном стартовом антибактериальном препарате встречается с досадным постоянством. По данным ВОЗ, пневмония является причиной смертности 15% детей до 5 лет во всем мире; 920 136 детей до 5 лет умерли от пневмонии в 2015 г. [1]. В последнее время участились летальные исходы и в развитых странах с высоким уровнем медицины [2]. Несмотря на то что возбудители внебольничных пневмоний хорошо известны, чувствительность их к антибиотикам предсказуема [3] и режимы эмпирической терапии разработаны [4], ошибки в антибактериальной терапии на амбулаторном этапе продолжают оставаться серьезной проблемой.

Нами представлено клиническое наблюдение осложненной внебольничной пневмонии у ребенка Ш.,

1 года 9 мес. Заболел остро (повышение температуры до 39,6°C) 6.01.17 г.; в течение первых суток болезни «Скорой помощью» доставлен в городскую детскую больницу. При госпитализации на рентгенограмме органов грудной клетки от 9.01.17 г. (см. рисунок А) отмечено диффузное усиление сосудистого рисунка. В общем анализе крови от 8.01.17 г.: л. — $7,4 \cdot 10^3$ /мкл, нв. — 96 г/л, эр. — $3,8 \cdot 10^6$ /мкл, лейкоцитарная формула: п. — 1%, с. — 35%, э. — 1%, мон. — 5%, лимф. — 58%. Получил лечение: интерферон (ректальные свечи), деконгестанты, амикацин (внутримышечно) и кларитромицин (per os).

Уже 12.01.17 г. отмечена тенденция к лейкопении, относительный нейтрофилез, анэозинофилия. 14.01.17 г. на рентгенограмме органов грудной клетки (рисунок Б) — появление инфильтративных изменений в правом легком и паракостального выпота справа. В связи с ухудшением состояния с диагнозом «правосторонняя пневмония, острая, осложненная правосторонним плевритом. ОРВИ (острый ринофарингит). Железodefицитная анемия легкой степени. Лекарственная аллергия на цефтриаксон» пациент переведен в реанимационное отделение Детской республиканской больницы.

© Мамлеев Р.Н., 2017

Адрес для корреспонденции: Мамлеев Раушан Нурович — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы 420011 г. Казань, Оренбургский тракт, д.140

На момент поступления 14.01.17 г. состояние расценено как тяжелое за счет интоксикации и нарастающей дыхательной недостаточности. Физикальное обследование выявило картину плевропневмонии. В общем анализе крови от 14.01.17 нарастала лейкопения ($2,4 \times 10^3$ /мкл), относительный нейтрофилез, появился палочкоядерный «сдвиг» (7%), тромбоцитопения (77×10^3 /мкл). В биохимическом анализе отмечено повышение маркеров бактериального воспаления — уровня прокальцитонина (7,81 нг/мл), С-реактивного белка (5,88 мг/дл), также настораживало снижение уровня белка (43,5 г/л) и увеличение уровня аспаратаминотрансминазы (АСТ 114 Е/л) при нормальном уровне аланинаминотрансминазы — АЛТ (коэффициент де Ритиса — 7,3). Ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей выявило выпот (справа не менее 120 см³, слева — 9 см³). Проведена лечебно-диагностическая плевральная пункция: из правой плевральной полости удалено 210 мл желтоватой опалесцирующей жидкости с хлопьями фибрина.

Учитывая тяжесть состояния и предполагая грамположительную кокковую флору в качестве этиологического агента, был назначен линезолид. Комплекс терапии включал также иммуноглобулин, фамотидин, метоклопрамид, фенотерол/ипратропия бромид в ингаляциях; анестезиологическое пособие — кетамин, трамadol; кислородотерапия; инфузионная терапия; инотропная поддержка дофамином. 15.01.17 по данным рентгенограммы органов грудной клетки (см. рисунок В) и УЗИ плевральной полости было констатировано появление плеврального выпота слева, в связи с чем 16.01.17 под анестезией лидокаином была проведена левосторонняя плевральная пункция (удалено 130 мл) и последующее дренирование плевральной полости (ингаляционная анестезия севофораном), добыто еще 60 мл гнойной жидкости, выполнено бактериологическое обследование выпота.

Таким образом, пневмония приобрела «билатеральный» характер. Пастозность конечностей и некоторое снижение диуреза, потребовавшее стимуляции фуросемидом, расценено как следствие гипопротеинемии. Несмотря на это, в целом признаки дыхательной недостаточности не нарастали, состояние пациента стабилизировалось, 17.01.17 осуществлен перевод в гнойное (торакальное) отделение. На 2-е сутки антибиотикотерапии проведена замена линезолида на меропенем, к терапии подключены амброксол и полимальтозный комплекс железа *регос*, продолжена инфузионная терапия (растворы глюкозы, калия хлорида, магния сульфата, натрия хлорида), иммуноглобулин человеческого нормальный внутримышечно №2, «щелочные» ингаляции и УВЧ на грудную клетку.

На 3-й госпитализации были готовы результаты бактериологического обследования: в посеве плеврального выпота от 15.01.17 выделен *Streptococcus*

pneumoniae, чувствительный к левофлоксацину и амоксициллину/клавуланату, резистентный к клиндамицину, азитромицину, пенициллину и оксациллину; возбудитель расценен как полирезистентный (устойчивость к 3 или более классам антибиотиков). Мазок из зева от 15.01.17: выделена *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивая к цефтазидиму и чувствительная к меропенему, имипенему, ципрофлоксацину, амикацину, цефоперазону/сульбактаму. Чуть позже (18.01.17) в мазке из носа также высеялась *Pseudomonas aeruginosa* с аналогичными характеристиками.

С учетом выделения пневмококка как возбудителя 18.01.17 проведена ревизия антибактериальной терапии: меропенем усилен ванкомицином. Проведена инфузия альбумина. В связи с отсутствием должного эффекта и в соответствии с данными антибиотикограммы 23.01.17 меропенем заменен на амоксициллин/клавуланат. 24.01.17 состояние ухудшилось: температурная «свечка», усугубление рентгенологической картины в правой плевральной полости. Ухудшилась также гематологическая картина: увеличение СОЭ (45 мм/ч), рост лейкоцитоза (27×10^3 /мкл), снижение показателей «красной крови» (эр. — $2,94 \times 10^6$ /мкл, нв — 73 г/л), в лейкоформуле — рост нейтрофилеза, нарастание палочкоядерного сдвига, анэозинофилия, тромбоцитоз (575×10^3 /мкл). Уровень С-реактивного белка повысился до 15 мг/дл. Проведено дренирование плевральной полости справа, переливание эритроцитной массы, увеличены дозы ванкомицина и амоксициллин/клавуланата.

29.01.17 консилиум констатировал: «Несмотря на то, что пациент получает ванкомицин и амоксициллин/клавуланат, не удается взять под контроль очаг инфекции». На консилиуме проведена ревизия антибиотикотерапии; было сделано два важных вывода: 1) первоначальная положительная динамика отмечалась именно на введение линезолида; 2) преждевременная его отмена и замена на меропенем привела ко «второй волне» заболевания и в конечном счете к необходимости возобновления курса линезолида. Ванкомицин был заменен линезолидом, в ближайшие дни отмечена положительная динамика. Присоединение рвоты, учащение стула было расценено как реакция на амоксициллин/клавуланат, в связи с чем препарат был отменен, назначен пробиотик.

В мазке из зева от 7.02.17 продолжал выделяться *Pseudomonas aeruginosa* (умеренный рост) с прежними микробиологическими характеристиками, а также наблюдался массивный рост *Klebsiella pneumoniae* и *Candida albicans*. Высев грамотрицательных микробов из верхних дыхательных путей был расценен как контаминация внутрибольничной флорой, однако высев грибов в условиях «предлеченности» антибиотиками и иммунокомпрометации пациента потребовал назначения курса флюконазола, несмотря на отсутствие высева *Candida* из стерильных в норме локусов.

Учитывая устойчивое клиническое улучшение, после двух недельного курса линезолида проведена деэскалация — переход на ампициллин/сульбактам. На этом фоне отмечалась интеркуррентная вирусная (предположительно, ротавирусная) кишечная инфекция с угрозой эксикоза, что потребовало усиления оральной регидратации и инфузионной терапии.

По рентгенограмме органов грудной клетки от 4.03.17 г. (см. рисунок Г) можно было судить о значительном улучшении, однако в правой плевральной полости изменения сохранялись. В гемограмме от 5.03.17: л. — $8,87 \times 10^3$ /мкл, эр. — $4,41 \times 10^6$ /мкл, нв. — 114 г/л, тромб. — 411×10^3 /мкл, лейкоформула: п. нейтрофилы — 1%, с. — 27%, э. — 4%, мон. — 6%, лимф. — 62%. В целом отмечалось клиническое улучшение: купировалась лихорадка, нормализовались гематологические показатели (снижение лейкоцитоза, нейтрофилеза, увеличение количества эритроцитов и тромбоцитов, исчезновение палочкоядерного сдвига, появление эозинофилов) и уровень С-реак-

тивного белка (0,89 мг/дл). В связи с тем что морфологические и рентгенологические изменения в нижних дыхательных путях могут сохраняться достаточно длительное время после бактериологической эрадикации и в связи с угрозой инфицирования госпитальными штаммами (в мазке из зева по-прежнему отмечался умеренный рост синегнойной палочки) и трансформации пневмонии в нозокомиальную, принято решение о выписке ребенка под наблюдение участкового педиатра. Последующие контрольные визиты (через 1 и 2 мес) с подробным физикальным обследованием и рентгенологическим контролем подтвердили правильность принятого решения.

Обсуждение и заключение

Ретроспективно оценивая приведенное клиническое наблюдение, необходимо обсудить ряд аспектов:

1. Первой ошибкой, запустившей каскад «респираторной катастрофы», стал неправильный выбор препарата для стартовой антибиотикотерапии.

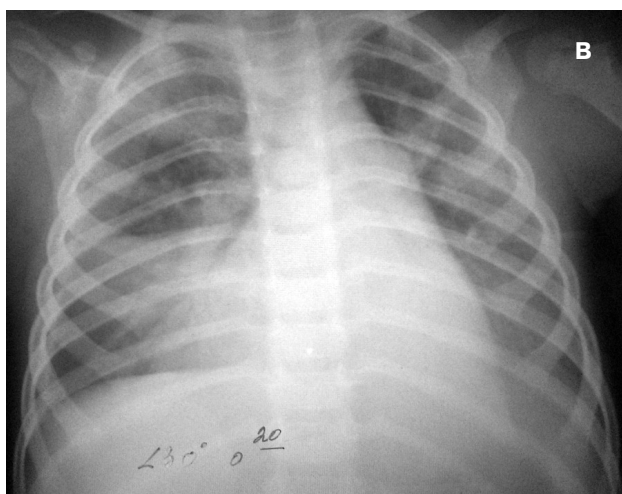
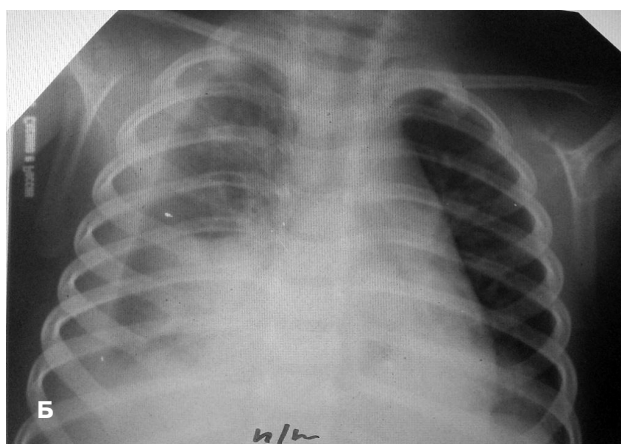
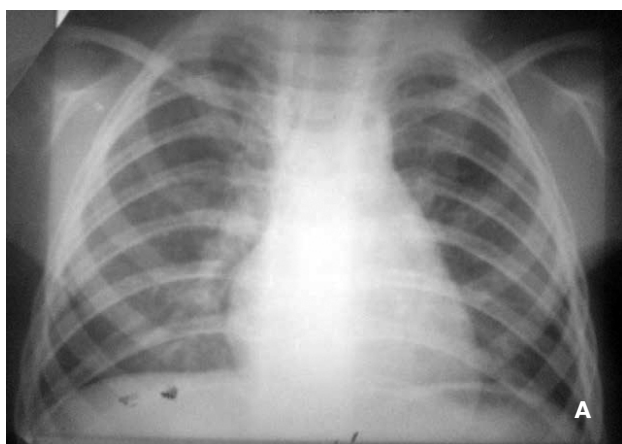


Рисунок. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Ш.

А — от 9.01.17 г.;
Б — от 14.01.17 г.;
В — от 15.01.17 г.;
Г — от 04.03.17 г.

Объяснения в тексте (собственные данные).

Figure. Chest X-ray of the child Sh.

А — 9.01.17 г.;
Б — 14.01.17;
В — 15.01.17;
Г — 04.03.17.

Explanations are in the text (own data).

Большую роль в этом сыграло наличие аллергической реакции на цефтриаксон в анамнезе. Очевидно, врач расценил ее как «аллергию на все β-лактамы» и не стал назначать амоксициллин, являющийся «золотым стандартом» для лечения внебольничной пневмонии на этапе неосложненного течения [3]. Тем не менее перекрестная аллергическая реакция на пенициллины при известной аллергии на цефалоспорины (и наоборот) возможна примерно в 10% назначений [5] и при неанафилактической реакции на цефтриаксон амоксициллин остается стартовым препаратом.

2. Сознательно сузив спектр возможных антибиотиков, находясь в плену концепции «аллергии на все β-лактамы», врач остановил свой выбор на не-β-лактамных препаратах: амикацине и кларитромицине. Для эмпирической терапии внебольничной респираторной инфекции в выборе стартового препарата важным моментом является предположение о наиболее вероятном в данной клинической ситуации патогене: таковым является *Streptococcus pneumoniae*. Во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости пневмококков к макролидам, особенно к кларитромицину [6], что и подтвердилось последующей антибиотикограммой у пациента. Однако гораздо более серьезной ошибкой стало назначение амикацина: пневмококк, как наиболее «актуальный» внебольничный респираторный патоген, имеет природную устойчивость к аминогликозидам! Аминогликозиды (и прежде всего гентамицин) сыграли переломную роль в разгаре «стафилококковой чумы» в 70–80-х годах 20-го столетия, чем и заслужили репутацию «сильных антибиотиков» [7], но в настоящее время следует признать как аксиому — эта группа антибиотиков не должна назначаться в качестве «старта» при внебольничной этиологии пневмонии! В нашей ситуации неадекватная стартовая терапия означала отсутствие контроля над очагом инфекции, результатом чего и стало осложненное течение легочной инфекции.

3. Следует более критично оценивать преморбидное состояние в дебюте пневмонии. Если учесть высокую лихорадку уже в 1-й день болезни, изолированный подъем уровня АСТ, синдром миелодепрессии, необъяснимый проводимой фармакотерапией, можно было с высокой вероятностью предположить пандемический грипп А/Н1N1, что у непривитого от гриппа пациента, как правило, предвещает осложненный «сценарий» течения пневмонии. Возможно, рано начатое лечение осельтамивиром могло бы предотвратить бактериальную суперинфекцию [8].

4. Первый курс линезолида (с учетом положительной динамики) следовало пролонгировать до получения результатов бактериологического исследования с последующей ревизией антибиотикотерапии. Преждевременная его отмена и переход на другой препарат вызвали потерю контроля над очагом инфекции.

5. Контаминация верхних дыхательных путей нозокомиальной флорой (синегнойная палочка, клебсиелла) оставалась для нас «дамокловым мечом» на протяжении всей госпитализации. Угроза внутрибольничного заражения грамотрицательной флорой и трансформации пневмонии в нозокомиальную диктует более жесткую политику инфекционного контроля в стационаре.

6. Значение пневмококка в развитии респираторных инфекций трудно переоценить, несмотря на первоначальное впечатление о снижении его этиологической значимости и недооценку его адаптационных и эволюционных возможностей [2]. Проблема пенициллинрезистентности в РФ не является столь актуальной, как в западных странах, однако имеются прогностически неблагоприятные тенденции роста резистентности [6], особенно в Москве и Санкт-Петербурге. Высев «пенициллинрезистентных» или «полирезистентных» *Streptococcus pneumoniae* следует признать тревожным «симптомом»: наше здравоохранение не готово к подобному сценарию течения респираторных бактериальных инфекций, как было не готово здравоохранение западных стран к эпидемии «испанского клона» *Streptococcus pneumoniae* (в Европе и США). Известно, что *Streptococcus pneumoniae* (как и все стрептококки) не образует β-лактамаз: резистентность к β-лактамам обусловлена модификацией пенициллинсвязывающего белка у мутантных штаммов. Распространенность пенициллинрезистентных штаммов вариабельна, но имеет тенденцию к росту: в США количество штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину, составляет 21,2%, в Японии — 44,5%, в Испании — 22,9%, в России — не более 11% [6]. Проблемой становится также растущая устойчивость к другим антибактериальным препаратам — полирезистентность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) достигает 14,5%. Однако если высокая резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу (27 и 40% штаммов соответственно) не является «барометром», то уже упоминавшаяся тенденция роста устойчивости пневмококков к макролидам (в России выделяется 7,3% штаммов пневмококков, нечувствительных к азитромицину и кларитромицину) не может не настораживать: являясь препаратами выбора при аллергии к β-лактамам, они могут стать неэффективными «стартовыми» антибиотиками! В нашем наблюдении антибиотикограмма продемонстрировала еще один неблагоприятный тренд: резистентность пневмококка к клиндамицину и азитромицину означает так называемый MLSB-фенотип резистентности, обусловленный метилированием участка связывания 50S субъединицы рибосомы (ферменты метилазы, кодируются *erm*-генами); такие штаммы устойчивы ко всем макролидам (в том числе к 16-членным) и линкозамидам. До последнего времени не выявлено резистентности к левофлоксацину, ванкомицину и линезолиду [6], но, в отличие от США,

в России «детский возраст» служит противопоказанием к назначению левофлоксацина, а ванкомицин — препарат с «неудобной фармакокинетикой», и одним из его существенных недостатков является плохое проникновение в ткани и создание низких (по сравнению с плазмменными), нередко субоптимальных, концентраций в воспаленных органах. Линезолид является препаратом предпочтения при осложненном течении пневмоний, вызванных грамположительными

кокками (в том числе метициллинрезистентными стафилококками, стафилококками с промежуточной резистентностью к ванкомицину, пенициллинрезистентными пневмококками), поскольку хорошо проникает в легочную паренхиму и плевральные полости, создает в них бактерицидные концентрации, предотвращает прогрессирование пневмонического процесса и легочные осложнения, обеспечивает более быструю эрадикацию возбудителя [9].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пневмония. Информационный бюллетень. ВОЗ, 2016; ноябрь: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (ссылка активна на 31.07.2017). [Pneumonia. News bulletin. WHO, 2016; November: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (the link is active on 31.07.2017). (in Russ)]
2. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. МАКМАХ 2010; 128. [Kozlov R.S. Pneumococci: lessons from the past — a view into the future. IACMAC 2010; 128. (in Russ)]
3. Интервью с д.м.н., заслуженным деятелем науки РФ Таточенко В.К. Вестник практического врача 2013; 1 (3): 2–5. [An interview with the M.D., Honored Scientist of the Russian Federation Tatokhenko V.K. Vestnik prakticheskogo vracha 2013; 1 (3): 2–5. (in Russ)]
4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М: Издательство Престо 2014; 121. [Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Russian practical recommendations. S.V. Yakovlev, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skij, T.V. Spichak (eds). M: Presto 2014; 121. (in Russ)]
5. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Fourth Edition, Sanford Guide, USA 2010; 89.
6. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. и Группа исследователей проекта «ПеГАС». Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2010; 12 (4): 329–341. [Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. and the PEGAS Project Researchers Group. Dynamics of resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics in Russia for the period 1999–2009. (Results of a multicenter prospective study of Pegasus). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya 2010; 12 (4): 329–341. (in Russ)]
7. Галкина М.В., Могучий А.М., Токвель Т.Д. Роль патогенного стафилококка при вирусных респираторных заболеваниях у детей. Педиатрия 1980; 9: 20–22. [Galkina M.V., Moguchii A.M., Tokvel T.D. The role of pathogenic staphylococcus in children with respiratory diseases in children. Pediatriya 1980; 9: 20–22. (in Russ)]
8. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf (the link is active on 31.07.2017).
9. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М: Оригинал-макет 2015; 64. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. Moscow: Original-layout 2015; 64. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Эхокардиографические параметры сердца при хронической болезни почек у детей и подростков

Т.П. Макарова, Ю.С. Мельникова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

Echocardiographic parameters of the heart with chronic kidney disease in children and adolescents

T.P. Makarova, Yu.S. Melnikova

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

Хроническая болезнь почек у детей составляет 1/3 часть среди нефрологической патологии, при этом уровень ее заболеваемости ежегодно увеличивается. Хроническая болезнь почек является существенным фактором, влияющим на развитие кардиоваскулярных событий. Цель работы: изучить структурно-морфологические параметры сердечной мышцы при хронической болезни почек у детей и подростков в зависимости от стадии болезни по данным эхокардиографического исследования. Обследованы 83 пациента с различными стадиями хронической болезни почек. Выявлены статистически значимые различия большинства эхокардиографических параметров в зависимости от стадии болезни. Исследование структурно-морфологических параметров сердца с помощью эхокардиографии позволяет выявить изменения в сердечной мышце у пациентов уже на 1-й стадии развития хронической болезни почек. Существенное увеличение объемов полостей сердца, толщины стенок и массы миокарда левого желудочка выявлено у пациентов при терминальной стадии болезни.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, масса миокарда левого желудочка.

Для цитирования: Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эхокардиографические параметры сердца при хронической болезни почек у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 149–152. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-149-152

Chronic kidney disease (CKD) in children is 1/3 of the nephrologic pathology, with the level of its morbidity increasing. CKD is an important factor affecting the development of cardiovascular events.

Research objective was to study the structural and morphological parameters of the cardiac muscle in chronic kidney disease in children and adolescents, depending on the stage of CKD, according to the echocardiographic study.

83 patients with different stages of CKD were examined. There were statistically significant differences in the majority of echocardiography indicators depending on the stage of CKD. The study of structural and morphological parameters of the heart with the help of echocardiography makes it possible to detect changes in the cardiac muscle in patients already at the first stage of CKD. A significant increase in the volume of the heart cavities, the thickness of the walls and left ventricular myocardial mass in patients was detected in the terminal stage of CKD.

Key words: children, chronic kidney disease, left ventricular myocardial mass.

For citation: Makarova T.P., Melnikova Yu.S. Echocardiographic parameters of the heart with chronic kidney disease in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 149–152 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-149-152

Хроническая болезнь почек у детей составляет 1/3 часть среди нефрологической патологии, при этом уровень ее заболеваемости ежегодно увеличивается [1]. Хроническая болезнь почек является существенным фактором, влияющим на развитие кардиоваскулярных событий. Снижение функции почек необходимо рассматривать в качестве причины ускоренного появления изменений сердечно-сосудистой системы, что объясняется метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют почечной дисфункции и обеспечивают формирование нетрадиционных факторов риска,

таких как альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия [1, 2].

Взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. Понимание взаимообусловленности патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двусторонненность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания позволяют представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум [1, 2].

В 2005 г. А.В. Смирновым и соавт. была сформулирована новая патогенетическая концепция «кардиоренального континуума», осветившая имеющиеся особенности взаимосвязей и взаимовлияний болезней почек и сердца [3]. Данный термин с 2008 г. прочно вошел в российскую нефрологию и кардиологию. Хроническая болезнь почек является самостоятельным фактором риска, усугубляющим процессы

© Макарова Т.П., Мельникова Ю.С., 2017

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, ведущих от факторов риска к основным заболеваниям (артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда, сердечная недостаточность) [3, 4]. Одним из главных движущих механизмов гипертрофии миокарда левого желудочка является нейрогуморальный дисбаланс, который проявляется в избыточной активности симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой, эндотелиновой и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование сердца, сосудов, почек [4].

В настоящее время работы, посвященные изучению структурно-морфофункциональных показателей сердца у детей с хронической болезнью почек в зависимости от стадии, немногочисленны, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучить структурно-морфологические параметры сердечной мышцы при хронической болезни почек у детей и подростков в зависимости от стадии заболевания по данным эхокардиографического исследования.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 83 пациента с различными стадиями хронической болезни почек. Стадию болезни определяли на основании расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая рассчитывалась по формуле Шварца (скорость клубочковой фильтрации = $\text{рост (см)} / \text{креатинин плазмы (ммоль/л)} \times \text{коэффициент}$, равный 48,4 у девочек и мальчиков до 13 лет и 61,6 – у мальчиков старше 13 лет). Средний возраст детей – $12,07 \pm 0,48$ года. Контрольную группу составили 20 условно здоровых детей и подростков, по возрасту и полу идентичных основной группе.

Всем детям выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). При проведении ЭхоКГ анализировались показатели: масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, относительная толщина стенок левого желудочка. Вычисление массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в граммах проводилось по формуле [5, 6]: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$, где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, см; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определялся следующим образом [5, 7]:

$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{Н}^{2,7}$, $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{S}$, где Н – рост, м; S – площадь поверхности тела, м².

Хорошо известно, что размеры сердца связаны с размерами тела, поэтому для определения гипертрофии миокарда левого желудочка более правильно

использовать индексированные показатели [5]. Наиболее распространенным показателем, характеризующим наличие гипертрофии миокарда левого желудочка, является индекс массы миокарда левого желудочка, индексированный по площади поверхности тела. Этот показатель более целесообразно использовать у лиц старше 18 лет, для них существуют строгие нормативы – индекс миокарда левого желудочка больший или равный 125 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин [5]. Для детей и подростков отсутствуют четкие критерии гипертрофии миокарда левого желудочка. Поэтому с целью минимизировать влияние пола, возраста и ожирения у лиц моложе 18 лет для определения гипертрофии миокарда левого желудочка используют индекс массы миокарда левого желудочка, индексированный по росту, возведенному в степень 2,7. Гипертрофия миокарда левого желудочка диагностируется в случае, если средний уровень индекса массы миокарда левого желудочка равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения этого индекса в популяции для соответствующего возраста и пола [8].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel. Анализ статистики проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 20 версии и Microsoft Office Excel 2010.

При анализе количественных показателей, полученные нами данные, исходя из принадлежности к определенной группе пациентов, объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), средних квадратических отклонений (σ) и средних ошибок средней арифметической (m) по стандартным формулам. При сравнении средних величин при условии нормально распределенных совокупностей рассчитывался t -критерий Стьюдента. Различия между показателями считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Участвующие в исследовании пациенты были разделены на три группы в зависимости от стадии хронической болезни почек: 1-ю группу составили 53 пациента с 1-й стадией болезни, 2-ю группу – 20 пациентов с хронической болезнью почек 3-й стадии, 3-ю группу – 10 человек с хронической болезнью почек 5-й стадии. Причинами развития хронической болезни почек в основном явились хронические гломерулонефриты и врожденные заболевания почек и мочевыводящей системы, осложненные пиелонефритом. Во всех исследуемых группах большую долю составляли мальчики – от 55,0 % в 3-й группе до 64,2% в 1-й. Различия сравниваемых групп по половой структуре,

Таблица 1. Результаты сравнения показателей ЭхоКГ в зависимости от стадии хронической болезни почек
Table 1. Results of comparison of echocardiography parameters depending on the stage of chronic kidney disease

Показатель	Стадия болезни			p
	1	3	5	
Диаметр АК, см	2,01±0,34	1,94±0,62	1,86±0,22	0,467
Размеры ЛП, см	2,59±0,3	2,46±0,41	3,37±0,77	<0,001*
КДР, см	4,44±0,49	4,27±0,62	4,85±0,57	0,005*
КСР, см	2,74±0,36	2,69±0,41	3,16±0,47	0,001*
ФВ, %	68,24±4,46	65,9±4,22	65,0±5,68	0,07
Размеры ПЖ, см	1,72±0,53	1,45±0,5	1,9±0,47	0,021*
МЖП, см	0,69±0,11	0,71±0,17	1,01±0,17	<0,001*
ТЗСЛЖ, см	0,68±0,12	0,74±0,15	0,94±0,15	<0,001*

Примечание. * – Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$). АК – аортальный клапан; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ФВ – фракция выброса; ПЖ – правый желудочек; МЖП – межпредсердная перегородка; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка.

оцененные с помощью критерия χ^2 Пирсона, были статистически незначимы ($p=0,767$). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 11,26±3,8 года, во 2-й – 12,7±3,79 года, в 3-й – 12,4±4,06 года. Различия групп по возрасту, оцененные с помощью однофакторного дисперсионного анализа, были статистически незначимыми ($p=0,278$).

Всем пациентам была проведена ЭхоКГ сердца (табл. 1). С помощью однофакторного дисперсионного анализа были выявлены статистически значимые различия большинства показателей ЭхоКГ в зависимости от стадии хронической болезни почек.

Размеры левого предсердия были существенно больше в 3-й группе (3,37±0,77 см) по сравнению с 1-й (2,59±0,3 см) и 2-й группами (2,46±0,41 см), уровень значимости составил в обоих случаях $p<0,001$. Различия размеров левого предсердия в 1-й и 2-й группах были статистически незначимыми ($p=0,712$).

Такой же тенденцией характеризовались конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка. Среднее значение конечного систолического размера у пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии составило 3,16±0,47 см и было существенно выше, чем в 1-й (2,74±0,36 см; $p=0,005$) и во 2-й группах (2,69±0,41 см; $p=0,003$). Средние значения конечного диастолического размера составили в 1-й группе 4,44±0,49 см, во 2-й – 4,27±0,62 см,

в 3-й – 4,85±0,57 см. Различия при сравнении 3-й группы с 1-й были статистически значимы ($p=0,007$), при сравнении со 2-й имели уровень значимости, близкий к критическому ($p=0,052$). Конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка были сопоставимыми при сравнении п 1-й, и 2-й групп ($p=0,932$ и $p=0,617$ соответственно).

При сопоставлении размеров правого желудочка в исследуемых группах были установлены статистически значимые различия показателей у пациентов с хронической болезнью почек 3-й стадии (1,45±0,5 см) и 5-й стадии (1,9±0,47 см), уровень значимости составил $p=0,023$.

У пациентов исследуемых групп определялись значения массы миокарда левого желудочка, в том числе и индексированные показатели (табл. 2). Показатели ЭхоКГ сердца, характеризующие степень гипертрофии миокарда – толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, масса миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка, – имели общую тенденцию при сравнении исследуемых групп. Их значения при хронической болезни почек 5-й стадии были существенно выше по сравнению как с 1-й, так и со 2-й группой ($p<0,05$ во всех случаях), в то время как показатели у пациентов с 1-й и 3-й стадией болезни были сопоставимыми ($p>0,05$ во всех случаях).

Таблица 2. Показатели массы миокарда левого желудочка у детей и подростков исследуемых групп (M±m)
Table 2. Left ventricular myocardial mass in children and adolescents of the study groups (M ± m)

Показатель	Стадия болезни			p
	1	3	5	
ММЛЖ, г	95,6±27,67	94,96±29,13	174,88±50,99	<0,001*
ИММЛЖ, г/м ²	66,94±21,01	71,42±20,67	113,05±37,72	<0,001*
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	32,64±9,69	33,01±12,43	45,09±16,95	0,004*

Примечание. * – Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$). ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Заключение

Таким образом, исследование структурно-морфологических параметров сердца с помощью ЭхоКГ позволило выявить изменения в сердечной мышце у пациентов при всех стадиях хронической болезни почек.

Следует сделать вывод о существенном увеличении объемов полостей сердца, толщины стенок и массы миокарда у пациентов с терминальной стадией болезни. При этом изменения показателей ЭхоКГ сердца при сравнении пациентов с 1-й и 3-й стадиями хронической болезни почек были незначительными.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Иванова И.Е. Хроническая болезнь почек у детей и подростков. Здравоохранение Чувашии 2013; 2: 38–45. [Ivanova I.E. Chronic kidney disease in children and adolescents. Zdravookhranenie CHuvashii 2013; 2: 38–45. (in Russ)]
2. Лойман Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. М: Литтера 2010; 400. [Loiman E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A. Pediatric nephrology: a practical guide. Moscow: Littera 2010; 400. (in Russ)]
3. Сергеева Т.В. Клинико-функциональные параллели при хронической болезни почек у детей. Педиатр фармакол 2012; 4: 64–68. [Sergeeva T.V. Clinico-functional parallels in chronic kidney disease in children. Pediatr farmakol 2012; 4: 64–68. (in Russ)]
4. Ртищева О.В., Калев О.Ф. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда у больных с хроническими болезнями почек. Медицинский альманах 2011; 3 (16): 158–161. [Rtishcheva O.V., Kalev O.F. Structural and functional remodeling of the myocardium in patients with chronic kidney disease. Meditsinskij al'manakh 2011; 3 (16): 158–161. (in Russ)]
5. Васюка Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Рос кардиолог журн 2012; 3: 1–28. [Vasyuka Yu.A. Recommendations for the quantification of the structure and function of the heart chambers. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2012; 3: 1–28. (in Russ)]
6. Masugata H., Senda S. Echocardiographic assessment of the cardio-renal connection: is left ventricular hypertrophy or diastolic function more closely correlated with estimated glomerular filtration rate in patients with cardiovascular risk factors? Clin Exp Hypertens 2010; 32 (2): 113–120. DOI: 10.3109/10641960902993145
7. Franczyk-Skora B., Gluba A., Olszewski R., Banach M., Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease — echocardiographic indices. Arch Med Sci 2014; 10 (6): 1109–1116. DOI: 10.5114/aoms.2014.47822
8. ConRar S., Yilmaz E., Hacikara S., Bozabalı S., Mir S. Is day-time systolic load an important risk factor for target organ damage in pediatric hypertension? J Clin Hyperts 2015; 17: 760–766. DOI: 10.1111/jch.12608

Поступила 17.08.17

Received on 2017.08.17

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.

Особенности иммунологических показателей у детей раннего возраста, больных спастическими формами детского церебрального паралича

Д.Д. Гайнетдинова¹, Л.З. Афандиева², Р.Ф. Хакимова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Features of immunological status in young children, with spastic forms of infantile cerebral paralysis

D.D. Gainetdinova¹, L.Z. Afandieva², R.F. Hakimova¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

²Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

С целью анализа клинико-иммунологических показателей у пациентов с последствиями поражения ЦНС в перинатальном периоде проведено комплексное обследование 135 детей с ранней резидуальной стадией детского церебрального паралича (ДЦП). У детей со спастическими формами ДЦП в исходе перивентрикулярной лейкомаляции выявлены статистически достоверно низкие показатели CD19+, CD3+CD4+ субпопуляций лимфоцитов с повышением функциональной фагоцитарной активности ($p < 0,05$). Получены достоверно высокие значения фактора некроза опухоли- α как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости ($p \leq 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Нейроиммунологические параметры сыворотки крови и ротовой жидкости могут быть использованы в качестве оценки общего состояния и неврологического дефицита у детей с ДЦП.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, перивентрикулярная лейкомаляция, фактор некроза опухоли- α , иммунный статус.

Для цитирования: Гайнетдинова Д.Д., Афандиева Л.З., Хакимова Р.Ф. Особенности иммунологических показателей у детей раннего возраста, больных спастическими формами детского церебрального паралича. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 153–157. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-153-157

Abstract. In order to analyze the prognostic significance of the clinical and immunologic indices of central nervous system (CNS) lesions of the perinatal period, 135 children with an early residual stage of infantile cerebral paralysis (cerebral paralysis) were examined. A statistically significant increase in functional phagocytic activity, tumor necrosis factor- α (TNF- α) level in blood serum and oral fluid ($p \leq 0.01$ and $p < 0.05$, respectively) in children with periventricular leukomalacia in spastic forms of infantile cerebral paralysis. Neuroimmunological parameters of blood serum and oral fluid can be used as criteria for diagnosing the severity of structural and morphological changes in the central nervous system and predicting cerebral disorders in children with an outcome in infantile cerebral paralysis.

Key words: children, infantile cerebral paralysis, leukomalacia, tumor necrosis factor- α , status.

For citation: Gainetdinova D.D., Afandieva L.Z., Hakimova R.F. Features of immunological status in young children, with spastic forms of infantile cerebral paralysis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 153–157 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-153-157

Ведущими в структуре перинатальной заболеваемости, а также основной причиной инвалидизации и дезадаптации в более позднем периоде являются поражения головного мозга у детей раннего возраста. Внедрение высоких технологий в акушерстве, неонатологии, детской неврологии приводит к значительному снижению смертности новорожденных и одновременно к росту частоты

неврологических отклонений, основное место среди которых занимает детский церебральный паралич (ДЦП) [1–3]. Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует о том, что среди множества патогенетических аспектов ДЦП важное значение отводится не только морфологическим нарушениям в головном мозге ребенка, лежащим в основе стойких расстройств движения и моторного развития, но и некоторым биохимическим процессам, таким как активное свободно-радикальное окисление, источники которого пока не известны [4–6].

Современные данные свидетельствуют об участии иммунных механизмов в патогенезе многих заболеваний. Показано значение клеточных и гуморальных факторов иммунной системы у пациентов с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС и их последствиями, в том числе и ДЦП. При этом особое внимание уделяется отдельным цитокинам как маркерам нейродеструктивных и нейрорепаративных процессов, основную роль

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Гайнетдинова Дина Дамировна — д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID iD 0000-0002-4255-9107

Афандиева Лейсан Закиевна — к.м.н., зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы Детской республиканской клинической больницы, ORCID iD 0000-0002-8752-4071

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Хакимова Резеда Фидайловна — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

среди которых многие исследователи отводят фактору некроза опухоли- α (TNF- α). Так, известно, что этот цитокин может индуцировать апоптоз олигодендроцитов, установлено увеличение экспрессии TNF- α в реактивных очагах воспаления в ЦНС. Получены данные, демонстрирующие связь степени нарушений в иммунной системе с тяжестью инсульта, степенью восстановления нарушенных неврологических функций и исходом заболевания [7–10]. Учитывая вышеизложенное, поиск комплекса маркеров диагностики, оценки тяжести общего состояния и неврологического дефицита у детей с ранней резидуальной стадией ДЦП является актуальным. Вместе с тем разработка новых критериев прогнозирования и оценки эффективности лечения может явиться значимым фактором, влияющим на снижение частоты и тяжести резидуальной неврологической патологии, а также инвалидизации детей.

Цель работы: оценить состояние иммунной системы у детей со спастическими формами ДЦП в ранней резидуальной стадии.

Характеристика детей и методы исследования

На условиях добровольного информированного согласия родителей обследованы 155 детей (98 мальчиков и 57 девочек) 1–4 лет. Основная группа – 135 детей со спастическими формами ДЦП ранней резидуальной стадии. Из исследования исключались дети с клиническими и лабораторными признаками внутриутробного инфицирования в неонатальном периоде и инфекционными процессами в течение 30 дней до и в момент включения в исследование. Распределение пациентов в основной группе: 22 ребенка – с двойной гемиплегией, 63 – со спастической диплегией, 50 – с гемипаретической формой. В соответствии с целью и задачами исследования дети основной группы в зависимости от структурно-морфологических изменений перивентрикулярной области, выяв-

ленных при нейровизуализации, были разделены следующим образом: 48 детей с перенесенной перивентрикулярной лейкомаляцией, 32 ребенка – с перивентрикулярными кистами на противоположной гемипарезу стороне, 55 – со спастическими формами ДЦП без каких-либо нейровизуализационных находок в головном мозге. Изменения в перивентрикулярной области верифицировались на основании полученных данных нейросонографии (выполненной до возраста 12 мес) и по результатам компьютерной или магнитно-резонансной томографии после установления диагноза ДЦП (в возрасте старше 1 года). Группу сравнения составили 20 здоровых детей.

Проведен анализ анамнестических данных пациентов (сведений генеалогического и акушерского анамнеза, периода новорожденности, первого года жизни и всех этапов онтогенеза), результатов клинико-инструментального обследования. Тяжесть нейрофункционального дефицита выявляли по сумме баллов, набранных при оценке по модифицированной шкале спастичности Ashworth, Rivermead mobility index, Motor Club Assessment [11], адаптированным к детскому возрасту.

Иммунологическое обследование включало тесты I уровня: метод проточной цитофлуориметрии (фенотипирование популяций и субпопуляций лимфоцитов); метод радиальной диффузии по Манчини [11] (исследование сывороточных иммуноглобулинов А, М, G); тест фагоцитоза и НСТ-тест (изучение фагоцитарной и окислительно–восстановительной активности нейтрофилов). Наряду с этим методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактива «а-ФНО-ИФА-Бест», определялось содержание TNF- α в сыворотке крови и ротовой жидкости.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета StatSoft Statistica 10. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Распределение обследованных детей по тяжести нейрофункционального дефицита, оцененной Rivermead mobility index [11]

Table 1. The distribution of the children examined by the severity of the neurofunctional shortfall, estimated by Rivermead mobility index [11]

Форма ДЦП	Тяжесть нейрофункционального дефицита					
	легкая (27–35 баллов)		средняя (13–26 баллов)		тяжелая (0–12 баллов)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Двойная гемиплегия (n=26)	0		8	11*	18	100
Спастическая диплегия (n=62)	8	17**	54	78*	0	
Гемипаретическая (n=47)	39	83**	8	11*	0	
Всего (n=135)	47	100	70	100	18	100

Примечание. * $p < 0,005$; ** $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение анамнеза, особенностей течения беременности и родов у матерей 113 (84%) обследованных детей выявило ведущий фактор риска ДЦП — гипоксические нарушения. Количество преждевременно родившихся детей составило 77%. Большинство детей, родившихся на сроке гестации до 37 нед, страдали двойной гемиплегией (88%) и спастической диплегией (97%), тогда как среди детей, родившихся в срок, доминировала гемипаретическая форма заболевания (66%). При спастической диплегии и двойной гемиплегии достоверно преобладало число детей, родившихся с массой ниже 2500 г. ($p<0,05$). Низкая масса тела в сочетании со спастической диплегией и особенно двойной гемиплегией подтверждает, что дети, страдающие этими формами ДЦП, в основном рождаются незрелыми. Это в совокупности с внутриутробной гипоксией является высоким фактором риска формирования перивентрикулярной лейкомаляции.

Анализ степени тяжести клинической картины ДЦП по использованным шкалам позволил заключить, что тяжесть нейрофункционального дефицита у детей основной группы достоверно различалась при разных формах (табл.1). При гемипаретической форме преобладала легкая степень двигательных нарушений. У пациентов со спастической диплегией чаще выявлялась средняя тяжесть дефицита. Анализ тяжести нейрофункционального дефицита, оцененной по модифицированной шкале спастичности Ashworth ($p\leq 0,05$), Rivermead mobility index и Motor

Club Assessment ($p\leq 0,001$), показал достоверное преобладание тяжелых проявлений у детей с патологией перивентрикулярной области с исходом в ДЦП. Оценка неврологического дефицита по шкалам Rivermead mobility index продемонстрировала наибольшую чувствительность: тяжесть клинических проявлений достоверно различалась у детей без патологии в перивентрикулярной области ($p\leq 0,001$).

Изучение состояния иммунной системы выявило у обследованных детей значимые различия. Так, у детей со спастической диплегией отмечалось достоверное снижение содержания лимфоцитов по сравнению с контрольной группой ($p\leq 0,01$). У детей с изменениями в перивентрикулярной области (с перивентрикулярной лейкомаляцией) установлены достоверно низкие показатели CD19+ лимфоцитов и CD3+CD4+ лимфоцитов ($0,91\cdot 10^9$ /л и $0,72\cdot 10^9$ /л); аналогичные показатели в контрольной группе составили $1,21\cdot 10^9$ /л и $1,87\cdot 10^9$ /л соответственно ($p<0,05$).

Достоверно ниже ($p\leq 0,01$; $p\leq 0,05$) контрольных значений оказалось содержание лимфоцитов (CD3+; CD19+; CD3+CD8+) у обследованных детей со спастической диплегией (табл. 2). Выявлено статистически достоверное снижение количества субпопуляций лимфоцитов у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью клинических проявлений (по шкалам Ashworth, Rivermead mobility index и Motor Club Assessment) по сравнению с показателями контрольной группы ($p\leq 0,01$; $p\leq 0,05$).

Напротив, анализ результатов изучения фагоцитарного звена показал высокую функциональную

Таблица 2. Иммунофенотипирование лимфоцитов в зависимости от формы ДЦП

Table 2. Immunophenotyping of lymphocytes depending on the form of cerebral palsy

Форма ДЦП	Популяции и субпопуляции лимфоцитов $\cdot 10^9$ /л			
	лимфоциты	CD3+	CD19+	CD3+CD+
Спастическая диплегия ($n=62$)	$2,58\pm 1,14^*$	$1,24\pm 0,34^{**}$	$0,57\pm 0,21^*$	$0,56\pm 0,21^*$
Гемипаретическая форма ($n=47$)	$3,97\pm 0,91$	$2,12\pm 0,40$	$0,70\pm 0,29^*$	$1,48\pm 0,25^*$
Контроль ($n=20$)	$4,67\pm 1,71^*$	$2,91\pm 1,21^{**}$	$1,29\pm 0,31^*$	$1,91\pm 0,78^*$

Примечание. * $p\leq 0,01$; ** $p\leq 0,05$.

Таблица 3. Показатели функциональной активности нейтрофилов в зависимости от изменений в перивентрикулярной области

Table 3. The values of the functional activity of neutrophils as a function of changes in the periventricular region

Изменения в перивентрикулярной области (данные НСГ и КТ/МРТ)	Спонтанный тест с НСТ, %	Спонтанный индекс активности нейтрофилов, усл. ед.
Перивентрикулярная лейкомаляция ($n=48$)	$32,8\pm 18,5^*$	$0,40\pm 0,31^{**}$
Кисты ($n=32$)	$26,8\pm 10,7$	$0,51\pm 0,39$
Без изменений ($n=55$)	$19\pm 13,1$	$0,27\pm 0,14$
Группа сравнения ($n=20$)	$11,0\pm 9,5^*$	$0,10\pm 0,08^{**}$

Примечание. * $p<0,05$; ** $p\leq 0,01$. НСГ — нейросонография; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

активность нейтрофилов у детей с ДЦП по сравнению со здоровыми: спонтанный тест с НСТ у детей с ДЦП составил $29,7 \pm 15,6\%$, в то время как у здоровых — $10,3 \pm 9,5\%$ ($p < 0,05$); спонтанный индекс активности нейтрофилов — $0,45 \pm 0,21$ и $0,08 \pm 0,05$ усл. ед. соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить, что окислительно-восстановительная активность нейтрофилов у пациентов с верифицированной перивентрикулярной лейкомаляцией была выше ($p \leq 0,01$) уровня у здоровых детей (табл.3).

Учитывая полученные результаты НСТ-теста, отражающего окислительно-восстановительную активность нейтрофилов, можно предположить наличие у детей с ДЦП и перивентрикулярной лейкомаляцией факторов, запускающих активацию нейтрофилов. Результаты, полученные в ходе исследования, выявили, что у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией с исходом в тяжелые спастические формы ДЦП сниженные количественные значения лимфоцитов и их субпопуляций сопровождаются достоверно высокими показателями функциональной активности фагоцитарного звена иммунной системы.

У детей со спастическими формами ДЦП уровень TNF- α в сыворотке крови составил $9,23 \pm 6,89$ пг/мл, в ротовой жидкости — $28,5 \pm 16,32$ пг/мл, что достоверно выше контрольных значений ($0,7 \pm 0,57$ и $1,69 \pm 0,9$ пг/мл соответственно; $p \leq 0,05$). При этом у детей со спастической диплегией получены наиболее высокие показатели TNF- α : в сыворотке крови — $12,7 \pm 5,54$ пг/мл, в ротовой жидкости — $29,4 \pm 16,4$ пг/мл ($p \leq 0,01$).

Изучение содержания TNF- α в зависимости от выраженности нейрофункционального дефицита, оцененного по шкалам Ashworth, Rivermead

mobility index и Motor Club Assessment, выявило достоверно высокие значения данного цитокина у детей с тяжелыми формами ДЦП: сывороточный уровень TNF- α составил $12,2 \pm 5,56$ пг/мл, в ротовой жидкости — $26,3 \pm 14,22$ пг/мл против $6,7 \pm 4,71$ и $20,1 \pm 10,09$ пг/мл соответственно у детей без признаков перивентрикулярной лейкомаляции.

Таким образом, у детей с односторонними и двусторонними спастическими формами ДЦП, сформировавшегося на фоне патологии перивентрикулярной области, обнаружены изменения ряда количественных параметров иммунного статуса. На основании полученных результатов можно заключить, что ДЦП на фоне патологии перивентрикулярной области сопровождается рядом иммунных нарушений, таких как лимфопения (в том числе со снижением количества отдельных субпопуляций лимфоцитов) при активации клеточных факторов врожденного иммунитета и усилении секреции TNF- α . Обнаружение данного механизма патогенеза ДЦП диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении с целью разработки фармакологической коррекции и подходов к последующей эффективной реабилитации группы пациентов с измененными иммунными показателями. Своевременная диагностика и раннее комплексное вмешательство с первых месяцев жизни могут позволить не только корригировать уже имеющиеся нарушения, но и предупредить возникновения сопутствующих расстройств (например, иммунопатологических). Это будет способствовать уменьшению степени социальной дезадаптации детей и достижению уровня общего развития и степени интеграции в общество, максимально возможного для ребенка с ДЦП.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гузева В.И., Артемьева С.Б., Батышева Т.Т. Детская неврология. Клинические рекомендации. М: ООО «МК» 2014; 328. [Guzeva V.I., Artem'eva S.B., Batsheva T.T. Pediatric Neurology. Clinical recommendations. Moscow: ООО «МК» 2014; 328. (in Russ)]
2. Бугрым Н.В., Логвинова И.И. Связь иммунного статуса и заболеваемости к году у детей, перенесших тяжелую асфиксию. Вестник новых медицинских технологий 2010; 18 (3): 13–15. [Bugrym N.V., Logvinova I.I. Relationship of the immune status and morbidity per year in children who underwent severe asphyxiation. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij 2010; 18 (3): 13–15. (in Russ)]
3. Сухова А.А. Медико-социальная экспертиза в России: этапы становления и развития. Вестник Поволжья 2011; 1: 22–31. [Suhova A. A. Medico-social examination in Russia: stages of formation and development. Vestnik Povolzhya 2011; 1: 22–31. (in Russ)]
4. Гайнетдинова Д.Д., Айзатулина Д.В., Юсупова Э.Ф. «Способ определения нестабильности генома у детей, больных детским церебральным параличом с перивентрикулярной лейкомаляцией (патент №2413226)». Бюллетень Изобретения полезные модели 2011; 6. [Gajnetdinova D.D., Ajzatulina D.V., Jusupova Je.F. «A method for determining genome instability in children with cerebral palsy with periventricular leukomalacia (patent No. 2413226)». Bjulleten' Izobretenija poleznyye modeli 2011; 6. (in Russ)]
5. Гайсина Л.З., Гайнетдинова Д.Д., Хакимова Р.Ф. Клинико-иммунологические и цитогенетические аспекты патогенеза спастических форм детского церебрального паралича. Медицинская иммунология 2012; 14 (6): 507–512. [Gaysina L.Z., Gainetdinova D.D., Khakimova R.F. Clinical, immunological and cytogenetic aspects of the pathogenesis of the spastic forms of cerebral palsy. Meditsinskaya immunologiya 2012; 14 (6): 507–512. (in Russ)]
6. Громада Н.Е. Ультраструктурные морфологические изменения митохондрий в плаценте матери и пуповине недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела. Уральский медицинский журнал 2015; 4: 123–126. [Gromada N.E. Ultrastructural morphological changes of mitochondria in the placenta of the mother and the umbilical cord of preterm infants with very low body

- weight. Ural'skij medicinskij zhurnal 2015; 4: 123–126. (in Russ)]
7. Volpe J.J. Systemic inflammation, oligodendroglial maturation, and the encephalopathy of prematurity. Ann Neurol 2011; 4: 50–65. DOI: 10.1002/ana.22533
 8. Amato M., Donati F. Update on perinatal hypoxic insult: mechanism, diagnosis and interventions. Paediatr Neurol 2010; 4 (5): 203–209. DOI: 10.1053/ejpn.2000.0307
 9. Folkerth R.D. Germinal matrix haemorrhage: destroying the brain's building blocks. Brain 2011; 5: 44–61. DOI:10.1093/brain/awr078
 10. Семенов А.С., Скальный А.В. Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга. СПб: Наука 2009; 368. [Semenov A.S., Skal'nyj A.V. Immunopathological and pathobiochemical aspects of the pathogenesis of perinatal brain damage. SPb: Nauka 2009; 368. (in Russ)]
 11. Белова А.Н. Нейрореабилитация. Руководство для врачей. М: Антидор 2003; 736. [Belova A.N. Neurorehabilitation. A guide for doctors. Moscow: Antidor 2003; 736. (in Russ)]
 12. Manchini G., Nash D.R., Heremans J.F. Furtherer studies on single radial immunodiffusion. III Quantitative analysis of related and unrelated antigens. Immunochem 1970; 7: 261–264.

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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

Психологические проблемы подростков с рекуррентными респираторными инфекциями

О.И. Пикуза, Е.В. Генералова, Ф.Ф. Ризванова

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

Psychological problems of adolescents with recurrent respiratory infections

O.I. Pikuza, E.V. Generalova, F.F. Rizvanova

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

Острые респираторные заболевания занимают одно из основных мест в структуре заболеваемости, в том числе среди подростков. Заболеваемость респираторными инфекциями можно рассматривать как показатель адаптации организма к окружающей среде, поскольку резистентность одно из ведущих механизмов адаптации. Цель исследования: изучить психологические проблемы подростков с рекуррентными респираторными инфекциями. Психоэмоциональный статус подростков оценивался при помощи «Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний», теста Айзенка, сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (теста СМОЛ).

На основании сравнительного анализа с данными условно-здоровых подростков выявлено, что для пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями характерен достоверно более высокий уровень невротизации, нейротизма, а также личностные особенности, которые, очевидно, predispose их к повторению респираторных инфекций.

Ключевые слова: подростки, рекуррентные респираторные инфекции, психоэмоциональный статус.

Для цитирования: Пикуза О.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф. Психологические проблемы подростков с рекуррентными респираторными инфекциями. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 158–160. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-158-160

Acute respiratory diseases occupy one of the main places in the structure of morbidity, including among adolescents. The incidence of respiratory infections can be seen as an indicator of the adaptation of the organism to the environment, since resistance is one of the leading mechanisms of adaptation.

The aim of the study is to study the psychological problems of adolescents with recurrent respiratory infections. The psychoemotional status of adolescents was assessed using the “Clinical questionnaire for identifying and assessing neurotic conditions”, Eysenck Personality Questionnaire, a reduced multiphasic personality inventory (SMOL test).

Based on a comparative analysis with the data of conditionally healthy adolescents, it was found that for patients with recurrent respiratory infections a significantly higher level of neurotization, neuroticism, and human personality are characteristic, which obviously predispose them to repeated respiratory infections.

Key words: adolescents, recurrent respiratory infections, psychoemotional status.

For citation: Pikuza O.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F. Psychological problems of adolescents with recurrent respiratory infections. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 158–160 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-158-160

Дети и подростки с рекуррентными респираторными инфекциями представляют собой группу риска развития различных соматических заболеваний, а также нарушения нервно-психического развития детей и, как следствие, формирования различных невротических реакций [1, 2]. Но вопрос о влиянии повторных респираторных инфекций на различные психологические показатели подростков остается недостаточно освещенным в литературе.

Цель исследования: изучить психологические проблемы подростков с рекуррентными респираторными инфекциями.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Пикуза Ольга Ивановна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета
Генералова Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета
Ризванова Фарида Фаритовна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Задачи исследования:

1. Изучить особенности психоэмоционального статуса подростков с рекуррентными респираторными инфекциями.
2. Проанализировать психоэмоциональный статус условно-здоровых подростков.
3. На основании сравнительного анализа полученных данных выявить психологические проблемы подростков с рекуррентными респираторными инфекциями.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 248 пациентов в возрасте от 13 до 18 лет. В основную группу были отнесены 200 подростков с рекуррентными респираторными инфекциями в анамнезе (у которых было зарегистрировано от трех до пяти эпизодов ОРЗ на протяжении 12 мес, предшествовавших обследованию). Контрольную группу составили 48 условно здоровых детей того же возраста, перенесших не более двух эпизодов ОРЗ в течение последнего года.

Психоэмоциональный статус подростков изучали при помощи «Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний», теста Айзенка, сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (теста СМОЛ) [3]. Обработка полученных данных осуществлялась методами вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel 2013 и пакета прикладных программ Statistica 12.0. Достоверность выявленных различий оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты

При изучении уровня невротизации подростков с повторными респираторными инфекциями с помощью «Клинического опросника...» было выявлено, что усредненные показатели в основной группе по всем шкалам были достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1). Полученные данные позволяют выделить такие особенности психоэмоционального статуса пациентов, как беспокойство и тревога по поводу собственного здоровья, иногда принимающие навязчивый (обсессивный) характер, неуверенность, повышенная впечатлительность, обидчивость. При оценке состояния психической адаптации было отмечено, что 45% подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями находились в состоянии психической дезадаптации, тогда как у здоровых эта цифра достигала только 2,4% ($p < 0,001$). Напротив, состояние устойчивой психической адаптации было более характерно для эпизодически болеющих подростков (63,4%).

Высокий уровень невротизации пациентов подтвердился и данными теста Айзенка — средний балл по шкале нейротизма в основной группе был достоверно выше, чем в контроле ($14,18 \pm 0,8$ и $9,15 \pm 1,46$ соответственно; $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о сниженных адаптивных возможностях личности подростков с рекуррентными ОРЗ и готовности их к развитию невротических проявлений.

При использовании теста СМОЛ статистически достоверные различия усредненных показателей

между основной и контрольной группами были зафиксированы по шкалам депрессии, эмоциональной лабильности, аффективной ригидности и достоверности (табл. 2). В результате была выявлена склонность пациентов к ипохондрической фиксации болезненных ощущений и отрицательных эмоций, хронической усталости, неустойчивости самооценки, эгоцентризму. Полученные данные можно рассматривать в качестве проявлений целостной реакции, вовлекающей в болезненный процесс практически все системы организма на различном уровне, в том числе и систему местной защиты.

Обсуждение

В совокупности полученные данные описывают специфический тип реагирования подростков с рекуррентными ОРЗ: повышенную эмоциональную восприимчивость, фиксацию отрицательных событий, неустойчивость и противоречивость чувств и желаний. Кроме того, для них характерна тенденция сдерживания внешнего выражения чувств, переживаний и взаимосвязанная с этим некоторая погруженность в себя, недостаточная открытость для окружающих. Следует отметить, что вышеперечисленные особенности пациентов относятся к преневротическим чертам характера и рассматриваются, наряду с соматической ослабленностью, в качестве этиологических факторов невроза у детей и подростков. Повышенный уровень нейротизма является отражением сниженных адаптивных возможностей личности подростков с повторными ОРЗ и готовности их к развитию невротических проявлений. Следовательно, данный контингент находится в крайне неблагоприятной ситуации в плане риска развития пограничных психических расстройств. В то же время многочисленные клинко-психологические исследования показали, что вышеуказанные особенности психоэмоционального состояния представляют собой проявления целостной реакции, вовлекающие в болезненный процесс практически все системы организма на различном уровне, в том числе и систему местной защиты.

Таблица 1. Усредненные показатели шкал «Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний» у обследуемых подростков [3]

Table 1. Averaged scales of the «Clinical questionnaire for the detection and evaluation of neurotic states in the adolescent surveyed» [3]

Шкала опросника	Основная группа (n=200)	Контрольная группа (n=48)	p
I — тревога	$0,907 \pm 0,58$	$4,51 \pm 0,73$	$< 0,01$
II — невротическая депрессия	$1,135 \pm 0,66$	$3,95 \pm 1,02$	$< 0,05$
III — астения	$2,76 \pm 0,62$	$6,51 \pm 0,89$	$< 0,01$
IV — истерический тип реагирования	$0,28 \pm 0,61$	$4,15 \pm 0,59$	$< 0,001$
V — обсессивно-фобические нарушения	$-0,087 \pm 0,52$	$3,03 \pm 0,67$	$< 0,01$
VI — вегетативные нарушения	$1,91 \pm 1,02$	$10,47 \pm 1,39$	$< 0,001$

Таблица 2. Усредненные показатели шкал СМОЛ у обследуемых подростков ($M \pm m$)
Table 2. The averaged values of the SMOL scales in the adolescents surveyed ($M \pm m$)

Шкала опросника	Основная группа ($n=200$)	Контрольная группа ($n=48$)	p
1	55,13 $\pm$ 1,08	51,29 $\pm$ 2,23	$p > 0,05$
2	51,21 $\pm$ 1,84	42,56 $\pm$ 2,35	$p < 0,05$
3	54,99 $\pm$ 1,59	47,85 $\pm$ 2,95	$< 0,05$
4	48,26 $\pm$ 1,78	44,32 $\pm$ 3,89	$> 0,05$
6	56,83 $\pm$ 1,81	46,37 $\pm$ 2,94	$< 0,01$
7	50,22 $\pm$ 1,82	43,12 $\pm$ 3,56	$> 0,05$
8	58,10 $\pm$ 1,53	51,78 $\pm$ 3,17	$> 0,05$
9	54,16 $\pm$ 1,51	49,41 $\pm$ 3,21	$> 0,05$
L	50,35 $\pm$ 1,03	54,63 $\pm$ 2,60	$> 0,05$
F	55,56 $\pm$ 1,78	47,68 $\pm$ 2,76	$< 0,05$
K	46,72 $\pm$ 1,01	50,85 $\pm$ 2,60	$> 0,05$

Закключение

Психоэмоциональный статус подростков с рекуррентными ОРЗ, в отличие от эпизодически болеющих, характеризуется снижением уровня психической адаптации и проявляется достоверно более высокими показателями по шкалам нейротизма, депрессии, эмоциональной лабильности, аффективной ригидности, низкими значениями диагностических

коэффициентов по шкалам тревоги, невротической депрессии, астении, истерического типа реагирования, обсессивно-фобических и вегетативных расстройств. Это определяет необходимость сконцентрировать особое внимание педиатров на подростках с рекуррентными респираторными заболеваниями, которые представляют группу риска по развитию хронических соматических заболеваний и пограничных психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Михайленко А.А., Черешнев В.А., Майоров Р.В. Анализ психических и личностных особенностей у детей с частыми респираторными инфекциями. Иммунопатол, алергол, инфектол 2011; 3: 58–61. [Mihaylenko A.A., Chereshev V.A., Mayorov R.V. Analysis of mental and personality characteristics in children with frequent respiratory infections. Immunopatol, allergol, infektol 2011; 3: 58–61. (in Russ)]
2. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Педиатрия 2005; 1: 66–74. [Samsigina G.A. Frequently ill children: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy. Pediatriya 2005; 1: 66–74. (in Russ)]
3. Яхин К.К., Менделевич Д.М. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний. Клиническая и медицинская психология. Учебное пособие. Под ред. В.Д. Менделевича. М 2005; 1: 432. [Yahin K.K., Mendelevich D.M. Clinical questionnaire for the detection and evaluation of neurotic states in the adolescent surveyed. Clinical and medical psychology. Textbook. V.D. Mendelevich (ed.). Moscow 2005; 1: 432. (in Russ)]

Поступила 18.08.17

Received on 2017.08.18

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.

Метаболические нарушения при острых инфекционных диареях у детей

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, Х.С. Хаертынов, О.А. Назарова

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

Metabolic disorders in acute infectious diarrhea in children

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin, Kh.S. Khaertynov, O.A. Nazarova

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

Цель исследования: оценить частоту регистрации различных типов нарушений кислотно-щелочного состояния (КЩС) у детей с острыми инфекционными диареями; определить клинические особенности острых кишечных инфекций, протекающих с метаболическим ацидозом, для выбора тактики эффективной коррекции. Проведено ретроспективное когортное исследование с охватом 246 пациентов, госпитализированных в стационар с острой кишечной инфекцией.

Результаты исследования. Лабораторно подтвержденный ацидоз регистрировали у 40,7% (95% ДИ 34,6–46,8) детей (у 100 из 246). Состояние алкалоза выявили у 4,9% (95% ДИ 2,2–7,6) обследованных (у 12 из 246). Гиперхлоремический ацидоз имел место у 81% (95% ДИ 73,3–88,7) пациентов (у 81 из 100), ацидоз с высоким анионным дефицитом – у 19% (95% ДИ 11,3–26,7) детей (у 19 из 100) $p < 0,001$. Декомпенсированный метаболический ацидоз с $pH < 7,25$ регистрировали у 6,2% (95% ДИ 0,9–11,5) обследованного (у 5 из 81) с гиперхлоремическим ацидозом и у 94,7% (95% ДИ 84,6–104,8) – у 18 из 19 – с кето- и лактат-ацидозом. Субкомпенсированный метаболический ацидоз чаще выявляли при ротавирусной инфекции, – у 50,6% (95% ДИ 39,4–61,8) – у 39 из 77 пациентов ($p < 0,001$), при этом метаболические нарушения чаще соответствовали ацидозу с высоким анионным промежутком – у 52,6% (95% ДИ 30,1–75,1) – у 10 из 19 детей ($p = 0,02$). Бактериальные диареи чаще наблюдали у детей без нарушений КЩС – у 22,4% (95% ДИ 15,3–29,5) – у 30 из 134 ($p = 0,014$). Установили, что наличие тахипноэ увеличивает вероятность выявления ацидоза с высоким анионным промежутком в 3,5 раза (OR 3,5 ДИ 1,3–9,3).

Заключение: Наши исследования не выявили патогномичных клинических симптомов различных вариантов метаболического ацидоза.

Ключевые слова: дети, метаболические нарушения, ацидоз, острые кишечные инфекции.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Назарова О.А. Метаболические нарушения при острых инфекционных диареях у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 161–166. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–161–166

The purpose of the study: estimate the frequency of registration of different types of acid-base state disorders in children with acute infectious diarrhea; to determine the clinical features of acute intestinal infections that occur with metabolic acidosis (MA) and without it to choose the tactics of effective correction.

Materials and methods: retrospective cohort study was conducted of 246 patients hospitalized in a hospital with clinic of acute infectious diarrhea.

Results of the study: laboratory-confirmed acidosis, were recorded in 40.7% (95% CI 34.6–46.8), 100/246 children, incl. With a pH below 7.25 in 9.3% (95% CI 5–12.9), 23/246. The condition of alkalosis revealed in 4.9% (95% CI 2.2–7.6) of 12/246 examined. Hyperchloremic acidosis had a place in 81% (95% CI 73.3–88.7), 81/100 patients, with a high anionic deficiency in 19% (95% CI 11.3–26.7), 19/100, $P < 0.001$. Decompensated MA with $pH < 7.25$ was recorded in 6.2% (95% CI 0.9–11.5), 5/81 examined with hyperchloremic acidosis and in 94.7% (95% CI 84.6–104.8), 18/19 – with keto- and lactate-acidosis. Subcompensated MA was more often detected with rotavirus infection, RVI (50.6% (95% CI (39.4–61.8), 39/77), $p < 0.001$. Metabolic disorders with RVI were more likely to correspond to acidosis with a high anion gap (52, 6% (95% CI 30.1–75.1) 10/19, $p = 0.02$.) Bacterial diarrheas were more often observed in children without disturbances of the KHS (22.4% (95% CI 15.3–29, 5), 30/134), $p = 0.014$. In assessing the characteristics of different types of MA we identified that the presence of tachypnea increases the probability of detecting acidosis with a high anion gap of 3.5 times (OR 3.5 CI 1.3–9.3).

Conclusion: Our studies didn't reveal pathognomonic clinical symptoms of various variants of metabolic acidosis.

Key words: children, metabolic disorders, acidosis, acute intestinal infections.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S., Nazarova O.A. Metabolic disorders in acute infectious diarrhea in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 161–166 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–161–166

Нарушения кислотно-щелочного состояния (КЩС) сопутствуют многим тяжелым заболеваниям у детей. Самым частым вариантом такого рода изменений является метаболический ацидоз. Причины, к нему приводящие, разнообразны: это и все виды шоков, печеночная, почечная и сердечная недоста-

точность, тяжелые анемии, судорожный синдром, прием некоторых лекарственных препаратов, гипогликемия, сахарный диабет, обезвоживание и пр.

Обычно понятие «метаболический ацидоз» описывается как нарушение кислотно-щелочного равновесия, характеризующееся снижением pH крови

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Хаертынов Халит Саубанович – к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Назарова Ольга Александровна – к.м.н., асс. кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

в результате снижения концентрации бикарбоната (HCO_3^-) в плазме и/или роста концентрации ионов водорода при избыточном поступлении в кровоток молочной или кетонных кислот [1, 2]. В зависимости от факторов, приводящих к его развитию, выделяют гиперхлоремический, кето- и лактацидоз. Традиционно считается, что заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся развитием диареи и обезвоживанием, могут стать причиной развития гиперхлоремического метаболического ацидоза [1]. В то же время заболевшие дети нередко отказываются от пищи, провоцируя развитие гипогликемии и вторичного ацетонемического синдрома с формированием недиабетического кетоацидоза. Ранее мы показали, что состояние кетонурии, одного из маркеров недиабетического кетоацидоза, — достаточно распространенное явление при острых диарейных заболеваниях [3]. Его регистрируют в среднем у половины пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар по поводу острой кишечной инфекции. Еще один возможный вариант метаболических нарушений у детей с тяжелыми формами инфекционных заболеваний — лактат-ацидоз. При кишечных инфекциях его следует ожидать при тяжелом обезвоживании, генерализованных формах заболевания, септических состояниях [4].

Определение варианта ацидоза — принципиально важная позиция, в первую очередь при выборе терапии. Коррекция выраженных ацидотических сдвигов предусматривает введение раствора бикарбоната натрия, что достаточно эффективно при гиперхлоремическом ацидозе (с нормальными значениями анионного промежутка). В то же время подобная тактика при других видах ацидоза (лактат-ацидоз, кетоацидоз) может принести больше вреда, чем пользы [1, 2].

Цель исследования: оценить частоту регистрации различных типов нарушений КЩС у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами острых инфекционных диарей; определить клинические особенности острых кишечных инфекций, протекающих с метаболическим ацидозом и без такового, для выбора тактики эффективной коррекции.

Характеристика детей и методы исследования

На базе кишечного отделения Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани проведено ретроспективное когортное исследование, которое включало наблюдение за 246 пациентами, госпитализированными в стационар с клиническими проявлениями среднетяжелых и тяжелых форм острой кишечной инфекции. Продолжительность наблюдения составила 5 ± 3 сут — средний срок пребывания больного в стационаре. Критериями включения были: острое начало заболевания; типичная симптоматика острой кишечной инфекции; клиническая картина, соответствующая метаболическому ацидозу

(вялость, слабость, сонливость, рвота, жидкий стул, гиперпноэ); согласие на участие в исследовании родителей/опекунов ребенка. Критерии исключения: легкие формы острой кишечной инфекции; наличие тяжелой сопутствующей патологии. Работа проводилась в течение года (2016), участники исследования отбирались методом случайной выборки.

Клиническую оценку состояния больных проводили при поступлении, затем ежедневно до выписки из стационара. Данные копировались из медицинских карт стационарного больного (ф 003/у). Для оценки КЩС, электролитного баланса, биохимических показателей венозную кровь забирали в первые 1–2 сут от момента госпитализации, утром натощак. В работе использовали биохимический анализатор ADVIA 1800 (SIEMENS), анализатор газов крови, электролитов и метаболитов GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory). Наличие кетонных тел в моче определяли с помощью тест-полосок KETOPHAN, Lachema, Чехия.

Ацидоз регистрировали при pH крови ниже 7,35; алкалоз — при $\text{pH} > 7,45$; гиперлактатемию — при уровне лактата в крови от 2,2 до 5 ммоль/л (при нормальных значениях pH); лактат-ацидоз — при уровне лактата выше 5 ммоль/л либо от 2,2 до 5 ммоль/л в сочетании с $\text{pH} < 7,25$; кетоацидоз — при сочетании показателей pH крови ниже 7,35 и наличии кетонных тел в моче.

Для уточнения типа метаболического ацидоза (гиперхлоремический, кето- и лактат-ацидоз) определяли показатель «дефицита анионов (*anion gap*)», используя формулу [5]:

$$\text{Дефицит анионов} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-).$$

Полученные данные обрабатывали с помощью статистических программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007, онлайн-калькулятора для расчета показателя «дефицита анионов» (<http://www.medcalc.com/aniongap.html>).

Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала — ДИ ($\pm 1,96 SD$). При распределении признака, отличным от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (МКР, значения 25-го и 75-го процентилей). Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали с помощью двустороннего t -критерия Стьюдента (в случае нормального распределения признака) и критерия Манна–Уитни при распределении, отличным от нормального. Сравнение категориальных данных проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при малом числе наблюдений). Для оценки связи двух признаков (r) применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Для расчета отношения шансов (OR) использовали четырехпольные таблицы.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов лабораторно подтвержденный ацидоз регистрировали у 40,7% (95% ДИ 34,6–46,8) — у 100 из 246 детей, причем с $\text{pH} < 7,25$ — у 9,3% (95% ДИ 5,7–12,9) — у 23 из 246. Состояние алкалоза выявили у 4,9% (95% ДИ 2,2–7,6) — у 12 из 246 обследованных.

Результаты расчета дефицита анионов показали, что гиперхлоремический ацидоз имел место у 81% (95% ДИ 73,3–88,7) — у 81 из 100 детей с лабораторно подтвержденным ацидозом, а метаболический ацидоз с высоким анионным дефицитом — у 19% (95% ДИ 11,3–26,7) — у 19 из 100 ($p < 0,001$). Нужно отметить, что декомпенсированный метаболический ацидоз с $\text{pH} < 7,25$ регистрировали у 6,2% (95% ДИ 0,9–11,5) — у 5 из 81 пациента с гиперхлоремическим ацидозом и у 94,7% (95% ДИ 84,6–104,8) — у 18 из 19 — с кето- и лактат-ацидозом.

Кетонурию диагностировали у 61% (95% ДИ 54,9–67,1) — у 150 из 246 детей. Присутствие кетонов в моче сопровождалось развитием недиабетического кетоацидоза у 26,8% (95% ДИ 21,3–32,3) — у 66 из 246 детей. Декомпенсированный метаболический ацидоз в этой группе регистрировали у 5,3% (95% ДИ 2,5–8,1) — у 11 из 246 детей. «Анионный провал» выявили у 13 пациентов, включая 12 детей с декомпенсированным ацидозом. У двух из них недиабетический кетоацидоз сочетался с лабораторными признаками лактат-ацидоза. В обоих случаях это был метаболический ацидоз с увеличенным анионным промежутком, т.е. был «негиперхлоремическим», а по значениям pH — декомпенсированным.

Уровень лактата в крови ≥ 5 ммоль/л не был зарегистрирован ни у одного участника исследования. У 3,3% (95% ДИ 1,1–5,5) — у 8 из 246 детей этот показатель находился в пределах от 2,2 до 5 ммоль/л при pH крови ниже 7,25 (из них у 2 пациентов с недиабетическим кетоацидозом), что можно расценивать как состояние лактат-ацидоза. У всех детей этой группы выявили метаболический ацидоз с «анионным провалом». У 11% (95% ДИ 7,1–14,9) — у 27 из 246 обследованных констатировали гиперлактатемию.

Для оптимизации лечения детей с острыми кишечными инфекциями мы оценили клинические различия больных с инфекционными диареями, протекающими с метаболическими расстройствами, в зависимости от степени их выраженности и типа. Для этого, учитывая КЩС обследованных, мы разделили наше исследование на два независимых этапа. На первом этапе пациенты были разделены на три группы: дети ($n=77$) с субкомпенсированным метаболическим ацидозом (pH крови 7,25–7,34), пациенты ($n=23$) с клинко-лабораторными признаками декомпенсированного метаболического ацидоза и контрольная группа ($n=134$) пациентов без нарушения КЩС. Второй этап включал в себя

наблюдение за детьми с гиперхлоремическим ацидозом ($n=81$), с ацидозом с высоким анионным провалом ($n=19$), контрольную группу составили пациенты без нарушения КЩС. Дети с лабораторными признаками алкалоза ($n=12$) в дальнейшее исследование не вошли.

Средний возраст пациентов с субкомпенсированным метаболическим ацидозом составил 3,2 (95% ДИ 0,5–5,9) года, в группе с декомпенсированным метаболическим ацидозом — 2,5 (95% ДИ 0,6–4,4) года, в контрольной группе (без метаболического ацидоза) — 3,4 (95% ДИ 0,3–6,5) года ($p > 0,05$). В группе с декомпенсированным метаболическим ацидозом мальчиков было достоверно больше — 73,9% (95% ДИ 56–91,8), 17/23, чем при нормальных показателях КЩС — 48,5% (95% ДИ 40–57), 65/134, ($p = 0,012$). В группе с субкомпенсированным метаболическим ацидозом доля мальчиков составила 55,8% (95% ДИ 44,8–66,8), 43/77 и статистически значимо от других групп не отличалась.

У детей с субкомпенсированным метаболическим ацидозом достоверно чаще, чем в других группах, острая кишечная инфекция была обусловлена ротавирусами — 50,6% (95% ДИ 39,4–61,8), 39/77, ($p < 0,001$). Бактериальные диареи чаще наблюдали у детей без нарушений КЩС — у 22,4% (95% ДИ 15,3–29,5) — у 30 из 134, ($p = 0,014$). Острые кишечные инфекции неуточненной этиологии (37,7–52,2%) и микстинфекции (2,6–3%) регистрировали примерно с одинаковой частотой в сравниваемых группах, ($p > 0,05$). Тяжелые формы заболевания чаще регистрировали у пациентов с декомпенсированным метаболическим ацидозом — у 34,8% (95% ДИ 15,3–54,3%) — у 8 из 23 ($p > 0,05$). Выраженное обезвоживание также было ассоциировано с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза, его диагностировали у 69,6% (95% ДИ 50,8–88,4) — у 16 из 23 детей этой группы ($p > 0,05$).

Кроме этого, в изучаемых группах сравнивали частоту регистрации кетонурии/кетоацидоза, различия по уровню поражения желудочно-кишечного тракта, наличие сопутствующей патологии (белково-энергетическая недостаточность, анемия, хронические соматические заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек и пр.), однако статистически достоверных различий не выявили. Проведена оценка основных клинических признаков у пациентов с различной степенью компенсации метаболических нарушений (табл. 1).

Лихорадочный синдром был более продолжительным у пациентов без нарушений КЩС, на боли в животе чаще жаловались дети с декомпенсированным метаболическим ацидозом. «Большое токсическое дыхание» либо патологические его типы, значимое учащение частоты сердечных сокращений, характерные для декомпенсированных нарушений КЩС, не наблюдали ни у одного обследованного ребенка.

Таблица 1. Клинические проявления острых кишечных инфекций у пациентов с метаболическим ацидозом
Table 1. Clinical features of acute intestinal infections in patients with metabolic acidosis

Клинический симптом	1-я группа с СМА (n=77)	2-я группа с ДМА (n=23)	3-я группа без МА (n=134)	p
Частота стула за сутки ¹	7 (4–10,5)	10 (3,5–12,5)	7 (3–10)	
Продолжительность диареи, дни ¹	5,5 (4–7)	7 (5–10)	6 (4–8)	
Частота рвоты за сутки ¹	6 (2,5–10)	5,5 (4–8)	6 (2–10)	
Продолжительность рвоты, дни ¹	2 (1–3)	2 (1–2,5)	2 (1–4)	
Высота лихорадки ¹	38 (37,2–38,5)	38,3 (37,2–39)	38,2 (37,2–39)	
Продолжительность лихорадки, дни ¹	4 (3–5)	4 (3–7)	5 (3–8)	$p_{1-3}=0,021$
Синдром избыточного газообразования ²	51 (66,2)	14 (60,9)	78 (58,2)	
Абдоминальный болевой синдром ²	34 (44,2)	19 (82,6)	67 (50)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,002$
Длительность инфузионной терапии, дни ¹	2 (2–4)	3 (1–3)	2 (1–4)	
Тахипноэ ²	15 (19,5)	6 (26,1)	19 (14,2)	
Тахикардия ²	22 (28,6)	7 (30,4)	26 (19,4)	

Примечание. СМА – субкомпенсированный метаболический ацидоз, ДМА – декомпенсированный метаболический ацидоз, МА – метаболический ацидоз;

p – указаны только статистически достоверные различия.

Данные представлены в виде: ¹ – Me (25–75%); ² – абс. (%).

При сравнении клинической характеристики ацидоза разного типа мы не выявили достоверных различий по полу (доля девочек составила 37,8–51,6%) и возрасту (2,74–3,4 года). Средняя масса тела обследованных также не имела статистических различий (12,8–14,7 кг) в сравниваемых группах.

Ротавирусные гастроэнтериты чаще регистрировали у пациентов с ацидозом с высоким анионным провалом – у 52,6% (95% ДИ 30,1–75,1) – у 10 из 19 (по сравнению с группой контроля, $p=0,02$). Частота ротавирусной инфекции у пациентов с гиперхлоремическим ацидозом – у 41,9% (95% ДИ 31,2–52,6%) – у 34 из 81 не имела статистически значимых различий ($p>0,05$). Количество пациентов с бактериальными диареями (5,3–22,6%), острыми кишечными инфекциями неуточненной этиологии (36,8–48,4%) и микстинфекциями (3,2–5,3%) также достоверно не различалось ($p>0,05$). Топика поражения желудочно-кишечного тракта была сходна во всех группах. Тяжелые формы острой кишечной инфекции не были ассоциированы с ацидозом определенного типа, их регистрировали у 22,6–28,9% обследованных ($p>0,05$). Частота обезвоживания (в том числе выраженного, 45,2–53,3%) не различалась между группами. Кетонурию чаще регистрировали у детей с ацидозом с высоким анионным провалом – у 78,9% (95% ДИ 60,6–97,2) – у 15 из 19 против 43,2% (95% ДИ 32,5–53,9) – у 58 из 134 в контроле ($p=0,06$). Различия по сопутствующей неинфекционной патологии у обследованных пациентов выявлены не были.

Основные клинические проявления острых кишечных инфекций, протекающих с различными

типами метаболического ацидоза, представлены в табл. 2. При оценке особенностей разных типов метаболического ацидоза выявлено, что в качестве клинического маркера ацидоза с высоким анионным промежутком в некоторой степени может служить учащение дыхания (OR 3,5; ДИ 1,3–9,3).

Влияние ацидотических сдвигов на организм ребенка – достаточно изученная проблема. Особо актуальна она в ургентной терапии, когда речь идет о декомпенсированных нарушениях КШС, часто несовместимых с жизнью и потому требующих неотложных мер [1, 6]. Необходимость немедленной коррекции декомпенсированного метаболического ацидоза введением раствора бикарбоната натрия обсуждается до сих пор, поскольку, помимо его положительного эффекта, накопились данные о негативных сторонах такого вмешательства. Введение его больным с лактат- и кетоацидозом приводило к выраженным гемодинамическим расстройствам, гиперосмолярности плазмы, парадоксальному снижению pH спинномозговой жидкости, внутриклеточному ацидозу, сердечно-сосудистой депрессии и пр. [1].

С другой стороны, в отечественной и зарубежной литературе опубликованы многочисленные наблюдения клинических последствий ацидемии, связанных с повреждающим действием медиаторов воспаления и других биологически активных веществ, высвобождающихся при низком значении pH. Спектр изменений очень широк: от нарушения регуляции воспалительной реакции до тяжелой иммунной дисфункции, септического шока, полиорганной недостаточности из-за низкой тканевой перфузии, артериальной гипотензии, гипогликемии и т.п.

Таблица 2. Клиническая характеристика острой кишечной инфекции у пациентов с различными типами метаболического ацидоза

Table 2. Clinical characteristics of acute intestinal infections in patients with different types of metabolic acidosis

Клинический симптом	1-я группа с ГХА (n=81)	2-я группа с АВАП (n=19)	3-я группа без МА (n=134)
Частота стула за сутки ¹	7 (4–12)	7 (3–10)	7 (3–10)
Продолжительность диареи, дни ¹	6 (5–7)	5 (1–8)	6 (4–8)
Частота рвоты за сутки ¹	6 (2–10)	6 (4–10)	6 (2–10)
Продолжительность рвоты, дни ¹	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–4)
Высота лихорадки ¹	38 (37,2–38,5)	37,8 (37,2–38,5)	38,2 (37,2–39)
Продолжительность лихорадки, дни ¹	4 (3–6)	3 (2–4)	5 (3–8)
Синдром избыточного газообразования ²	54 (66,7)	11 (57,9)	78 (58,2)
Абдоминальный болевой синдром ²	34 (42,2)	9 (47,4)	67 (50)
Длительность инфузи-онной терапии, дни	2 (2–3)	2 (1–4)	2 (1–4)
Тахипноэ ²	18 (22,2)	8 (42,1)	19 (14,2) $p_{1-3}=0,02$
Тахикардия ²	24 (29,6)	73 (6,8)	26 (19,4)

Примечание. ГХА – гиперхлоремический ацидоз; АВАП – ацидоз с высоким анионным промежутком. Остальные обозначения см. табл. 1.

Различные формы ацидоза (респираторные и метаболические) и его типы проявляются по-разному [1]. Соответственно и терапевтическая тактика не может строиться на единых, обобщенных принципах. Так, развитие острого декомпенсированного гиперхлоремического ацидоза требует введения бикарбоната натрия, тогда как коррекция ацидоза с высоким анионным разрывом нуждается в устранении причин, к нему приведших.

Одна из причин острого метаболического ацидоза – диарейные заболевания [6]. Расстройства КЩС в этой ситуации связаны со рвотой, жидким стулом, обезвоживанием, анорексией, которые, как известно, и составляют симптомокомплекс острых инфекционных диарей. Клинические признаки метаболического ацидоза в значительной мере маскируются симптомами основного заболевания [1, 6]. Тем не менее учет отдельных признаков может помочь при определении эффективной тактики лечения детей.

Ацидоз регистрировали почти у половины обследованных больных (40,7%), причем декомпенсированные проявления – у каждого десятого ребенка (9,3%). Алкалоз значительно реже, лишь у 5% обследованных. Необходимо уточнить: в наших наблюдениях КЩС крови определяли у детей с клиническими проявлениями, характерными для метаболических нарушений, т.е. при наличии выраженной слабости, сонливости, заторможенности, при нарушениях сна и аппетита, запахе ацетона изо рта и т.д.

Принято считать, что остро развившийся метаболический ацидоз при острой кишечной инфекции связан с большими потерями бикарбонатов, и поэтому носит характер гиперхлоремического. Такой вариант нарушения КЩС наблюдали у 39,2% (95% ДИ 33,1–45,3%) – у 81 из 246 детей. Используя ре-

зультаты лабораторных исследований крови, мы изучили варианты метаболического ацидоза, и оказалось, что у каждого пятого ребенка – 7,7% (95% ДИ 4,4–11) – у 19 из 246 ацидоз был с увеличенным анионным промежутком.

Известно, что метаболические нарушения коррелируют с частотой и выраженностью обезвоживания [6]. Действительно, тяжелое обезвоживание чаще наблюдали у детей с декомпенсированным метаболическим ацидозом (70% против 43%; $p<0,05$). Топика поражения желудочно-кишечного тракта, сопутствующие заболевания не оказывали значимого влияния на частоту развития метаболического ацидоза у детей, больных острой кишечной инфекцией. Выраженность и продолжительность диареи, частота развития болевого абдоминального синдрома, избыточного газообразования преобладали у детей с ацидемией ($p>0,05$). Характерные клинические проявления компенсации метаболических нарушений в виде тахипноэ и тахикардии также чаще регистрировали у детей с ацидозом. Достоверные различия по этому показателю выявили в группе с метаболическим ацидозом с высоким анионным промежутком. Наличие тахипноэ при острой кишечной инфекции в 3,5 раза увеличивает вероятность выявления у таких пациентов лактат- или кетоацидоза.

Заключение

Наши исследования не выявили патогномичных клинических симптомов различных вариантов метаболического ацидоза. Очевидно, что симптомокомплекс острых инфекционных диарей «маскирует» клинические проявления метаболического ацидоза, независимо от его типа и выраженности. Дети со среднетяжелыми и тяжелыми формами острой

кишечной инфекции, в первую очередь вирусной этиологии, в сочетании с обезвоживанием и кетонурией должны рассматриваться как группа риска по развитию метаболических нарушений. Наличие

учащенного дыхания ассоциируется с обезвоживанием и ацидозом с высоким анионным промежутком, что должно учитываться при выборе тактики ведения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Andrade O.V., Ihara F.O., Troster E.J. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. J Pediatr (Rio J) 2007; 83 (2): 11–21. DOI: 10,2223 / JPED.1616
2. Kim S.Y. Endocrine and metabolic emergencies in children: hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2015; 20: 179–186. DOI: 10,6065 / apem.2015.20.4.179
3. Анохин В.А., Халиуллина С.В., Гутор И.А. Ацетонемический синдром при острых кишечных инфекциях у детей. Детские инфекции 2012; 11 (1): 6–12. [Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Gutor I.A. Acetonemic syndrome in acute intestinal infections in children. Detskie infektsii 2012; 11 (1): 6–12. (in Russ)]
4. Kraut J.A., Madias N.E. Lactic Acidosis. N Engl J Med 2014; 371: 2309–2319. DOI: 10,1056 / NEJMr1309483
5. Hughes D., Doery J.C., Choy K.W., Flatman R. Calculated Chemistry Parameters – do they need to be harmonised? Clin Biochem Rev 2016; 37 (3): 131–134.
6. Huang L.H., Corden T.E. Pediatric Metabolic Acidosis Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/906440-clinical#b>

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Мезаденит и герпетические инфекции

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин

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

Mesadenitis and herpetic infections

G. R. Fatkullina, V. A. Anokhin

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

Рассмотрены варианты течения хронической герпетической инфекции у детей с вовлечением в процесс нескольких мезентериальных лимфатических узлов и формированием воспалительных конгломератов — мезентерита (мезаденита). Приводятся возможные этиологические факторы мезентерита, морфологические изменения в пораженных лимфоузлах: неспецифическая гиперплазия, в ряде случаев — некроз и нагноение. Демонстрируются клинические случаи мезентерита на фоне хронических герпесвирусных инфекций у детей дошкольного возраста с подробным описанием клинических проявлений в виде длительной лихорадки, хронической интоксикации, приступов болей в животе, сопровождающихся неустойчивым стулом. Приводится динамика основных лабораторных маркеров активности герпесвирусов, отслеживаются изменения в показателях инструментальных методов исследования. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы формирования подобных проявлений заболевания, роль системного воспалительного ответа и терапевтические подходы с применением противовирусных препаратов и глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: дети, мезентерит, мезаденит, инфекции, герпесвирусы, вирус герпеса человека 6-го типа, Эпштейна—Барр вирус, цитомегаловирус, системный воспалительный ответ.

Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А. Мезаденит и герпетические инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 167–170. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-167-170

The variants of the course of chronic herpesvirus infection in children with the involvement of several mesenteric lymph nodes in the process and the formation of inflammatory conglomerates — mesenteritis (mesadenitis) are considered. Possible etiological factors of mesenteritis, morphological changes in affected lymph nodes: nonspecific hyperplasia, in some cases — necrosis and suppuration, are given. Clinical cases of mesenteritis against chronic herpesvirus infections in preschool children are described with a detailed description of clinical manifestations in the form of prolonged fever, chronic intoxication, attacks of abdominal pain accompanied by an unstable stool. Dynamics of the main laboratory markers of herpesvirus activity is given, changes in the indices of instrumental methods of investigation are tracked. Possible pathogenetic mechanisms of the formation of such manifestations of the disease, the role of the systemic inflammatory response and therapeutic approaches with the use of antiviral drugs and glucocorticosteroids are discussed.

Key words: children, mesenteritis, mesadenitis, infections, herpesviruses, human herpesvirus 6, Epstein—Barr virus, cytomegalovirus, systemic inflammatory response.

For citation: Fatkullina G.R., Anokhin V.A. Mesadenitis and herpetic infections. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 167–170 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-167-170

Мезаденит (мезентериальный лимфаденит, мезентерит) относится к воспалительным заболеваниям мезентериальных лимфоузлов, представляет собой конгломерат из трех и более лимфоузлов размером более 5 мм в правом нижнем мезентериальном квадранте [1, 2]. Микроскопически в лимфатических узлах обнаруживается неспецифическая гиперплазия, в ряде случаев — некроз и нагноение.

В течение последних лет наметился рост заболеваемости мезаденитом среди детского населения, хотя не исключено, что это связано с улучшением диагностики и внедрением ультразвуковой и компьютерной техники. Наиболее подвержены болезни дети в возрас-

те 6–13 лет, причем девочки болеют реже мальчиков [2, 3]. Мезентериальный лимфаденит реже встречается у взрослых, что связано со значительным уменьшением у них частоты язвенного колита [2, 4]. Выделяют специфический (вызванный микобактериями туберкулеза) и неспецифический (вызванный другими возбудителями, бактериями и вирусами) мезадениты.

Неспецифический мезаденит — более распространенный вид болезни, проявляющийся острой и хронической формами [2, 3]. Причины заболевания на сегодняшний день до конца не изучены. При аппендиците и острых кишечных инфекциях мезаденит является следствием патологического (воспалительного) процесса в кишечнике. В подобных ситуациях можно говорить об энтерогенном пути распространения инфекции [3]. По всей видимости, инфекция проникает в брыжеечные лимфоузлы через кровь (гематогенный путь) или по лимфатическим путям (лимфогенный путь). Хотя нельзя исключить попадание возбудителей в кишечник с мокротой или слюной. Известно

© Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

много случаев развития мезаденита после заболеваний носоглотки и дыхательных путей (ангины, ОРЗ, легочного туберкулеза, инфекционного мононуклеоза, стрепто- и стафилококковой пневмонии, цитомегаловирусной инфекции и др.). При этом инфекция, вероятнее всего, распространяется вместе с заглатываемой мокротой [5]. В литературе формирование мезаденита (мезентерита) чаще связывают с туберкулезом, иерсиниозом, сальмонеллезом и т.д. [2, 6]; нередко уточнить причину не удается. Актуализирует проблему мезентерита риск формирования таких осложнений, как абсцесс, перитонит, сепсис, аппендицит [2, 6].

Среди возможных причин мезентерита в литературе упоминаются различные представители семейства *Herpesviridae* [1–3]. По определению ВОЗ, сегодня мы переживаем пандемию герпесвирусных инфекций: инфицированность взрослого и детского населения различными штаммами вирусов семейства *Herpesviridae* достигает 65–90% [7–13]. Широкий тканевый тропизм вирусов, способность их к персистенции и латенции, формирование не только острой, но и хронической формы инфекций, ассоциация с рядом тяжелых неинфекционных процессов (онкологическая и сердечно-сосудистая патология, трансплантология) — основные моменты, которые определяют особое место герпесвирусных инфекций в структуре вирусных процессов человека [13, 14]. Согласно собственным исследованиям, среди 147 детей с хроническими герпесвирусными инфекциями мезентерит отмечен нами у 11,6%. Приводим примеры мезентерита как проявления хронической герпесвирусной инфекцией.

Клинический пример 1

Мальчик, 4 лет. Обратились в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (РКИБ) г. Казани по поводу длительной (более 5 мес) субфебрильной температуры, слабости, периодических интенсивных болей в животе, сопровождающихся неустойчивым стулом, резкой слабостью, рвотой. Из анамнеза заболевания известно, что 6 мес назад перенес острое заболевание, сопровождавшееся фебрильной лихорадкой, выраженным ринитом, интенсивными болями в животе. После исключения острой хирургической патологии ребенок был госпитализирован в соматический стационар, где получал антибиотики, преднизолон, иммуноглобулин внутримышечно двукратно. После выписки в последующие месяцы отмечалась постоянная субфебрильная температура с периодическими (один раз в месяц) ее подъемами до 39°C и более в течение 4–5 дней, схваткообразными болями в животе, жидким или кашицеобразным стулом. Трижды был госпитализирован в стационар, каждый раз исключалась хирургическая патология, назначались антибиотики, пробиотики, симптоматические средства. Перечисленные мероприятия эффекта не давали. При обращении в РКИБ г. Казани отмечались

субфебрильная лихорадка, слабость, одутловатость лица, задержка стула в течение недели, боли в животе. Объективно: лимфаденопатия шейных лимфоузлов, тонзиллофарингит, бледность и одутловатость лица.

Результаты проведенных исследований. В общих анализах крови через месяц после первого эпизода повышения температуры — лимфоцитоз до 72% (в последующем 68–75%); гемоглобин 101 г/л (в последующем 99–103–98 г/л). Через 2,5 мес после первого эпизода повышения температуры, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, — увеличение поджелудочной железы, фиксированный перегиб в области дна желчного пузыря, внутрибрюшные лимфоузлы единичные, с сохраненной структурой, до 11 мм в диаметре. Через 4,5 мес, по данным повторного УЗИ, на фоне выраженного метеоризма в правой подвздошной области определялась свободная жидкость однородного характера до 24 мм, в левой подвздошной области — незначительное количество. У нижнего края правой доли печени и правом латеральном кармане множественные лимфоузлы (до 11–13 и 10 мм соответственно) пониженной эхогенности и однородной структуры, часть из них сгруппирована в пакеты размером 20×45 мм. Печень и селезенка не увеличены; увеличена поджелудочная железа (без изменений структуры).

Исследование на иерсиниозы, туберкулез — результат отрицательный. В общем анализе и биохимическом анализе крови — лимфоцитоз 68%, гемоглобин 98 г/л, повышен уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в 2 и 3 раза соответственно, прокальцитонин 0,2 нг/мл. В общем анализе мочи — оксалаты ++; амилаза мочи 18 норм. В кале гельминты и простейшие не обнаружены. Исследование кала на патогенную и условно-патогенную флору — результат отрицательный. В анализе кала на дисбактериоз кишечника — снижение нормофлоры. Кальпротектин выше нормы в 1,5 раза. Исследования крови на ВИЧ, возбудители гепатита, сифилиса отрицательные. Исследование на туберкулез отрицательно. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови обнаружена ДНК вируса герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа — 700 копий/мл; в слюне ДНК ВГЧ 6-го типа — 5400 копий/мл; IgG к ВГЧ 6-го типа положительные (коэффициент позитивности 7,9). Маркеры активности других герпесвирусов не обнаружены.

Диагноз: хроническая герпесвирусная (ВГЧ 6) инфекция в стадии активной репликации, мезаденит, серозит, тонзиллофарингит. Сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей; синдром дисбактериоза кишечника дефицитный, субкомпенсированный, 1-й степени. Анемия смешанной этиологии 1-й степени.

Назначена комплексная противовирусная терапия ацикловиром per os в течение 3 нед в индуцирующем режиме, с последующим переходом на поддерживающую терапию в течение 2 нед + препарат интерферона α-2b per rectum по пролонгированной схеме, в дальней-

шем инозина пранобекс per os. Через 2 нед от начала терапии появились единичные эпизоды нормальной температуры, в последующем (еще через 3 мес) с полной ее нормализацией. С момента начала противовирусной терапии прекратились эпизоды подъема температуры до фебрильных цифр. ДНК ВГЧ 6 в крови методом ПЦР через 2 мес — 200 копий/мл; исчезновения полное через 4 мес; в слюне — через 2–4–7 мес (от начала терапии) — 4500 — 1300 — 0 копий/мл соответственно.

Свободная жидкость в брюшной полости перестала определяться через 2 мес; внутрибрюшные лимфоузлы, по данным УЗИ, через 2 мес — единичные до 6–7 мм в диаметре; не визуализировались через 3 мес терапии. Периодические боли в животе полностью прекратились к 5-му месяцу, стул нормализовался через 6 мес курации больного. Срок наблюдения в консультативно-диагностическом кабинете г. Казани — 1 год 9 мес, ситуация стабильная, активности герпесвирусов нет, жалоб нет.

Клинический пример 2.

Девочка 3 лет. Родилась от первой беременности, протекавшей с гестозом, анемией, ОРВИ на сроке 31 нед, хронической внутриутробной гипоксией плода. Родоразрешение кесаревым сечением на сроке 39 нед. Масса при рождении 3250 г, длина тела 51 см. Родители девочки обратились в РКИБ г. Казани с жалобами на ежемесячные (в течение 8 мес) подъемы температуры до фебрильных значений, проявления гнойного тонзиллита в течение нескольких дней, рецидивирующий афтозный стоматит (3 эпизода за 1,5 мес). Назначение антибиотиков эффекта не дало, от глюкокортикостероидов эффект сомнительный. Консультирована иммунологом: аутовоспалительный синдром Маршалла? Рекомендовано применение преднизолона 1 мг/кг в течение 3 дней.

На момент обращения в РКИБ г. Казани: ребенок отстает в физическом развитии. Кожа бледная, без сыпи; на слизистой ротовой полости две свежие афты; миндалины рубцово изменены. Увеличены шейные лимфоузлы, максимальный диаметр 2,5 см. Печень +2,5 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, селезенка + 1 см из-под реберной дуги. Температура тела на момент обращения в пределах нормы (последний эпизод фебрильной лихорадки 10 дней назад). В общем анализе крови — лейкоцитоз ($12,04 \cdot 10^9$ /л), сдвиг лейкоформулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 12%), СОЭ 16 мм/ч. Обращает на себя внимание периодическое снижение уровня гемоглобина в крови 90–101 г/л; лимфоцитоз 65–71% (по данным амбулаторной карты пациента). В биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка повышен в 3 раза, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор — в пределах референтных значений. Патологически значимой микрофлоры из зева и носа не выделено. В общем анализе мочи без отклонений, моча стерильна. Незначительно

повышен уровень общего IgM, другие иммуноглобулины в пределах возрастной нормы.

Результаты ранее проведенных исследований крови на вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, Эпштейна–Барр вирус (ЭБВ), ВГЧ 6, цитомегаловирус (ЦМВ) методом ПЦР — отрицательные (чувствительность тест-системы с 1000 копий/мл), соскоб буккального эпителия на ЭБВ — отрицательный. Иммуноферментным анализом (ИФА) выявлены IgM к капсидному антигену (VCA) ЭБВ, IgM к ВПГ 1 и 2; IgG к ядерному антигену (NA) ЭБВ не обнаружены. С учетом неполного спектра маркеров герпесвирусов инфекций и низкой чувствительности применявшегося метода ПЦР проведено дополнительное обследование. Полученные результаты: в крови методом ПЦР (чувствительность метода <10 копий/мл) обнаружена ДНК ВГЧ 6-го типа — 600 копий/мл, ЭБВ — 300 копий/мл, цитомегаловирус — отрицательный; в слюне — ВГЧ 6-го типа — 1000 копий/мл, ЭБВ — 100 копий/мл, ЦМВ — отрицательный. Методом ПЦР выделена ДНК ВПГ 1. Методом ИФА обнаружены IgG к ВГЧ 6 с коэффициентом позитивности 11,6; антитела IgM и IgG к ЦМВ отрицательные.

Установлен диагноз: хроническая активная сочетанная герпесвирусная инфекция (ВГЧ 6+ЭБВ), моноклеозоподобный синдром; инфекция, обусловленная ВПГ 1, локализованная (афтозный стоматит) форма, рецидивирующая. Назначена комплексная противовирусная терапия: ацикловир per os 4 нед + препарат интерферона α -2b per rectum по пролонгированной схеме, в дальнейшем инозина пранобекс per os. Через 2 мес после начала противовирусной терапии наблюдался один эпизод повышения температуры до 38,3°C, без налетов в зеве, с небольшим увеличением селезенки. Состояние купировалось через 3 дня самостоятельно, маркеров активности герпесвирусов не обнаружено. Через 6 мес начала посещать детский сад. Через 8 мес стойкой ремиссии вновь гипертермия до 39°C без налетов в зеве. Отмечено повышение уровня С-реактивного белка в 5 раз, СОЭ 32 мм/ч, сдвиг лейкоформулы влево (палочкоядерные лейкоциты 6%), увеличение верхнешейных лимфоузлов и подчелюстной слюнной железы слева. Проведено комплексное обследование на маркеры активности герпесвирусных инфекций. Получены результаты: в крови методом ПЦР обнаружены ДНК ВГЧ 6-го типа — 460 копий/мл и ДНК ЦМВ — 360 копий/мл; в слюне ВГЧ 6-го типа — 131 000 копий/мл, ЦМВ — 82 400 копий/мл. В сыворотке крови методом ИФА обнаружены IgM к ЦМВ (IgG были отрицательными); IgG ВГЧ 6 (коэффициент позитивности 13,5); IgG к NA ЭБВ положительные (произошла сероконверсия).

Диагноз: ЦМВ-инфекция первичная, сиалоаденит. Сопутствующее заболевание: герпесвирусная (ВГЧ 6) инфекция, хроническая, реактивированная. Вновь назначена комплексная противовирусная терапия. Однократно введен дексазон внутримышечно.

Через месяц симптоматика купировалась. В крови ДНК ВГЧ 6 и ЦМВ исчезли через 1 и 1,5 мес соответственно (исследовались методом ПЦР). Через 2 мес произошла полная сероконверсия по ЦМВ-инфекции.

Заключение

Особенностью представленных случаев сочетанной герпетической инфекции у детей является формирование затяжного процесса на фоне выраженной воспалительной активности. Ранее проведенные собственные исследования подтверждают активацию маркеров воспаления у значительного числа больных герпетическими инфекциями [7, 9, 14]. Вероятнее всего, именно сочетанные варианты герпесвирусной

инфекции — активаторы системного воспалительного ответа. Представленные довольно редкие проявления герпесвирусных инфекций у детей требуют учета всего комплекса клинических и лабораторных маркеров, в том числе с оценкой их динамического мониторинга. Многоликость индуцируемых герпесвирусами процессов требует осторожности специалистов различного профиля в отношении их своевременной диагностики и выбора оптимального комплекса терапевтических мероприятий. Эффект от применения глюкокортикостероидов в подобных случаях объясним с точки зрения купирования воспаления, но не решает проблемы терапии основного патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Macari M., Hines J., Balthazar E., Megibow A. Mesenteric adenitis: CT diagnosis of primary versus secondary causes, incidence, and clinical significance in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178 (4): 853–858.
- Putrus A.S. Mesenteric Lymphadenitis Mesenteric Lymphadenitis: Background, Pathophysiology, Etiology. 2017; <http://emedicine.medscape.com/article/181162-overview>
- Sanchez T.R., Corwin M.T., Davoodian A., Stein-Wexler R. Sonography of abdominal pain in children: appendicitis and its common mimics. *J Ultrasound Med* 2016; 35 (3): 627–635. DOI: 10.7863/ultra.15.04047
- Frisch M., Pedersen B.V., Andersson R.E. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ* 2009; 338: b716. DOI: 10.1136/bmj.b716.
- Zinczuk J., Wójcikiewicz P., Kislik J., Fil D., Kemona A., Dadan J. Mesenteric lymphadenitis caused by Yersinia enterocolitica. *Prz Gastroenterol* 2015; 10 (2): 118–121. DOI: 10.5114/pg.2014.47504
- Sheridan A.D., Ehrlich L., Morotti R.A., Goodman T.R. Sonographic distinction between acute suppurative appendicitis and viral appendiceal lymphoid hyperplasia («pink appendix») with pathological correlation. *Ultrasound Q* 2015; 31 (2): 95–98. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000146
- Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Шайдуллина А.Х., Гарипова И.Д., Айбатова Г.И. Мононуклеозоподобный синдром у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61 (5): 132–135. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-132-135. [Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Shaydullina A.Kh., Garipova I.D., Aybatova G.I. Mononucleosis-like syndrome in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2016; 61 (5): 132–135. (in Russ)] DOI: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-132-135>.
- Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Искра И.П., Стrogанова М.А., Гуря О.А., Соколова О.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. Лечение и профилактика. *Научно-практический медицинский журнал* 2015; 4 (16): 29–35. [Martynova G.P., Bogvilene Ja.A., Iskra I.P., Stroganova M.A., Gura O.A., Sokolova O.A. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis in children. Treatment and prevention. *Nauchno-prakticheskij meditsinskij zhurnal* 2015; 4 (16): 29–35. (in Russ)]
- Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60 (5): 174–178. [Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Jafarova A.N. Disseminated herpes infections in children at the present stage. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60 (5): 174–178. (in Russ)]
- Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна–Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4-го типа). Методические рекомендации. *Украинский медицинский журнал* 2011; 2-III: 30–36. [Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infections caused by Epstein-Barr virus (the human herpes virus 4 type). Methodical recommendations. *Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2011; 2-III: 30–36. (in Russ)]
- Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Методические рекомендации. *Украинский медицинский журнал* 2011; 5-VII: 33–40. [Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infections caused by the human herpesvirus type 6. Methodical recommendations. *Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2011; 5-VII: 33–40. (in Russ)]
- Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. *Украинский медицинский журнал* 2012; 5-IX/X: 94–106. [Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. recommendations for the treatment of herpesvirus infections of the human. *Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2012; 5-IX/X: 94–106. (in Russ)]
- Khanna R., Smith C. Cellular immune therapy for viral infections in transplant patients. *Indian J Med Res* 2013; 138: 796–807.
- Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Азюкова Р.И. Анемия хронического заболевания и герпетические инфекции у детей. *Практическая медицина* 2014; 9 (85): 151–154. DOI: 10.7448/IAS.15.2.17372. [Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Azyukova R.I. Anemia of chronic disease and herpetic infections in children. *Prakticheskaya meditsina* 2014; 9 (85): 151–154. (in Russ)] DOI: 10.7448/IAS.15.2.17372.

Поступила 18.08.17

Received on 2017.08.18

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.

Сравнительная эффективность различных схем терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Исследование случай—контроль

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.В. Николаева, О.А. Назарова

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

Comparative efficacy of different schemes for the therapy of rotavirus gastroenteritis in children. Case—control study

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin, I.V. Nikolaeva, O.A. Nazarova

Kazan Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Цель исследования: сравнение эффективности различных видов терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Проведено исследование, дизайн которого соответствовал типу случай—контроль. Основная группа — 35 детей, госпитализированных в стационар с лабораторно подтвержденной ротавирусной инфекцией, которым назначалась современная схема терапии: низкоуглеводная диета, регидратация низкоосмолярными пероральными растворами, смектит диоктаэдрический, пробиотик, содержащий *Saccharomyces boulardii*. Пациентам группы сравнения ($n=35$) назначали традиционную «старую» схему терапии: диету, соответствующую столу № 4 по Певзнеру, оральные регидратационные растворы с осмолярностью 282 мОсм/л, антибактериальную терапию (цефтриаксон), смектит диоктаэдрический и панкреатин — в возрастных дозировках. Длительность наблюдения составила 5 дней.

Результаты. К 5-му дню лечения нормализация стула зарегистрирована у 91,4% [95% ДИ 82,1–100,7] — у 32 из 35 детей в основной группе и у 71,4% [95% ДИ 56,5–86,3] — у 25 из 35 детей в группе сравнения, ($p<0,05$, OR 4,27 [95% ДИ 1,06–17,2]). Сроки купирования синдрома избыточного газообразования также имели статистически значимые различия и были меньше у пациентов, получавших «новую» схему терапии (OR 2,8 [95% ДИ 1,01–8]). Положительный эффект от предложенной схемы также наблюдали при оценке длительности симптомов обезвоживания и сроков госпитализации.

Выводы. Проведенное исследование случай—контроль показало преимущество современных схем терапии ротавирусной инфекции у детей.

Ключевые слова: дети, ротавирусный гастроэнтерит, лечение, низкоосмолярные растворы.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Назарова О.А. Сравнительная эффективность различных схем терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Исследование случай—контроль. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 171–174. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-171-174

Objective research: compare the efficacy of different types of therapy for rotavirus gastroenteritis in children.

Materials and methods. A study was carried out, the design of which corresponded to the case—control type. The main group is children hospitalized in a hospital with laboratory confirmed rotavirus infection (35 cases), who were prescribed a modern regimen of therapy that included a low-carbohydrate diet, rehydration with low osmolar oral solutions, dioctahedral smectite, probiotic containing *Saccharomyces boulardii*. For each child of the main group was selected another patient (control), the corresponding sex, age, the period from the onset of the disease to admission to hospital, and the degree of dehydration. Patients of the control group ($n=35$) were assigned a traditional «old» therapy regimen, including a diet corresponding to Table No. 4 in Pevznur, oral rehydration solutions with osmolality of 282 mOsm/l, antibacterial therapy (ceftriaxone), dioctahedral smectite and pancreatin at age-dependent doses. The duration of the observation was 5 days.

Results: By the 5th day of treatment, the normalization of the stool was recorded in 91.4% [95% CI 82.1–100.7], 32/35 in the main group and 71.4% [95% CI 56.5–86.3], 25/35 children in the control ($p<0.05$, OR 4.27 [95% CI 1.06–17.2]). The timing of relief of excess meteorism also had statistically significant differences and was shorter in patients receiving a «new» therapy regimen (OR 2.8 [95% CI 1.01–8]). The positive effect of the proposed scheme was also observed when assessing the duration of dehydration symptoms and the timing of hospitalization.

Conclusions: The conducted study case—control showed the advantage of modern schemes of therapy of rotavirus infections in children.

Keywords: children, rotavirus gastroenteritis, treatment, low osmolar solutions.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Nikolaeva I.V., Nazarova O.A. Comparative efficacy of different schemes for the therapy of rotavirus gastroenteritis in children. Case-control study. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(5): 171–174 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-171-174

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения и профилактики, острые кишечные инфекции остаются серьезной проблемой педи-

атрии. Так, по данным WHO и WGO*, более 2 млрд человек ежегодно в мире переносят эпизод диареи, причем более 60% всех заболевших — дети [1]. В ряде

* Всемирная гастроэнтерологическая организация

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета
Назарова Ольга Александровна — к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул.Бутлерова, д. 49

стран и регионов острые кишечные инфекции — серьезнейшая проблема в сфере защиты здоровья матери и ребенка, требующая мобилизации всех средств и ресурсов здравоохранения.

Не следует забывать также и то, что кишечные инфекции в материальном плане — высокочастотная острая детская патология [2]. В рамках оценки Глобального бремени болезней (*Global burden of disease*, 2010) среди 25 главных причин потерянных лет жизни острые желудочно-кишечные инфекции занимают 4-ю позицию [3].

Понимание патогенеза и причин инфекционных диарей, сформировавшееся в последнее десятилетие, способствовало пересмотру тактики в диагностике и лечении взрослых и детей. Тому было немало предпосылок. Менялась эпидемиология и спектр потенциальных возбудителей острых кишечных инфекций, расширялись терапевтические возможности, появилась активная профилактика самой распространенной детской кишечной инфекции — ротавирусной и т.п. Причем динамика этих изменений за последние 20–30 лет стала просто стремительной. В отечественном здравоохранении изменения коснулись в первую очередь педиатрической практики. Появилось большое число публикаций на этот счет, рекомендаций по использованию лекарственных препаратов самых разных групп, организации пищевого рациона больного ребенка, необходимости антибактериальной терапии и т.п. Тем не менее наши наблюдения показывают, что использование современных рекомендаций по ведению больных острыми кишечными инфекциями не стало устоявшейся практикой. Более того, они становятся предметом дискуссий во врачебной среде.

Таблица 1. Клиническая характеристика острых кишечных инфекций у детей на момент включения в исследование ($n=70$), абс. (%)

Table 1. Clinical characteristics of acute intestinal infections in children at the time of research ($n=70$)

Синдром/Симптом	Основная группа, $n=35$	Группа сравнения, $n=35$	p
Гастрит	3 (8,6%)	2 (5,8)	0,500
Гастроэнтерит	29 (82,6%)	28 (79,8)	0,758
Гастроэнтероколит	2 (5,8%)	3 (8,6)	0,500
Энтерит, энтероколит	1 (3%)	2 (5,8)	0,555
Частота стула до 3 раза в сутки	13 (37,1%)	14 (40)	0,806
Частота стула 4–10 раза в сутки	20 (57,1%)	18 (51,4)	0,631
Частота стула больше 10 раз в сутки	2 (5,8%)	3 (8,6)	0,500
Доля детей с абдоминальным синдромом	17 (48,6%)	16 (45,7)	0,810
Доля детей с избыточным газообразованием	18 (51,4%)	19 (54,3)	0,811
Частота рвоты до 5 раз в сутки	14 (40 %)	16 (45,7)	0,629
Частота рвоты более 5 раз в сутки	18 (51,4%)	17 (48,6)	0,811
Доля детей с лихорадкой выше 38°C	16 (45,7%)	15 (42,9)	0,809
Доля детей с обезвоживанием	19 (54,3%)	19 (54,3)	0,632

Поэтому мы попытались, суммируя результаты собственных исследований и опираясь на рекомендации экспертов ESPGHAN/ESPID, 2014 [4], проанализировать эффективность различных подходов к лечению ротавирусных гастроэнтеритов у детей.

Цель исследования — сравнение эффективности различных видов терапии ротавирусных гастроэнтеритов у детей. Для этого проведено исследование, дизайн которого соответствовал типу случай—контроль.

Характеристика детей и методы исследования

Из госпитализированных в детский стационар Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в 2015 г. пациентов мы отобрали детей (основная группа — 35 детей) с лабораторно подтвержденной ротавирусной инфекцией. Пациентам назначалась современная схема терапии, включавшая низкоуглеводную диету, регидратацию низкоосмолярными пероральными растворами (осмолярность 245 мОсм/л, содержание Na 60 ммоль/л), смектит диоктаэдрический, пробиотик, содержащий *Saccharomyces boulardii*. Группу сравнения (35 детей) отбирали по данным медицинских карт стационарного больного (форма 033/у). Каждому ребенку исследуемой группы был подобран в пару пациент (контроль) соответствующего пола, возраста, срока от начала заболевания до поступления в стационар, степени выраженности обезвоживания. Все дети переносили ротавирусную инфекцию в среднетяжелой форме. Длительность наблюдения в стационаре составила 5 дней. Пациентам группы сравнения на этапе приемного покоя стационара назначали традиционную «старую» схему терапии, которая включала диету, соответствующую столу № 4 по Певзнеру, оральные регидратационные раство-

ры с осмолярностью 282 мОсм/л и содержанием Na 89,6 ммоль/л, антибактериальную терапию (цефтриаксон), смектит диоктаэдрический и панкреатин — в возрастных дозировках. То есть включенные в исследование пациенты были идентичны по основным характеристикам, за исключением различий в назначаемых схемах терапии. Исходные данные пациентов сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Половина детей, включенных в исследование, имели клинику умеренного обезвоживания (экзикоз 1-й степени). Достоверных различий по выраженности диарейного, абдоминального синдромов, частоте рвоты не выявлено. Эффективность лечения оценивали по клинической картине в течении 5 сут пребывания больного в стационаре.

Данные обработаны с помощью статистических программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала — ДИ ($\pm 1,96 SD$). При распределении признака, отличном от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали с помощью двустороннего t -критерия Стьюдента (в случае нормального распределения признака) и критерия Манна—Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнение категориальных данных проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при малом числе наблюдений). Для оценки связи двух признаков (r) применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Для расчета отношения шансов (OR) использовали четырехпольные таблицы.

Таблица 2. Частота регистрации и продолжительность основных симптомов острых кишечных инфекций у детей, получавших разные схемы терапии ($n=70$)

Table 2. The incidence and duration of the main symptoms of acute intestinal infections in children who received different schemes of treatment ($n=70$)

Клинический симптом	Основная группа, $n=35$	Группа сравнения, $n=35$	p
Диарея, сут (M [95% ДИ])	2,9 [0,6–5,2]	4,7 [1,2–8,2]	0,048
Нормализация стула на 3-й день, абс. (%)	15 (42,9)	8 (22,9)	0,074
Нормализация стула на 5-й день, абс. (%)	32 (91,4)	25 (71,4)	0,031
Абдоминальный болевой синдром, сут (M [95% ДИ])	1,4 [0,1–2,7]	2,3 [0,2–4,4]	0,649
Купирование болевого синдрома на 3-й день, абс. (%)	30 (85,7)	27 (77,1)	0,489
Синдром избыточного газообразования, сут (M [95% ДИ])	1,8 [0,08–3,5]	3,4 [1,1–4,5]	0,043
Купирование метеоризма на 3-й день, абс. (%)	27 (77,1)	19 (54,3)	0,044
Рвота, сут (M [95% ДИ])	1,1 [0,05–2,2]	2,1 [0,07–4,1]	0,384
Купирование рвоты на 3-й день, абс. (%)	33 (94,3)	29 (82,6)	0,132
Обезвоживание, сут (M [95% ДИ])	1,5 [0,1–1,9]	2,7 [0,4–5]	0,042
Лихорадка, сут (M [95% ДИ])	2,3 [0,2–4,6]	3,4 [0,3–6,5]	0,837
Длительность госпитализации, сут (M [95% ДИ])	4,7 [1,3–8,1]	5,9 [1,5–14,7]	0,045

Результаты

Результаты исследования показали, что длительность диарейного синдрома в основной группе была меньше, чем в группе сравнения, в среднем на 1,8 сут, $p<0,05$ (табл. 2).

К 5-му дню лечения нормализация стула зарегистрирована у 32 (91,4% [95% ДИ 82,1–100,7]) пациентов в основной группе и у 25 (71,4% [95% ДИ 56,5–86,3]) детей в группе сравнения, ($p<0,05$, OR 4,27 [95% ДИ 1,06–17,2]). Сроки купирования синдрома избыточного газообразования также имели статистически значимые различия и были меньше у пациентов, получавших «новую» схему терапии (OR 2,8 [95% ДИ 1,01–8]). Положительный эффект от предложенной схемы также наблюдали при оценке длительности симптомов обезвоживания и сроков госпитализации.

Обсуждение

В этиологической структуре острых инфекционных диарей в последние десятилетия произошли кардинальные изменения. На сегодняшний день основной причиной острых кишечных инфекций у детей являются энтеропатогенные вирусы. По данным исследователей, с ротавирусами ассоциировано 110 млн случаев инфекционных диарей, 2 млн госпитализаций, 350–500 тыс. летальных исходов в год [1, 2, 4].

Согласно рекомендациям экспертов AAP^{**}, ESPGHAN^{***}, ESPID^{****}, WOG, WHO, пероральная регидратация при острых диарейных заболеваниях —

^{**} American Academy of Pediatrics.

^{***} European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

^{****} European Society for Paediatric Infectious Diseases.

основное/базовое направление терапии (уровень доказательности IA), которой (наряду с соблюдением диеты) бывает достаточно для достижения успеха в лечении [1, 2, 4]. К сожалению, на практике продолжается использование регидратационных растворов с высокой осмолярностью, что приводит к увеличению периода диареи. Распространенной ошибкой врачей остается массовое, чуть ли не «поголовное» назначение антибактериальных препаратов. Сегодня доказано, что применение антибиотиков при вирусных диареях пролонгирует диарейный синдром, становится причиной развития нежелательных побочных лекарственных реакций, приводит к удорожанию лечения.

Вопрос необходимости назначения ферментных препаратов в комплексной терапии острых вирусных диарей также остается открытым. В Российские клинические рекомендации по лечению вирусных диарей они включены, в зарубежные — нет. При высокой распространенности феномена мальдигестии (мальабсорбции) при ротавирусной инфекции связать его развитие с недостаточностью функции поджелудочной железы не всегда возможно. Причина его, как известно, несколько иная и, видимо, поэтому мы не всегда видим ожидаемый результат применения ферментов. Та же ситуация и с иммуномодуляторами. Оценка их эффективности в лечении острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей требует более полного изучения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Farthing M., Salam M., Lindberg G. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2012. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-russian> Ссылка активна на 06.07.2017.
2. King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C. The Management of Acute Diarrhea in Children: Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy. CDC. MMWR. 2003. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5216a1.htm> Ссылка активна на 06.07.2017.
3. Global burden of disease. Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington, 2013. http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_EuropeCentralAsia/IHME_GBD_WorldBank_EuropeCentralAsia_FullReport_RUSSIAN.pdf Ссылка активна на 06.07.2017.
4. Guarino A., Ashkenazi S., Gedrel D. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. Update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59 (1): 132–152. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375
5. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine — impact for probiotics. Ann Nutr Metab 2010; 57: 6–9. DOI: 10.1159/000309015.
6. Olek A., Woynarowski M., Ahren I.L., Kierku J., Socha P., Larsson N., Önnings G. Efficacy and Safety of Lactobacillus plantarum DSM 9843 (LP299V) in the Prevention of Antibiotic-Associated Gastrointestinal Symptoms in Children-Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Pediatr 2017; 186: 82–86. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.047.

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Оценка минерального статуса у юных спортсменов

Н.В. Рылова¹, Н.А. Троегубова¹, А.В. Жолинский², А.П. Середина², М.Г. Оганнисян²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва, Россия

Assessment of mineral status in young athletes

N.V. Rylova¹, N.A. Troegubova¹, A.V. Zholinsky², A.P. Sereda², M.G. Hovhannisyan²¹Kazan State Medical University at the Ministry of Health of the Russian Federation;²Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical-Biological Agency of Russia», Moscow.

Статья посвящена изучению обмена наиболее важных биоэлементов для восстановления физической работоспособности юных атлетов — это кальций, магний, калий, железо, хром, цинк. Представлены современные отечественные и зарубежные исследования по вопросам диагностики и коррекции дисэлементозов у детей и подростков, занимающихся спортом. Обсуждаются особенности метаболизма организма ребенка, испытывающего предельные физические и психоэмоциональные нагрузки. Представлены данные о том, как реализуется взаимодействие макро- и микроэлементов между собой и как это взаимодействие отражается на тренировочной и соревновательной деятельности. Нарушение обмена минералов является одним из факторов, способных привести к широкому спектру расстройств в состоянии юных спортсменов.

Ключевые слова: дети, юные спортсмены, минералы, биоэлементы.

Для цитирования: Рылова Н.В., Троегубова Н.А., Жолинский А.В., Середина А.П., Оганнисян М.Г. Оценка минерального статуса у юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 175–183. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-175-183

The article is devoted to the study of the exchange of the most important bioelements for the restoration of the physical working capacity of young athletes — calcium (Ca), magnesium (Mg), potassium (K), iron (Fe), chromium (Cr), zinc (Zn). Native and foreign studies on the diagnosis and correction of diselementosis in children and adolescents involved in sports are presented. The peculiarities of the metabolism of an organism of a child experiencing extreme physical and psychoemotional loads are discussed. And also data on how the interaction of macro — and microelements is realized among themselves, and how this interaction is reflected in training and competitive activities. The violation of the exchange of minerals is one of the factors that can lead to a wide range of disorders in the condition of young athletes.

Keywords: children, young athletes, minerals, bioelements.

For citation: Rylova N.V., Troegubova N.A., Zholinsky A.V., Sereda A.P., Hovhannisyan M.G. Assessment of mineral status in young athletes. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62(5): 175–183 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-175-183

По данным отечественных ученых, дисмакро- и микроэлементозы встречаются у подавляющего большинства населения различных регионов России. Но, несмотря на наличие широкомасштабных исследований дисбаланса минералов, проблема их высокой распространенности остается актуальной и до настоящего времени недостаточно изученной [1–4]. Имеется ограниченное количество сведений о взаимосвязях содержания минералов и показателей

деятельности спортсменов. В частности, нет полного представления о том, как реализуется в организме взаимодействие макро- и микроэлементов между собой и как это взаимодействие отражается на тренировочной и соревновательной деятельности.

Большинство исследований, в которых обсуждалась роль минералов при высокоинтенсивных занятиях спортом, касалось взрослых атлетов. В то же время дисэлементозы у юных спортсменов остаются наименее изученными, хотя и чрезвычайно распространенными состояниями. Известно, что организм атлета, испытывающий предельные физические и психоэмоциональные нагрузки, высокочувствителен к дефициту макро- и микроэлементов. Нарушение обмена минералов является одним из факторов, способных привести к широкому спектру расстройств в состоянии здоровья спортсмена.

Одной из главных задач при исследовании взаимосвязи между содержанием макро- и микроэлементов и состоянием здоровья является выбор чувствительных методов анализа и информативных биосубстратов. В настоящее время с целью получения высокоточного результата используются многоэлементные методы

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Троегубова Наталья Александровна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Жолинский Андрей Владимирович — к.м.н., директор Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России

Середина Андрей Петрович — д.м.н., вед. научн. сотр. Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА Оганнисян Мкртыч Гагикович — к.б.н., начальник организационно-исследовательского отдела Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России

121059 Москва, ул. Б. Дорогомиловская, д. 5

атомно-эмиссионной спектроскопии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой. В связи с развитием профилактического направления в медицине все больший интерес привлекают исследования таких биологических субстратов, как волосы и слюна, так как неинвазивность, информативность, доступность забора материала представляют хорошие перспективы для осуществления массового контроля за состоянием здоровья атлетов.

Представления о макро- и микроэлементах

Учение о микроэлементах и микроэлементах заложено в 20-е годы XX столетия выдающимся русским ученым-биохимиком В.И. Вернадским. С 1920 по 1932 г. он опубликовал работы, показавшие связь между химическим составом живых организмов и химией земной коры. В дальнейшем вопрос был углубленно разработан А.П. Виноградовым (сформулировал понятие о биогеохимических провинциях), В.В. Ковальским, Г.А. Бабенко, А.П. Авцыным, А.А. Жаворонковым (создали учение о микроэлементах), В.Л. Сусликовым и др. [3–7]. С начала 1980-х годов интерес к проблеме микроэлементозов в России стал ослабевать, а за рубежом именно в это время начинается новый расцвет микроэлементологии.

Несмотря на длительную историю изучения химических элементов, на современном этапе остается немало вопросов. Так, до сих пор нет единой и совершенной классификации биоэлементов. Традиционно все минеральные вещества делят на три группы по содержанию их в организме человека: макроэлементы, концентрация которых в организме превышает 0,01%, микроэлементы — концентрация от 0,00001 до 0,01% и ультрамикроэлементы — концентрация ниже 0,000001%. В основе другой классификации лежат представления о физиологической роли химических элементов в организме. Согласно ей, химические элементы делятся на «эссенциальные» (жизненно необходимые), «условно-эссенциальные» и токсичные. В основе следующей классификации лежит «тропность» элементов к определенным органам и тканям. Согласно данной схеме, элементы предложено делить на три группы: локализующиеся в костной ткани, локализующиеся в ретикулоэндотелиальной системе и элементы, не обладающие тканевой специфичностью.

В последнее время обращают на себя внимание новые классификации биоэлементов. Так, И.С. Полянская (2014) предлагает перейти на единую международную классификацию биоэлементов с учетом действительного значения латинских приставок (макро-, милли-, микро-, наноэлементы) по среднему содержанию в крови или в женском молоке (содержание элементов в этой биологической среде в разных районах мира различается мало, в силу гомеостатических механизмов) [8].

Актуальной остается задача достоверной оценки минерального дисбаланса у человека (при многих болезнях и в условиях физиологической нормы). Трудности в решении этой проблемы связаны с отсутствием достоверных и обоснованных критериев элементного дисбаланса, особенно на его латентной (доклинической) стадии. Широко используемая в настоящее время количественная оценка минерального состава биосубстратов проявляет себя как валидный показатель нарушенного элементного гомеостаза лишь при крайних формах гипо- и гиперэлементозов, клиническая диагностика которых вполне доступна. Распознавание латентных форм элементозов (абсолютное большинство всех нарушений элементного гомеостаза) с помощью прямого измерения уровня минералов в биосубстратах является затруднительным [9].

Главной задачей при исследовании взаимосвязи содержания макро- и микроэлементов и состояния здоровья человека является выбор чувствительных методов анализа и информативных биосубстратов. С этой целью исследователями используются самые разнообразные инструментальные методы, в том числе молекулярно-абсорбционный, спектральный, электрохимический, хроматографический, радиохимический, атомно-абсорбционный. В последние годы все большее распространение получают многоэлементные методы: рентгенофлуоресцентный и нейтронно-активационный, а также методы атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

Наиболее информативными маркерами воздействия химических элементов на ранней стадии клинической диагностики микроэлементозов принято считать те ткани и органы, которые депонируют и накапливают элементы. Так, цельная кровь, сыворотка крови, слюна, моча, ликвор, спинномозговая жидкость и др. являются информативными биосредами для диагностики состояния здоровья человека. Твердые ткани (волосы, ногти, зубы) представляют элементный статус, сформировавшийся на протяжении длительного времени, и также пригодны для исследований на больших группах населения. На современном этапе анализ элементов в отдельно взятой биологической среде организма представляется односторонним и необъективным, перспективными являются исследования, показывающие взаимоотношения между содержанием биоэлементов в различных субстратах [10]. Одни методы, например, определение элементов в крови и моче, уже давно используются специалистами различных медико-биологических направлений, другие, такие как определение микроэлементов в волосах, костной ткани, только сейчас входят во врачебную практику [10, 11].

Волосы являются отличным материалом для исследования макро- и микроэлементов. Концентрация химических элементов в волосах наиболее полно

отражает их тканевое содержание и хорошо коррелирует с элементным профилем внутренней среды организма, не зависит от суточной ритмики физиологических процессов и временных особенностей рациона. В исследованиях отечественных ученых показано, что химический состав волос — интегральный показатель, который подвержен более выраженным изменениям, чем цельная кровь, что определяет ценность данного биосубстрата, в том числе и на стадии донозологической диагностики [11].

Состав слюны, в отличие от сыворотки крови, стал предметом изучения только в последние десятилетия. Смешанная слюна — это биологическая жидкость, в состав которой входят белки, ферменты, гормоны, липиды, углеводы и минеральные компоненты из слюнных желез, сыворотки крови и тканей полости рта. Слюнные железы тонко реагируют на любые изменения в состоянии внутренних органов и систем организма, будь это патологический процесс или физиологическое состояние. Сбор и анализ слюны — один из новых и нетравматичных методов исследования в медицине, имеет хорошие перспективы для осуществления неинвазивных способов контроля за состоянием здоровья населения [12]. Доступность протоков и особенности регуляции слюноотделения создают удобства для исследования секрета желез в диагностических целях и не требуют специальных условий для сбора материала, что удобно при массовых обследованиях.

В настоящее время не вызывает сомнений значительная роль макро- и микроэлементов в многообразных функциях организма в целом и каждой клетки в отдельности. Микронутриенты проявляют убиквитарные функции, т.е. участвуют во всех биохимических процессах и оказывают влияние на нормальное функционирование всего организма. Причины дефицита микронутриентов многочисленны: недостаточное поступление в связи с низким содержанием элементов в продуктах питания, нарушение усвоения, увеличение потребности и др.

Нерациональное питание — наиболее распространенная причина недостатка минеральных веществ. В рационах детей и подростков снижено количество таких продуктов, как мясо, молоко, рыба, яйца, растительное масло, фрукты и овощи, а употребление рафинированных продуктов и продуктов низкого качества, содержащих большое количество углеводов (хлебобулочная продукция, картофель, сладости), постоянно увеличивается. Все это создает дефицит эссенциальных алиментарных факторов, снижает защитные силы организма, приводит к ухудшению показателей здоровья и антропометрических характеристик у детей, препятствует усвоению необходимых макро- и микроэлементов.

Широко распространенной формой недостаточности микроэлементов является субнормальная обеспеченность микронутриентами, которая встречается

у практически здоровых детей разного возраста. Основные ее причины — нарушения в питании беременных и кормящих матерей, нерациональное вскармливание детей первого года жизни, широкое использование в питании рафинированных продуктов, потеря микронутриентов при длительном хранении и кулинарной обработке. Субнормальная обеспеченность микронутриентами длительно протекает латентно и не сопровождается выраженными симптомами, но значительно снижает устойчивость детей к действию различных инфекций, их физическую и умственную работоспособность, замедляет сроки выздоровления больных [13–15].

Химический состав биологических объектов зависит и от биогеохимических особенностей региона. Известно, что на поверхности Земли обнаруживаются области с повышенным или пониженным содержанием определенных химических элементов. Так как совершенно нерастворимых в воде веществ нет, теоретически каждый химический элемент, содержащийся в земной коре, должен находиться в тех или иных количествах в природных водах. Качество природных вод служит важным фактором здоровья населения. Химический состав воды является уникальным для конкретной местности, а микроэлементный статус человека зависит от содержания минералов в питьевой воде. Неблагоприятный состав питьевой воды — один из ведущих факторов возникновения заболеваний у взрослых и детей. Длительное употребление питьевой воды некачественного микроэлементного состава также негативно отражается на минеральном статусе человека.

В настоящее время большое значение приобретают техногенные дисэлементозы. Антропогенное загрязнение окружающей среды связано с микроэлементами из группы тяжелых металлов и радиоактивными изотопами. Производственная деятельность способствует появлению в окружающей среде отдельных районов с аномальным содержанием химических элементов. Формируются техногенные геохимические ландшафты, а при накоплении радиоактивных элементов — радиогеохимические провинции. Исследования, проведенные рядом авторов, позволили во многом связать состояние здоровья населения с состоянием окружающей среды данной местности [16, 17]. Изменение микроэлементного состава тканей человека соответствует элементному составу техногенных геохимических аномалий в местах проживания.

Заболевания внутренних органов могут значительно нарушить обмен минеральных веществ в организме. Хронические гастриты, гастродуодениты, энтериты, патология билиарного тракта способны приводить к дисбалансу железа, меди, цинка, селена и других минералов. При хронических заболеваниях почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит) увеличивается потеря минеральных веществ с мочой. Элементный дисбаланс у детей

с дисметаболической нефропатией характеризуется изменениями концентраций бора, магния, селена, натрия. Анализ данных литературы свидетельствует о наличии различных изменений содержания химических элементов и у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Отклонения в содержании химических элементов в организме человека могут быть вызваны различными факторами: внешними (экология, профессия, питание) или внутренними (заболевания, генетические особенности и др.). Нарушение обмена макро- и микроэлементов является одним из факторов, способных привести к широкому спектру расстройств в состоянии здоровья детей и подростков.

На сегодняшний день имеется ограниченное количество работ о взаимосвязях содержания минералов и показателей деятельности юных спортсменов. В частности, нет полного представления о том, как реализуется в организме взаимодействие макро- и микроэлементов между собой и как это взаимодействие отражается на тренировочной и соревновательной деятельности.

Значение макро- и микроэлементов в метаболизме юных спортсменов

Современное развитие спорта высших достижений целиком и полностью опирается на детско-юношеский спорт. К занятиям физической культурой привлечено более 3 млн детей, подростков, юношей и девушек, из них 63,3 тыс. — высококвалифицированные спортсмены. С каждым десятилетием большой спорт молодеет. Главная задача медицинского наблюдения за юными спортсменами заключается в комплексном подходе, направленном на изучение адаптации организма к физическим нагрузкам.

Учебно-тренировочные занятия юных спортсменов требуют напряженности обменных процессов, увеличения расходов и потребности в энергии, витаминах и минералах. Дефицит биоактивных элементов приводит к нарушению гомеостаза, что лимитирует жизненно важные функции организма. Основой этих нарушений является потеря эссенциальных и накопление токсичных минералов. Организм молодого атлета, испытывающий предельные нагрузки, высокочувствителен к дефициту макро- и микроэлементов.

Дисэлементозы у юных спортсменов — наименее изученные, хотя и чрезвычайно распространенные состояния. Они интенсивно изучаются на протяжении нескольких лет специалистами различных направлений в России [18] и за рубежом, но интерес к данной проблеме не ослабевает. Среди элементов, которые входят в состав человеческого тела, кальций занимает пятое место после четырех главных элементов — углерода, кислорода, водорода и азота. Это один из важнейших для организма макроэлементов. Кальций, с одной стороны, выполняет важную пластическую

функцию, образуя прочные соединения с белками, фосфолипидами и органическими кислотами, а с другой — влияет на протекающие в организме физиологические и биохимические процессы. Он принимает участие в регуляции проницаемости клеточных мембран, механизме мышечного сокращения, секреции и действии гормонов, контролирует ряд ферментных процессов, участвует в свертывании крови.

Большую роль кальций играет в построении костной ткани. Он поступает в организм с продуктами питания и питьевой водой, но попадающие с пищей соединения практически нерастворимы в воде, поэтому кальций относится к трудноусвояемым элементам. В плазме кальций представлен двумя фракциями: диффундирующей (комплексы кальция с белками — примерно 1/3 общего количества) и недиффундирующей (ионизированный кальций и его комплексы с кислотами). Комплексы кальция с белками служат своего рода депо.

Изменение концентрации ионизированного кальция имеет весьма тяжелые последствия. Ее снижение приводит к нарушению минерализации костной ткани, рахиту и остеомалации, снижению и утрате мышечного тонуса, повышенной возбудимости двигательных нейронов и тетаническим судорогам. Комплекс ионизированного кальция с белком кальмодулином оказывает влияние не только на активность большого числа ферментов и транспорт ионов, но и на функционирование многих структурных элементов в клетке. В первую очередь это актин-миозин-комплекс гладких мышц, а в других клетках — микрофиламенты, которые влияют на подвижность, изменение формы клеток, высвобождение секреторных гранул, процесс эндоцитоза. Не менее значима роль ионизированного кальция как медиатора действия гормонов — вазопрессина, адренокортикотропного гормона, ангиотензина II, серотонина, гонадолиберина, лютеинизирующего гормона.

В клетках концентрация кальция незначительна. В основном этот кальций связан с белками и фосфолипидами клеточных мембран и мембран органелл. Во внеклеточной жидкости концентрация кальция выше. Градиент концентрации ионов кальция по разные стороны от мембраны поддерживается с помощью кальциевого насоса. В костях кальций представлен фосфатами, карбонатами, солями органических кислот. Минеральные компоненты костной ткани находятся в состоянии химического равновесия с ионами кальция и фосфата сыворотки крови.

При недостаточном поступлении макроэлемента в период роста организм не способен достичь генетически запрограммированной пиковой костной массы. У взрослого человека за сутки из костной ткани выводится до 700 мг кальция и столько же откладывается вновь. Следовательно, костная ткань, помимо опорной функции, играет роль депо кальция и фосфора, откуда организм извлекает их при недостатке

поступления с пищей. Постоянно происходящие процессы резорбции и образования новой костной ткани регулируются разными факторами. К ним в первую очередь относят кальцийрегулирующие гормоны: паратгормон, кальцитонин, активный метаболит витамина D₃-кальцитриол.

На метаболизм кальция в организме большое влияние оказывают пищевые продукты. Так, богатым источником элемента являются молоко и молочные продукты, поэтому они должны содержаться в рационе юных спортсменов в достаточном количестве. Усвояемость кальция зависит от его соотношения с ингредиентами пищи, в основном с жирами, магнием и фосфором. На всасывание макроэлемента отрицательно влияет избыток магния и калия в пище, которые конкурируют с ним за желчные кислоты.

Большое значение для динамики концентрации кальция имеет секреция кортизола. Так, у спортсменов с высоким содержанием кортизола в крови часто отмечается потеря кальция. Повышенное его потребление наблюдается при росте костной ткани у подростков и у спортсменов при значительных физических нагрузках. В юношеском возрасте при усиленном росте организма дефицит кальция проявляется мышечными болями и судорогами, особенно после интенсивных физических нагрузок. Все это ограничивает занятия спортом. Характер изменений в содержании кальция отражает функциональное состояние организма спортсменов, и поэтому эти данные можно использовать как дополнительные диагностические критерии, позволяющие судить об интенсивности минерального обмена, а также о возможности своевременного выявления предпатологических состояний.

Магний является важнейшим внутриклеточным компонентом. В организме взрослого человека содержится 140 г магния, причем 2/3 от этого количества приходится на костную ткань. До 80–90% внутриклеточного магния находится в митохондриях. В крови человека около 50% магния находится в связанном состоянии, а остальная часть — в ионизированном. Главное депо магния — в костях и мышцах. Магний участвует в обменных процессах, тесно взаимодействуя с калием, натрием, кальцием, служит активатором для множества ферментативных реакций. Нормальный уровень магния в организме необходим для обеспечения «энергетики» жизненно важных процессов, регуляции нервно-мышечной проводимости, тонуса гладкой мускулатуры, стимуляции образования белков. Магний участвует в регуляции состояния клеточной мембраны и трансмембранном переносе ионов кальция и натрия, самостоятельно участвует во многих метаболических реакциях по образованию, накоплению, переносу и утилизации энергии, свободных радикалов и продуктов их окисления. Поэтому микроэлемент в первую очередь определяет нормальную работу

нервной системы, функцией которой является управление деятельностью организма, координирование протекающих в нем процессов, установление взаимосвязей организма с внешней средой, формирование адекватных приспособительных реакций и стрессоустойчивости.

Дефицит макроэлемента проявляется разнообразными клиническими симптомами и синдромами, которые можно сгруппировать по нарушениям основных функций магния. Первая группа заболеваний связана с нарушением электрической возбудимости клетки. При дефиците ионов Mg²⁺ нарушается их обмен на мембране клеток, электрическая возбудимость клеток повышается и клетка становится перевозбудимой: сверхвозбудимость нервных клеток проявляется тем, что человек становится эмоциональным, плаксивым, раздражительным, тревожным, подавленным, плохо спит. Повышение возбудимости кардиомиоцитов может привести к тахикардии и эктопическим аритмиям. При повышении возбудимости клеток скелетной мускулатуры у больного появляются судороги, мышечные подергивания, тики, дрожь, боли в икроножных и шейных мышцах. Гипервозбудимость клеток гладкой мускулатуры сосудов сопровождается повышенным артериальным давлением и головной болью.

Вторая группа заболеваний обусловлена участием магния в функционировании ферментов по обслуживанию энергетических реакций. Поэтому недостаток элемента сопровождается повышенной утомляемостью (умственной и физической) при обычных нагрузках, неадекватным теплообменом (быстрая истощаемость энергоресурсов, зябкость).

Третья группа нарушений функций магния связана с его структурообразующей ролью в медиаторном обмене. Во-первых, магний образует участки в структуре ряда рецепторов к ацетилхолину, норадреналину и дофамину. Во-вторых, магний необходим для нормального обмена нейромедиаторов (тирозина, дофамина, норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты). В связи с этим дефицит магния вызывает депрессию, нарушение координации движений, внимания, памяти, настроения.

Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани, участвуют в активации синтеза коллагена фибробластами и укладке коллагеновых волокон в четвертичную структуру. Магниева недостаточность обуславливает хаотичное расположение волокон коллагена, что является основным морфологическим признаком дисплазии соединительной ткани.

Спортсмены довольно часто подвержены дефициту магния, что связано с усиленными продолжительными нагрузками, сопровождающимися потерей магния мышечными клетками в результате повреждений мышечных волокон, стрессами, значительным выведением магния с потом [19, 20].

Диагностировать дефицит магния непросто как по клиническим признакам, что связано с полисимптомностью проявлений, обусловленной участием микроэлемента в регуляции многих физиологических процессов организма человека, так и по анализу крови, который дает неполную информацию о содержании макроэлемента. При дефиците он может высвободиться из депо костей, что предотвращает первоначальное снижение концентрации магния в сыворотке крови и, следовательно, нормомагниемия не исключает возможного дефицита. При обнаружении гипомagneзиемии диагноз «дефицита магния» неоспорим. Однако в этом случае, как правило, уже исчерпаны возможности компенсации и недостаточность микроэлемента более выражена. У людей, чья жизнь и работа связаны с физическими или эмоциональными стрессами (например, спортсмены), может отмечаться скрытый дефицит магния, который связан с недостаточным восполнением магниевых потерь, нерациональным питанием, повышенной потребностью в этом элементе из-за интенсивной и продолжительной физической нагрузки, стрессов и значительных потерь магния с потом.

Калий и магний — два элемента, необходимые для нормальной жизнедеятельности всех клеток организма человека. Процессы обмена калия и магния в организме настолько связаны, что при снижении уровня магния в крови усиливается выведение из организма калия и на фоне дефицита магния восстановить нормальный уровень калия в крови оказывается весьма сложно. Калий является основным внутриклеточным катионом. Его концентрация в клетках на порядок выше, чем вне клеток. Главная функция калия — формирование трансмембранного потенциала и распространение изменения потенциала по клеточной мембране путем обмена с ионами натрия по градиенту концентраций. Вместе с натрием и хлором калий является постоянным составным элементом всех клеток и тканей. В организме эти элементы содержатся в определенном соотношении и обеспечивают постоянство внутренней среды. В виде катиона калий участвует в поддержании гомеостаза (ионное равновесие, осмотическое давление в жидкостях организма). Калий вызывает расширение сосудов внутренних органов и сужение периферических сосудов, замедляет ритм сердечных сокращений и, действуя аналогично блуждающему нерву, участвует в регулировании деятельности сердца. Рацион современного человека богат натрием, входящим в состав поваренной соли, что способствует перегрузке организма натрием и дефициту калия. Этот электролитный дисбаланс является важным звеном в процессе развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Стойкая гипокалиемия ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, обусловленным появлением эктопических очагов

в желудочках сердца и удлинением интервала $Q-T$, считающимися факторами риска внезапной смерти. Обмен калия обусловлен его поступлением извне и выведением почками с мочой. Скорость и объем выделения калия определяются рядом факторов и механизмов и зависят как от уровня самого калия в крови, так и от влияния внутренних регуляторных молекул, например гормонов альдостерона и вазопрессина. Высокое внутриклеточное содержание калия обеспечивается работой так называемого натрий-калиевого насоса — особой белковой структуры, расположенной в клеточной мембране, для функционирования которой требуется энергия молекул АТФ и присутствие ионов магния. Натрий-калиевый насос начинает усиленно работать при повышении уровня калия в крови, под действием альдостерона, «гормонов стресса» катехоламинов (адреналина и норадреналина) и инсулина.

Причины гипокалиемии разнообразны; одна из них — перемещение калия из плазмы крови и внеклеточного пространства внутрь клеток. Клинически гипокалиемия проявляется миопатическим синдромом — мышечными болями, слабостью. При выраженном снижении сывороточного уровня калия возможен рабдомиолиз, иногда фатальный. Характерны снижение интенсивности перистальтики кишечника, запоры. Возможно развитие периферической полинейропатии, признаком которой служат парестезии. Снижаются адаптационные возможности организма, нарушается клеточный метаболизм, что приводит к аритмии, снижению работоспособности, мышечной слабости.

Увеличение концентрации данного катиона, выявленное в экспериментах, связано с разрушением мышечных клеток при тяжелой физической нагрузке. Это ведет к накоплению калия в плазме крови (феномен трансминерализации). Своевременное и полноценное восстановление уровня калия и магния в крови, а также надлежащий отдых позволят уменьшить негативное влияние последствий стресса и подготовить организм спортсмена к новым нагрузкам.

Важная роль железа для человека установлена еще в XVIII веке. Биологическая ценность данного элемента для нормального функционирования организма спортсмена определяется многогранностью его функций и незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах: дыхании, кроветворении, иммунобиологических и окислительно-восстановительных реакциях. Железо является незаменимой составной частью гемоглобина и миогемоглобина и входит в состав более 100 ферментов, контролирующих обмен холестерина, синтез ДНК, качество иммунного ответа на вирусную или бактериальную инфекцию, энергетический обмен клеток, реакции образования свободных радикалов в тканях. Как правило, поступающей пищи достаточно, чтобы перекрывать потребность организма в железе,

но в некоторых случаях необходимо дополнительное поступление этого элемента.

В организме железо содержится в нескольких формах. Клеточное железо составляет значительную часть от общего количества, участвует во внутреннем обмене и входит в состав гемсодержащих соединений (гемоглобина, миоглобина, ферментов, например, цитохромов, каталаз, пероксидазы), негемовых ферментов, металлопротеидов. К внеклеточному железу относят свободное железо плазмы и железосвязывающие сывороточные белки (трансферрин, лактоферрин), участвующие в транспорте железа. Железо запасов находится в организме в виде двух белковых соединений — ферритина и гемосидерина — с преимущественным отложением в печени, селезенке и мышцах и включается в обмен при недостаточности клеточного железа.

Источником железа в организме являются пищевое железо, всосавшееся в желудочно-кишечном тракте, и железо из разрушаемых в процессе обновления клеток эритроцитов. Различают гемовое (содержащее протопорфирин) и негемовое железо. Обе формы усваиваются на уровне эпителиоцитов двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей. В желудке возможна абсорбция только негемового железа, на долю которого приходится не более 20%. В эпителиоцитах гемовое железо распадается на ионизированное железо, окись углерода и билирубин, причем усвоение его не связано с кислотно-пептической активностью желудочного сока. Негемовое железо, получаемое из пищи, первоначально образует легко растворимые соединения с компонентами пищи и желудочного сока, что благоприятствует его усвоению. Ускоренное усвоение железа происходит под влиянием янтарной, аскорбиновой, пировиноградной, лимонной кислот, а также фруктозы, сорбита, метионина и цистеина. Напротив, фосфаты, а также сок поджелудочной железы, содержащий ингибиторы всасывания железа, ухудшают его абсорбцию. Транспорт железа осуществляется белком трансферрином, который переносит железо в костный мозг, в места клеточных запасов железа (паренхиматозные органы, мышцы) и во все клетки организма для синтеза ферментов.

Цинк можно обнаружить во всех органах и тканях, он является кофактором большой группы ферментов, участвующих в белковом и других видах обмена, поэтому он необходим для нормального протекания многих биохимических процессов. Этот элемент требуется для синтеза белков, в том числе коллагена, и формирования костей. Цинк принимает участие в процессах деления и дифференцировки клеток, формировании Т-клеточного иммунитета, функционировании десятков ферментов (в том числе супероксиддисмутазы), полового гормона дигидрокортикостерона. Цинк играет важнейшую роль в процессах регенерации

кожи, роста волос и ногтей, секретиции сальных желез, способствует всасыванию витамина Е и поддержанию нормальной концентрации этого витамина в крови. Цинк входит в состав инсулина, участвует в кроветворении, укрепляет иммунную систему организма и обладает детоксицирующим свойством — способствует удалению из организма двуокиси углерода.

Основные проявления дефицита цинка — раздражительность, утомляемость, снижение памяти. Происходит ухудшение остроты зрения, потеря вкусовых ощущений. Возможно уменьшение массы тела, исхудание, чешуйчатые высыпания на коже, угри. Часто отмечается снижение уровня инсулина, снижение Т-клеточного иммунитета и сопротивляемости инфекциям, анемия, ускоренное старение.

Получены данные, свидетельствующие о том, что у профессиональных спортсменов за соревновательный период происходит существенное снижение содержания цинка [21]. Цинк является эссенциальным элементом, и наибольший интерес представляет его участие в регуляции биосинтеза белка. Интенсивность белкового обмена в организме профессиональных спортсменов активируется постоянными большими физическими нагрузками, которые стимулируют как процессы гипертрофии мышечной ткани, так и скорость ресинтеза функциональных белков. В связи с этим понятен исходно низкий уровень цинка в крови и моче профессиональных спортсменов, а также еще большее снижение его содержания в течение соревновательного периода.

Хром является постоянной составной частью клеток всех органов и тканей. Этот элемент участвует в регуляции синтеза жиров и обмена углеводов, способствует превращению избыточного количества углеводов в жиры [22]. Входит в состав низкомолекулярного органического комплекса — фактора толерантности к глюкозе, обеспечивающего поддержание нормального уровня глюкозы в крови. Вместе с инсулином хром действует как регулятор уровня сахара в крови, обеспечивает нормальную активность инсулина. Способствует структурной целостности молекул нуклеиновых кислот, выведению из организма токсинов, солей тяжелых металлов, радионуклидов, участвует в регуляции работы сердечной мышцы и функционировании кровеносных сосудов. Пониженное содержание хрома обычно наблюдается при стрессовых воздействиях и интенсивных физических нагрузках.

В природе он встречается в виде двух основных соединений. Трехвалентный — биологически активный, содержится в пищевых продуктах, необходим для нормальной жизнедеятельности организма. Шестивалентный хром является продуктом промышленных отходов и обладает канцерогенным и токсическими свойствами. Для спортсменов важно то, что хром необходим при длительных аэробных на-

грузках, когда роль углеводов и жиров в энергообеспечении организма существенно возрастает. Различные виды стресса, белковое голодание, инфекции, физическая нагрузка приводят к снижению концентрации этого элемента в крови и его интенсивному выделению. Несбалансированная диета может привести к снижению спортивной работоспособности, повышению травматизма и другим неблагоприятным последствиям.

Важнейшей особенностью функционирования химических элементов в организме является их взаимодействие друг с другом. Часто это проявляется в виде синергических или антагонистических эффектов. Эти взаимодействия определяют сложный характер клинических проявлений, возникающих вследствие нарушений химических элементов. Фе-

номен антагонизма во многом играет защитную роль. Он проявляется в смягчении ионами эссенциальных химических элементов токсического действия тяжелых металлов.

В настоящее время в практической медицине главной задачей при исследовании взаимосвязи между содержанием макро- и микроэлементов и состоянием здоровья является выбор чувствительных методов анализа и информативных биосубстратов [23]. В связи с развитием профилактического направления в медицине все больший интерес привлекают исследования элементов в волосах и слюне, так как неинвазивность, информативность, доступность забора материала представляют хорошие перспективы для осуществления массового контроля за состоянием здоровья юных спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Демидов В.А., Детков В.Ю., Сальникова Е.В. Обоснование необходимости учета региональных биогеохимических особенностей при проведении мероприятий по восстановлению здоровья населения. Вестник восстановительной медицины 2011; 5: 2–5. [Demidov V.A., Detkov V.Yu., Salnikova E.V. The substantiation of the necessity to take into account regional biogeochemical features in carrying out measures to restore public health. Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny 2011; 5: 2–5. (in Russ)]
2. Ситдилов Ф.Г., Святова Н.В., Егерева Е.С. Показатели микроэлементного статуса детей, проживающих в сельской местности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2011; 7: 15–17. [Sitdikov F.G., Svyatova N.V., Egereva E.S. Indicators of the microelement status of children living in rural. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i meditsiny 2011; 7: 15–17. (in Russ)]
3. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М: ОНИКС 21 век, 2004; 272. [Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. Bioelements in medicine. Moscow: ONIKS 21 vek, 2004; 272. (in Russ)]
4. Скальный А.В. Питание в спорте: макро- и микроэлементы. М.: Городец, 2005; 144. [Skal'nyj A.V. Nutrition in sports: macro and microelements. Moscow: Gorodets, 2005; 144. (in Russ)]
5. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. Микроэлементозы человека. М: Медицина 1991; 496. [Avsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A. Microelementoses of man. Moscow: Meditsina 1991; 496. (in Russ)]
6. Носкова Г.Н., Чернов В.И., Мерзжа А.Н. Основные этапы учения о микроэлементах и микроэлементозах в России. Экологические системы и приборы 2010; 1: 2–8. [Noskova G.N., Chernov V.I., Merzha A.N. The main stages of the doctrine of trace elements and trace elements in Russia. Ekologicheskie sistemy i pribory 2010; 1: 2–8. (in Russ)]
7. Омарова З.М., Э.А. Юр'ева, Новикова Н.Н. Микроэлементозы у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Рос вестн перинатологии и педиатрии 2012; 57 (1): 39–44. [Omarova Z.M., Yur'eva E.A., Novikova N.N. Microelementosis in children with diseases of the gastrointestinal tract. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 2012; 57 (1): 39–44. (in Russ)]
8. Полянская И.С. Новая классификация биоэлементов в биоэлементологии. Молочнохозяйственный вестник 2014; 1: 34–42. [Polyanskaya I.S. A new classification of bioelements in bioelementology. Molochnohozyajstvennyj vestnik 2014; 1: 34–42. (in Russ)]
9. Рылова Н.В., Середина А.П., Самойлов А.С. Изучение взаимосвязи показателей макро- и микроэлементного состава слюны у детей и подростков, занимающихся спортом. Современные проблемы науки и образования 2016; 4: http://www.science-education.ru/article/view?id=24994. [Rylova N.V., Sereda A.P., Samojlov A.S. The study of the relationship between macro and micronutrient salivary parameters in children and adolescents involved in sports. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2016; 4: http://www.science-education.ru/article/view?id=24994. (in Russ)]
10. Радыш И.И., Дулепова И.И. Особенности элементного состава волос у борцов греко-римского стиля. Вестник РУДН. Серия «Медицина» 2006; 1: 28–33. [Radysheva I.I., Dulepova I.I. Features of the elemental composition of hair in wrestlers of the Greco-Roman style. Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina» 2006; 1: 28–33. (in Russ)]
11. Mikulewicz M., Chojnacka K., Gedrange T., Górecki H. Reference values of elements in human hair: a systematic review. Environ Toxicol Pharmacol 2013; 36 (3): 1077–1086. DOI: 10.1016/j.etap.2013.09.012
12. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Саливалогеия. Нижний Новгород, 2006; 180. [Komarova L. G., Alekseeva O.P. Salivation. Nizhny Novgorod, 2006; 180. (in Russ)]
13. Okreglicka K. Health effects of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. Rocz Panstw Zakl Hig 2015; 66 (2): 97–105.
14. De Piero A., Bassett N., Rossi A. Trends in food consumption of university students. Nutr Hosp 2015; 31 (4): 1824–1831. DOI: 10.3305/nh.2015.31.4.8361
15. Косенко И.М. Витаминно-минеральная коррекция у детей: доводы «за» и «против». Вопросы современной педиатрии 2010; 9 (4): 132–137. [Kosenko I.M. Vitamin-mineral correction in children: pros and cons. Voprosy sovremennoj pediatrii 2010; 9 (4): 132–137. (in Russ)]
16. Varrica D., Tamburo E., Milia N. Metals and metalloids in hair samples of children living near the abandoned mine sites of Sulcis-Iglesiente (Sardinia, Italy). Environ Res 2014; 134: 366–374. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.013
17. Tulpar S., Gunduz Z., Sahin U. Trace elements in children suffering from idiopathic nephrotic syndrome. Eurasian J Med 2014; 46 (3): 187–191. DOI: 10.5152/eajm.2014.36
18. Nabatov A.A., Troegubova N.A., Rylova N.V. Sport- and sample-specific features of trace elements in adolescent female field hockey players and fencers. J Trace Elem Med Biol 2017; 43: 33–37. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.11.002

19. Santos D.A., Matias C.N., Monteiro C.P. Magnesium intake is associated with strength performance in elite basketball, handball and volleyball players. *Magnes Res* 2011; 24 (4): 215–219. DOI: 10.1684/mrh.2011.0290
20. Громова О.А. Магний и оротовая кислота в профилактике и лечении мышечных судорог. *Врач* 2010; 8: 31–33. [Gromova O.A. Magnesium and orotic acid in the prevention and treatment of muscle cramps. *Vrach* 2010; 8: 31–33. (in Russ)]
21. Kara E., Ozal M., Gunay M., Kilic M., Baltaci A.K., Moggulkoc R. Effects of exercise and zinc supplementation on cytokine release in young wrestlers. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143 (3): 1435–1440. DOI: 10.1007/s12011-011-9005-1
22. Lewicki S., Zdanowski R., Krzyżowska M., Lewicka A., Dębski B., Niemcewicz M., Goniewicz M. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med* 2014; 21 (2): 331–335. DOI: 10.5604/1232-1966.1108599
23. Троегубова Н.А., Рылова Н.В., Гильмутдинов Р.Р. Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61 (2): 84–88. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-84-88 [Troegubova N.A., Rylova N.V., Gil'mutdinov R.R. Features of the content of bioelements in the saliva and hair of young athletes. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61 (2): 84–88. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-84-88

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Раннее выявление и улучшение диагностики пациентов ревматологического профиля в г. Казани

Д.И. Садыкова, Л.З. Сафина, А.Т. Толубаева

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

Early detection and improvement of diagnosis of patients of the rheumatological profile in Kazan

D.I. Sadykova, L.Z. Safina, A.T. Tolubaeva

Kazan State Medical Academy, Russia

Представлены первые результаты федерального пилотного проекта «Выявление пациентов и улучшение диагностики ювенильного идиопатического артрита» с участием педиатров поликлиник г. Казани. Показано, что данная проблема является актуальной, социально значимой и требует дальнейшего изучения. Своевременное начало лечения пациентов с ювенильным идиопатическим артритом позволит не только предотвратить инвалидизацию, но и достичь стойкой ремиссии, а раннее начало лечения (менее 12 мес от момента начала болезни) является доказанным благоприятным прогностическим фактором снижения активности заболевания и достижения ремиссии.

Приведенные результаты заставляют обратить внимание на необходимость преемственности медицинского сопровождения врачами различных специальностей указанного контингента пациентов.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, жалобы, диагностика, преемственность наблюдения, анкетирование, проект.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сафина Л.З., Толубаева А.Т. Раннее выявление и улучшение диагностики пациентов ревматологического профиля в г. Казани. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 184–186. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-184-186

This article presents the first results of the Federal pilot project «Identification of patients and improvement of diagnostics of juvenile idiopathic arthritis», involving pediatricians clinics Kazan. It is shown that this problem is relevant, socially significant and requires further study. Early treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis will not only prevent disablement, but also to achieve stable remission of the disease, and early treatment of juvenile idiopathic arthritis (less than 12 months from the date of the onset of the disease) is a proven favorable prognostic factor in reducing disease activity and remission. Given results draws attention to the need for continuity of medical support doctors of various specialties of the specified number of patients.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, complaints, diagnostics, continuity of supervision, questioning, project.

For citation: Sadykova D.I., Safina L.Z., Tolubaeva A.T. Early detection and improvement of diagnosis of patients of the rheumatological profile in Kazan. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 184–186 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-184-186

Ювенильный идиопатический артрит – тяжелое прогрессирующее заболевание с поражением преимущественно суставов, развивающееся у детей до 18 лет. Согласно определению Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), это артрит длительностью более 56 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет, при исключении другой патологии суставов [1–3]. Ювенильный идиопатический артрит является самым распространенным хроническим ревматическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость колеблется от 1

на 1000 детей до 7–21 на 100 000 человек в год в США и Северной Европе соответственно [3,4]. На территории Российской Федерации распространенность этого заболевания у детей в возрасте до 18 лет достигает 62,3, первичная распространенность (впервые установленные случаи) – 16,2 на 100 000, у подростков эти показатели составляют соответственно 116,4 и 28,3, у детей в возрасте до 14 лет – 45,8 и 12,6 [1].

Патология костно-мышечной системы входит в число ведущих причин инвалидизации, особенно у пациентов в возрастной группе до 18 лет. У 30–50% больных с ювенильным идиопатическим артритом развивается инвалидность после 3–5 лет течения болезни. Несвоевременная постановка диагноза и отсутствие адекватного лечения приводят к высокой частоте инвалидизации среди детского населения и к снижению работоспособности во взрослом возрасте, что является важнейшим социально-экономическим следствием этого заболевания. Среди больных с патологией костно-мышечной системы у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом наиболее высок риск тяжелых последствий,

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии
Сафина Луиза Закариевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Толубаева Айпери Толубаевна – ординатор I года кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

рано и часто приводящих к временной и стойкой нетрудоспособности и, как следствие, высокой социальной нагрузке в связи с необходимостью ухода за такими больными. Реабилитация пациентов на данном этапе заболевания малоэффективна. Осложнения приводят не только к развитию инвалидизации по состоянию костно-мышечной системы, но и к сопутствующему поражению глаз — вплоть до слепоты. Поэтому данная ситуация обуславливает необходимость повышения настороженности врачей в отношении указанной патологии, активного внедрения современных методов диагностики и терапии в клиническую практику.

С целью ранней диагностики ювенильного идиопатического артрита в период с мая по декабрь 2016 г. был проведен пилотный проект «Раннее выявление и улучшение диагностики пациентов ревматологического профиля» в г. Казани. Задачами проекта являлись:

- улучшение направления пациентов с впервые выявленным ювенильным идиопатическим артритом на прием к детскому ревматологу педиатрами во время первичного визита;
- снижение времени до постановки диагноза и назначения эффективной терапии.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе врачами-педиатрами проводилось анкетирование родителей (700 человек), дети которых имели характерные жалобы. Анкета для родителей пациентов детской поликлиники включала следующие вопросы:

1. Один или несколько суставов увеличились в размере или изменилась форма сустава?
2. Покраснение кожи в районе сустава (суставов), сустав более горячий на ощупь?
3. Ребенок жалуется на боль, дискомфорт или чувствительность в одном или нескольких суставах или конечностях, спине при движении?
4. Ребенок жалуется на боль при ощупывании сустава (суставов)?
5. Есть ограничение подвижности в суставе (суставах)?
6. Ощущение затруднения движения в конечностях, спине по утрам («утренняя скованность»)?
7. Ребенок жалуется на снижение зрения или дискомфорт в области глаз или такие жалобы были отмечены в течение последних 6 мес до момента появления изменений в суставах?

Нами были обработаны 102 заполненные родителями анкеты, которые содержали не менее двух положительных ответов, что являлось поводом для обязательного обращения к детскому ревматологу — второй этап исследования. По результатам анкетирования самой частой жалобой у пациентов были боль и дискомфорт в одном или нескольких суставах верхних и нижних конечностях — у 83 (81,3%). На втором месте по частоте встречаемости — боль при пальпации суставов, у 35 (34,3%). Увеличение в размере и изменение конфигурации сустава отмечались у 34 (33,3%) пациентов; ограничение под-

вижности в суставе(ах) — у 31 (30,4%); гиперемия кожи в районе сустава — у 18 (17,6%). На утреннюю скованность по утрам от нескольких минут до часа жаловались 24 (23,5%) ребенка, на снижение зрения или дискомфорт в области глаз в течение последних 6 мес до момента появления изменений в суставах — 11 (10,7%) детей.

Таким образом, к детскому ревматологу в консультативную поликлинику №2 Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) были направлены 102 ребенка в том числе 45 (44,1%) девочек и 57 (55,9%) мальчиков в возрасте от 2 до 18 лет. Самое большое количество среди обратившихся к детскому ревматологу составили дети младшего возраста: 2–6 лет — 41 (40,2%) ребенок, 7–11 лет — 28 (27,5%), 12–15 лет — 21 (20,6%), 16–18 лет — 12 (11,7%). Средний возраст больных составил 8,5 года.

Из направленных пациентов госпитализированы 22 (21,5%) ребенка: 1 пациент с остеомиелитом головки левой бедренной кости был госпитализирован в хирургическое отделение ДРКБ и 21 ребенок — в специализированные кардиоревматологические отделения со следующими диагнозами: ювенильный спондилоартрит (M08.1) — у 2 (9,6%) детей, ювенильный идиопатический артрит (M08.0) — у 9 (42,9%), ювенильный хронический артрит (M08.3) — у 1 (4,6%), реактивный артрит (M02.0) — у 9 (42,9%) детей.

Остальные 80 детей, осмотренные детским ревматологом, не нуждались в госпитализации и были направлены на амбулаторное дополнительное обследование со следующими диагнозами: артралгии роста (M12.8) — у 54 (67,5%), артроз коленного сустава — у 2 (2,5%), реактивный артрит неуточненный (M02.0) — у 24 (30,0%).

Заключение

Таким образом, после реализации пилотного проекта «Раннее выявление и улучшение диагностики пациентов ревматологического профиля» в г. Казани можно сделать следующие предварительные выводы:

1) улучшилась выявляемость пациентов ревматологического профиля на раннем этапе: 79 (77,5%) из 102 направленных из детских поликлиник пациентов не имели расхождений направительного и окончательного диагнозов. У 23 (22,5%) пациентов не подтвержден направительный диагноз. Диагноз ювенильного идиопатического артрита подтвердился у 7 из 10 детей;

2) внедрение методики анкетирования родителей позволило врачам — педиатрам первичного звена направить пациентов в ранней стадии заболевания к детскому ревматологу;

3) в дальнейшем планируется наладить четкую трехуровневую маршрутизацию пациента с подозрением на ювенильный идиопатический артрит: участковый педиатр → детский ревматолог поликлиники → специализированное отделение стационара;

4) требуется соблюдение принципа «обратной связи»: после амбулаторного или стационарного обследования пациенты возвращаются к детскому ревматологу поликлиники и находятся под его диспансерным наблюдением.

Целесообразность внедрения подобных программ очевидна и, несомненно, это позволит увеличить количество пациентов с впервые выявленным и подтвержденным диагнозом ювенильного идиопатического артрита, направленных на прием к ревматологу в результате скрининга. Это даст возможность провести комплексное обследование

выявленных пациентов с подтверждением диагноза детским ревматологом. Своевременное начало лечения пациентов позволит не только предотвратить инвалидизацию, но и достичь стойкой ремиссии заболевания. Раннее начало лечения (менее 12 мес от момента начала болезни) является доказанным благоприятным прогностическим фактором снижения активности заболевания и достижения ремиссии. Таким образом, данный скрининг обеспечит существенное снижение показателей детской инвалидности и повышение качества оказания медицинской помощи в регионе.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей. Клинические рекомендации для педиатра. М: ПедиатрЪ 2016; 144. [Baranov A.A., Alekseeva E.I. Rheumatic disease in children. Clinical recommendations for pediatrician. Moscow: Pediatr 2016; 144. (in Russ)]
2. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M. et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63 (4): 465–482. DOI: 10.1002/acr.20460
3. Berntson L., Andersson Gare B., Fasth A., Herlin T., Kristinsson J., Lahdenne P. et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. J Rheumatol 2003; 30 (10): 2275–2282.
4. Danner S., Sordet C., Terzic J., Donato L., Velten M., Fischbach M., Sibilia J. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. J Rheumatol 2006; 33 (7): 1377–1381.

Поступила 15.07.17

Received on 2017.07.15

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.

Нарушения опорно-двигательного аппарата у детей школьного возраста

Г.Ш. Мансурова¹, И.В. Рябчиков¹, С.В. Мальцев², Н.А. Зотов³

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань;

²Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань;

³ООО «Клиника частной скорой помощи», Набережные Челны, Россия

Violations of the musculoskeletal system in school-age children

G.Sh. Mansurova¹, I.V. Ryabchikov¹, S.V. Maltsev², N.A. Zotov³

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan;

²Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

³«Private Emergency Clinic», Naberezhnye Chelny, Russian Federation

Важнейшим условием правильного формирования костно-мышечного аппарата у детей являются физические нагрузки. Представлены данные анализа структуры нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков школьного возраста, а также исследования патологии костной системы и состояния минеральной плотности кости у подростков 13–18 лет, имеющих различную физическую нагрузку. Определение минеральной плотности костной ткани проводилось с использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Анализ амбулаторных карт пациентов Центра амбулаторной травматологии и ортопедии Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ за 3 года демонстрирует рост количества пациентов как с травмой, так и с ортопедической патологией. В структуре обращений доля пациентов с переломами костей составила 51,1%. Низкие показатели минеральной плотности кости относительно возраста гораздо чаще (у 47,06%) встречались в группе подростков, не занимающихся спортом, чем у спортсменов (у 16%).

Ключевые слова: школьники, подростки, патология опорно-двигательного аппарата, переломы, минеральная плотность кости.

Для цитирования: Мансурова Г.Ш., Рябчиков И.В., Мальцев С.В., Зотов Н.А. Нарушения опорно-двигательного аппарата у детей школьного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 187–191. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-187-191

The most important condition for the correct formation of the musculoskeletal system in children is physical activity. Data on the analysis of the structure of disorders of the musculoskeletal system in children and adolescents of school age, as well as studies of the pathology of the bone system and the state of bone mineral density in adolescents aged 13–18 with different physical activity are presented. Determination of bone mineral density was performed using the dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) method. Analysis of outpatient medical records of the Center for Outpatient Traumatology and Orthopedics of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan for three years demonstrates an increase in the number of patients, both with trauma and with orthopedic pathology. In the structure of referrals, the proportion of patients with bone fractures was 51.1%. Low bone mineral density in relation to age, much more often (47.06%) were found in the group of adolescents who do not engage in sports than athletes (16%).

Key words: schoolchildren, adolescents, pathology of the musculoskeletal system, fractures, bone mineral density.

For citation: Mansurova G.Sh., Ryabchikov I.V., Maltsev S.V., Zotov N.A. Violations of the musculoskeletal system in school-age children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 187–191 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-187-191

Патология опорно-двигательного аппарата традиционно занимает ведущие позиции в структуре заболеваний школьников. Число детей с различными нарушениями осанки и структурными деформациями позвоночника значительно возрастает

в ходе обучения в школе. В целом среди детей, приходящих в первые классы общеобразовательных школ, 25–30% имеют те или иные отклонения в состоянии здоровья, тогда как среди выпускников школ эта цифра возрастает до 80%. Анализ структуры заболеваемости школьников демонстрирует, что по мере обучения в школе растет частота ряда заболеваний и особенно отклонений в состоянии опорно-двигательного аппарата [1–3].

Нарушения опорно-двигательного аппарата в детском возрасте негативно влияют на состояние здоровья и развитие важнейших систем организма. В детском и подростковом возрасте формируется большая часть генетически детерминированной пиковой костной массы. В целом динамика костной массы человека характеризуется нарастанием ее в пубертатном возрасте и достижением максимальных значений к завершению периода полового созревания. Важность правильного формирования опорно-двигательного аппарата обусловлена тем,

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Мансурова Гюзель Шамилевна — к.м.н., доц. кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

Рябчиков Илья Владимирович — д.м.н., доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, рук. Центра амбулаторной травматологии и ортопедии 420012 Казань, ул. Карла Маркса, д. 74

Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Зотов Николай Александрович — педиатр, главный врач Клиники частной скорой помощи

423812 Набережные Челны, пр. Х. Туфана, д. 4

что накопленная в детском возрасте пиковая костная масса является основой прочности и устойчивости костей скелета в последующие годы жизни [3]. Распространенность сниженной относительно возраста минеральной плотности кости среди детей составляет 16–38% [4, 5]. Причинами нарушения накопления пиковой костной массы в детском и подростковом возрасте могут быть нутритивная недостаточность, низкая обеспеченность витамином D, различные патологические состояния, длительный прием некоторых лекарственных препаратов [6, 7]. Одной из наиболее распространенных причин является низкая физическая активность школьников. Снижение минеральной плотности кости зачастую протекает бессимптомно, манифестируя переломами костей, а в ряде случаев — повторными низкоэнергетическими переломами. Важнейшим условием правильного формирования костно-мышечного аппарата принято считать регулярные физические нагрузки и занятия физическими упражнениями [8, 9].

Цель исследования: анализ структуры патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков, а также изучение состояния опорно-двигательного аппарата и минеральной плотности кости у детей с различной физической нагрузкой.

Характеристика детей и методы исследования

Изучение анализируемых показателей проводилось в следующих группах школьников 13–18 лет:

1-я группа — 122 подростка, не занимающиеся профессиональным спортом и в спортивных секциях, посещающих лишь уроки физкультуры в школе;

2-я группа — 218 подростков, не занимающиеся профессиональным спортом, не имеющие спортивных разрядов, не принимающие участия в соревнованиях и посещающие спортивную секцию (армейский рукопашный бой) в качестве любителя (менее 3 раз в неделю, менее 3 лет);

3-я группа — 122 подростка, профессионально занимающиеся спортом более 3 лет, имеющих спортивные разряды и посещающих спортивную секцию 3 раза и более в неделю.

Определение минеральной плотности костной ткани проводилось с использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Уровень минерализации скелета оценивался по содержанию минерала в костной ткани (Bone Mineral Content, г) и минеральной костной плотности (Bone Mineral Density, г/см³). В соответствии с критериями ВОЗ и Клиническими рекомендациями по остеопорозу (2009) [1] в детском возрасте снижение минеральной плотности костной ткани у детей регистрировали при Z-score < -2,0 SD для данного возраста и пола.

Результаты

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов Центра амбулаторной травматологии и ортопедии Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ за 3 года (2014–2016 гг.). Работа центра основана на оказании своевременной и высококвалифицированной лечебно-диагностической помощи пациентам травматологического и ортопедического профиля и медицинской реабилитации. За указанный период были зарегистрированы 102 784 обращения, в том числе 75 331 — по неотложной травматологии, 27 453 — консультации ортопедических больных. Анализ структуры обращаемости за медицинской помощью характеризует рост количества пациентов как с травмой, так и с ортопедической патологией (рис. 1). Среди всех посещений количество пациентов с ортопедической патологией в 2014 г. составило 9316 (31%), в 2015 г. — 8019 (23,6%), в 2016 г. — 10 118 (26%). Наиболее часто встречались следующие ортопедические заболевания (МКБ-10): деформации костно-мышечной системы, сколиоз иди-

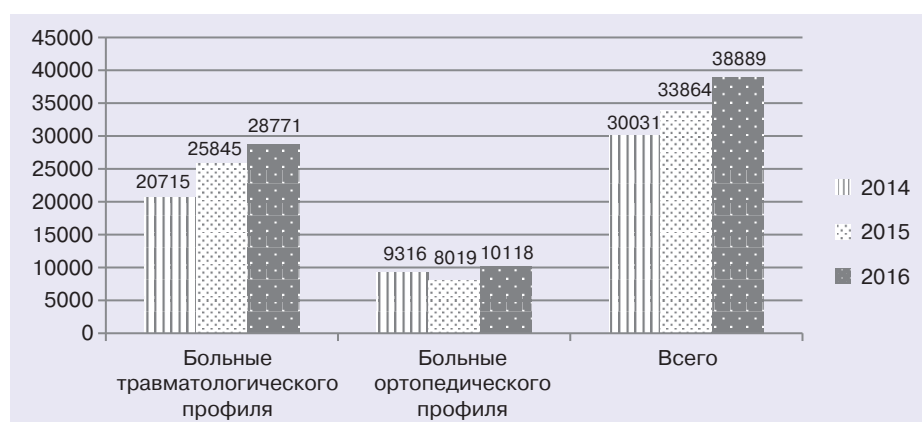


Рис. 1. Число посещений Центра амбулаторной травматологии и ортопедии Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ за 2014–2016 гг.

Fig. 1. The number of visits to the outpatient Center of traumatology and orthopedics, Children's Republican clinical hospital for 2014–2016.

Таблица. Сочетание патологии костной системы и сниженной минеральной плотности кости (МПК) у школьников разных групп, абс. (%)

Table. A combination of pathology of the skeletal system and reduced bone mineral density in schoolchildren of different groups

Группа школьников	Сколиоз + снижение МПК	Плоскостопие + снижение МПК
1-я (n=122)	41 (33,6)	35 (28,7)
2-я (n=218)	24(11)*	13(6)*
3-я (n=122)	16(13,1)*	7(5,7)*

Примечание. Достоверность различий по сравнению с 1-й группой * $p < 0,001$.

опатический, сколиоз юношеский, вальгусная деформация нижних конечностей, плоская стопа (pes planus), остеохондропатии (рис. 2).

Отмечена тенденция к росту числа переломов — в структуре всей патологии доля пациентов с переломами костей составила 51,1% (52 591 детей): в 2014 г. — 30%, в 2015 г. — 39,7% детей, в 2016 г. — 30,1%. Преобладали переломы предплечья, переломы плечевого пояса и плеча, переломы голени, включая голеностопный сустав (рис. 3). Причем переломы верхних конечностей у детей и подростков встречались чаще, чем переломы нижних конечностей. Исследование частоты повторных переломов среди детей и подростков показало, что два повторных перелома отмечались у 1037 (8,9%) детей, три повторных перелома — у 175 (1,5%), четыре перелома — у 35 (0,3%), пять и более переломов — у 16 (0,13%).

Проведена оценка состояния опорно-двигательного аппарата у школьников с разной физической нагрузкой на основании анализа частоты встречаемости плоскостопия, сколиоза и их сочетания. В группе с наиболее низкой физической активностью частота патологии была значительно выше ($p < 0,001$) и в 2 раза превышала таковую в группе подростков, профессионально занимающихся спортом (рис. 4).

Снижение минеральной плотности кости относительно возраста гораздо чаще (47,06%) встречалось в группе подростков, не занимающихся спортом, чем у спортсменов (16%). Более того, сочетание низкой минеральной плотности и патологии опорно-двигательного аппарата отмечено достоверно чаще в группе детей, не занимающихся спортом (см. таблицу). Показано, что переломы длинных трубчатых костей у подростков происходят на фоне дефицита минеральной плотности костной ткани как у спортсменов, так и у детей, не занимающихся спортом. Так, в 1-й группе снижение минеральной плотности кости и переломы в анамнезе были отмечены у 26 (41,3%) из 63 детей, во 2-й группе — у 111 (39,8%) из 279, в 3-й — у 43 (36,1%) из 119.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало рост ортопедической патологии и травмы у детей и подростков в последние годы. Выделены основные, наиболее часто встречающиеся виды патологии опорно-двигательного аппарата, среди которой, помимо переломов длинных трубчатых костей, отмечен сколиоз идиопатический, сколиоз юношеский, вальгусная деформация нижних конечностей, плоская стопа, остеохондропатии и деформации костно-мышечной системы. Сколиоз и плоскостопие встречаются достоверно



Рис. 2. Число пациентов с различной ортопедической патологией по годам.

Fig. 2. Number of patients with different orthopedic pathologies by years.

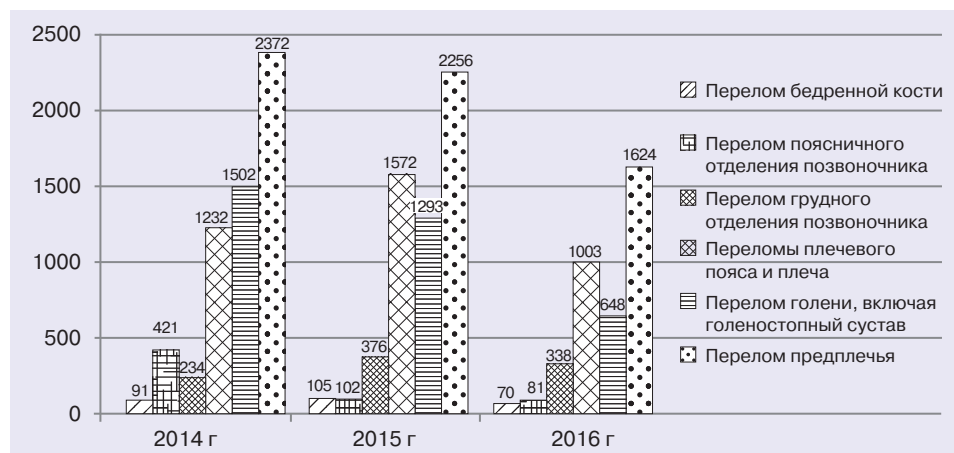


Рис. 3. Структура переломов у детей за 2014–2016 гг.

Fig. 3. The structure of fractures in children for the period 2014–2016.

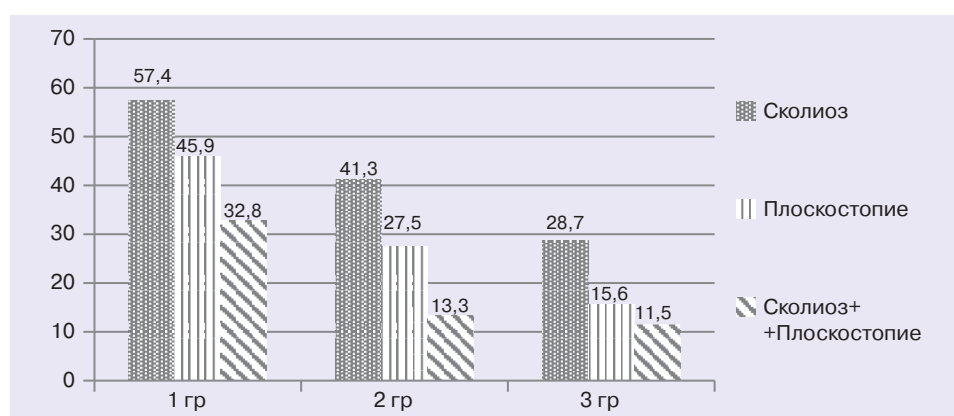


Рис. 4. Частота встречаемости патологии костной системы в разных группах школьников (в %).

Fig. 4. Occurrence of pathology of the bone system in different groups of schoolchildren (%).

чаще среди подростков, не занимающихся спортом и посещающих только уроки физкультуры, по сравнению с их сверстниками, регулярно посещающими различные спортивные секции. Рост данной патологии свидетельствует о недостатках

в имеющейся практике физического воспитания школьников. Состояние минеральной плотности кости также достоверно ниже в группах подростков со сниженной физической активностью по сравнению со спортсменами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Рапопорт И.К. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент международного взаимодействия в охране здоровья детей. Российский педиатрический журнал 2011; 4: 12–18. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Rapoport I.K. Strategy «Health and development of adolescents of Russia» as an instrument of international interaction in protecting children's health. Rossijskij pediatričeskij zhurnal 2011; 4: 12–18. (in Russ)]
2. Белова О.А. Диагностика и профилактика нарушений опорно-двигательного аппарата у младших школьников. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» (Серия медицина) 2012; 14: 1: 114–117. [Belova O.A. Diagnosis and prevention of disorders of the musculoskeletal system in younger schoolchildren. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke 2012; 14: 1: 114–117. (in Russ)]
3. Мирская Н.Б. Факторы риска, негативно влияющие на формирование костно-мышечной системы детей и подростков в современных условиях. Гигиена и санитария 2013; 1: 65–71. [Mirskaja N.B. Risk factors that negatively affect the formation of the musculoskeletal system of children and adolescents in modern conditions. Gigena i sanitariya 2013; 1: 65–71. (in Russ)]
4. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. М 2006; 2: 228–272. [Shhepljagina L.A., Moiseeva T. Yu., Kruglova I.V. Physiology of growth and development of children and adolescents (theoretical and clinical issues). A.A. Baranov, L.A. Shhepljagina (eds). Moscow 2006; 2: 228–272. (in Russ)]
5. Rizzoli R., Bianchi M.L., Garabédian M., McKay H.A., Moreno L.A. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. Bone 2010; 46 (2): 294–305. DOI: 10.1016/j.bone.2009.10.005.
6. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Колесниченко Т.В., Зотов Н.А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды. Практич мед 2013; 6 (75): 106–108. [Mal'cev S.V., Mansurova G.Sh., Kolesnichenko T.V., Zotov N.A. Mineral density of bone in children in different age periods. Praktich med 2013; 6 (75): 106–108. (in Russ)]

- Zotov N.A. Mineral density of bone in children in different age periods. *Praktich med* 2013; 6 (75): 106–108. (in Russ)]
7. Мирская Н.Б., Коломенская А.Н., Синякина А.Д. Медико-социальная значимость нарушений и заболеваний костно-мышечной системы детей и подростков. *Гигиена и санитария* 2015; 94 (1): 97–104. [Mirskaja N.B., Kolomenskaja A.N., Sinjakina A.D. Medico-social significance of disorders and diseases of the musculoskeletal system of children and adolescents. *Gigiena i sanitariya* 2015; 94 (1): 97–104. (in Russ)]
8. Силкин Ю.Р., Чекалова Н.Г., Матвеева Н.А. Особенности показателей здоровья учащихся с патологией костно-мышечной системы. *Медицинский альманах* 2013; 2 (26): 135–138. [Silkin Yu.R., Chekalova N.G., Matveeva N.A. Features of health indicators of students with pathology of the musculoskeletal system. *Medicinskij al'manah* 2013; 2 (26): 135–138. (in Russ)]
9. Шилин Д.Е. Эпидемиология переломов в детском возрасте: обоснование фармакологической коррекции дефицита кальция и витамина D. *Педиатрия* 2007; 86 (3): 70–79. [Shilin D.E. Epidemiology of fractures in children: rationale for pharmacological correction of deficiency of calcium and vitamin D. *Pediatrics* 2007; 86 (3): 70–79. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Синдром Сафо: клиническое наблюдение

Т.П. Макарова¹, Н.Н. Фирсова², Х.М. Вахитов¹, Ю.С. Мельникова¹, Л.Р. Валиева², О.И. Кузьмина²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ, Казань, Россия

SAPHO syndrome: the clinical case

T.P. Makarova¹, N.N. Firsova², H.M. Vakhitov¹, Yu.S. Melnikova¹, L.R. Valieva², O.I. Kuzmina²¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kazan, Russia;²Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia

Синдром Сафо — комбинация гиперостоза грудиноключичного сочленения с пустулезом ладоней и/или подошв, пустулезным/вульгарным псориазом или глубокими угрями; кроме того, отмечают поражение позвоночника, остеит и артрит, в том числе сакроилеит. В качестве триггерных факторов рассматривается роль инфекций, в частности *Staphylococcus epidermidis*, стрептококков и вирусов. С ними связывают аутоиммунный пост- или паринфекционный патогенез синдрома Сафо. Как и при прочих серонегативных спондилоартритах, значимым для патогенеза синдрома SAPHO является фактор переохлаждения. Представлен клинический случай синдрома Сафо из группы серонегативных спондилоартритов. Показана особенность течения, сложность постановки диагноза у конкретного пациента и возможности таргетной терапии генно-инженерными препаратами.

Ключевые слова: дети, синдром Сафо, пустулезный артроостеит, серонегативные спондилоартриты, псориазический артрит, остеосклероз, диагностика, лечение.

Для цитирования: Макарова Т.П., Фирсова Н.Н., Вахитов Х.М., Мельникова Ю.С., Валиева Л.Р., Кузьмина О.И. Синдром Сафо: клиническое наблюдение. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 192–197. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–192–197

Syndrome Sapho is a combination of hyperostosis of the sternoclavicular joint with pustulosis of the palms and/or plants, pustular/vulgar psoriasis, or deep acne, which also celebrates spinal cord injury, osteitis and arthritis, including sacroiliitis. As trigger factors, the role of infections, such as *Staphylococcus epidermidis*, streptococci and viruses, is considered. They are associated with autoimmune post- or parainfectious pathogenesis of the SAPHO syndrome. As with the other seronegative spondyloarthritis important for the pathogenesis of SAPHO syndrome is a factor in hypothermia.

Presents a clinical case of the syndrome of Sappho from the group of seronegative spondyloarthritis. Features of the course, the complexity of diagnosis in a particular patient and the possibility of targeted therapy with genetically engineered drugs, are shown.

Key words: children, SAPHO syndrome, pustular arthroosteitis, seronegative spondylitis, psoriatic arthritis, osteosclerosis, diagnosis, treatment.

For citation: Makarova T.P., Firsova N.N., Vakhitov H.M., Yu.S. Melnikova, Valieva L.R., Kuzmina O.I. SAPHO syndrome: the clinical case. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 192–197 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–192–197

Синдром Сафо (SAPHO-синдром, пустулезный артроостеит, spondyloarthritis hyperostotica pustulopsoriatica, а также синдром приобретенного гиперостоза, грудиноключичный гиперостоз) — комбинация гиперостоза грудиноключичного сочленения с пустулезом ладоней и/или подошв, пустулезным/вульгарным псориазом или глубокими угрями; кро-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета
Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., доц., и.о. зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Дет-

ской республиканской клинической больницы
Валиева Лейсан Рифатовна — врач-педиатр консультативной поликлини-

ки Детской республиканской клинической больницы
Кузьмина Ольга Ивановна — врач-педиатр консультативной поликлини-

ки Детской республиканской клинической больницы
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

ме того, отмечают поражение позвоночника, остеит и артрит, в том числе сакроилеит [1]. Данное заболевание входит в группу серонегативных спондилоартритов. Впервые взаимосвязь поражения костно-суставного аппарата и кожи отметили в 1961 г. R. Windom и соавт. [2]. Аббревиатуру SAPHO предложили M.Kahn и A.Chamot в 1992 г.:

S — synovitis — воспаление синови;

A — acne — угревая сыпь, или воспаление сальных желез

P — pustulosis — пустулез, сыпь из пузырьков (пустул), заполненных гнойным содержимым;

H — hyperostosis — гиперостоз — уплотнение костной ткани;

O — osteitis — остеит, или воспаление костной ткани.

Эпидемиологических исследований по изучению распространенности синдрома Сафо не проводилось. В литературе описано около 250 случаев [3]. Следует отметить, что распространенность пустулеза в европейских странах достигает 0,5%, а те или иные костно-суставные изменения на его фоне возникают в 15% случаев (несколько реже в Японии — 10%).

Этиология и патогенез синдрома Сафо остаются предметом изучения. Ведущую роль играет генети-

ческий фактор: в Европе до 30–40% таких пациентов являются носителями HLA-B27. Доказана также ассоциация синдрома Сафо с гаплотипом B35+ и Cw4+ (отличие пустулезного артроостеита от псориатического артрита, при котором эту связь не наблюдают) [2].

В качестве триггерных факторов рассматривается роль инфекций, в частности *Staphylococcus epidermidis*, стрептококков и вирусов. С ними связывают аутоиммунный пост- или параинфекционный патогенез синдрома Сафо. Влияние персистенции возбудителей представляется таким же, как при реактивных артритах. Хронический рекуррентный мультифокальный остеомиелит («ювенильный Сафо») также носит реактивный или постинфекционный характер.

Как и при прочих серонегативных спондилоартритах, значимым для патогенеза синдрома Сафо является фактор переохлаждения. Кроме того, описано развитие у таких пациентов болезни Крона или неспецифического язвенного колита и в этих случаях речь может идти о сочетанной (перекрестной) форме спондилоартритов [3].

Клиническая картина. Кожные и костно-суставные проявления синдрома Сафо почти никогда не возникают одновременно. В 70% случаев первым признаком болезни является пустулез, изредка возможно его «присоединение» к артриту (артроостеиту). Свежие желтые пустулы при *pustulosis palmoplantis* (ладонном и/или подошвенном пустулезе) могут выявляться на фоне старых – сухих, коричневатых. После очищения пустул остаются кратеры или чешуйки.

Кардинальным признаком синдрома Сафо является воспалительный асептический остеоит, который ассоциируется с гиперостозом. В процесс вовлекаются хрящи и суставы грудной клетки. Остеит локализуется в ключицах, груди, ребрах, что наряду с вовлечением в воспалительный процесс грудиноключичных и грудинореберных суставов, а также синхондроза между рукояткой и телом грудины создает картину симптомокомплекса передней грудной клетки. Клинически это выражается в появлении болей и припухлости грудино-реберных и грудино-ключичных суставов и/или области грудины. Также в патологический процесс могут вовлекаться кости тазового пояса, периферические суставы, позвоночник. Патологические изменения локализуются в различных областях скелета, но прежде всего в плоских костях. Воспалительный процесс в крестцово-подвздошных суставах возникает редко, и обычно он бывает односторонним.

Характерные кожные проявления: *acne vulgaris* (обычные угри), шаровидные угри, *acne fulminans*, ладонно-подошвенный пустулез, псориаз вульгарный, гидраденит (*hydradenitis suppurativa*) [1, 2]. Пустула – заполненный гноем интраэпидермальный пузырек. При ладонно-подошвенном пустулезе на воспаленном фоне возникают стерильные гнойнички, покрытые чешуйками; нередко они инфицируются. В части

случаев *pustulosis palmoplantis* рассматриваются как проявление атипичного псориаза – пустулезного.

Acne vulgaris (обычные угри) – поражение сальных желез, проявляющееся их гиперплазией, нарушением секреции и воспалением. Наиболее благоприятны *acne comedonica*, протекающие с гиперплазией, ороговением фолликулов и образованием комедонов; синдром Сафо на таком фоне не развивается. Тяжелее протекают *acne conglobata* – воспаленные конгломераты сальных желез, склонные к абсцедированию (*acne papulopustulosa*), образованию фистул и глубоких рубцов, особенно при молниеносном течении (*acne fulminans*).

К основным патогистологическим изменениям при пустулезном артроостеите относят необычное утолщение костных балок, остеосклероз и утолщение надкостницы, напоминающие болезнь Педжета, а также круглоклеточную инфильтрацию и изменения каймы остеоида, похожие на таковые при псориазическом артрите. Неизвестно, обязательно ли синовит / энтезит предшествуют костным изменениям при синдроме Сафо, или, как и при псориазическом артрите, анкилозирование суставов и периартикулярная оссификация могут развиваться на фоне первичного поражения кости [1].

Диагностика. Клинико-anamnestические данные имеют первостепенное значение в постановке диагноза. Среди лабораторных изменений отмечают увеличение СОЭ, уровня С-реактивного белка и α_2 -глобулинов, возможны лейкоцитоз, анемия и повышение активности щелочной фосфатазы. Ревматоидный фактор в крови отсутствует, возможно выявление антигена HLA-B27.

Ранним рентгенологическим признаком поражения грудино-ключичного сочленения является фиброостеоит – воспалительная энтезопатия, при которой отмечается веретено- или колбообразное прогрессирующее утолщение и остеосклероз проксимального конца ключицы. В дальнейшем возникает утолщение рукоятки грудины и анкилозирование сочленений грудины с I ребром и ключицей. Данные компьютерной томографии (КТ) нередко подтверждают деструктивный характер артрита обоих грудиноключичных сочленений. Это исследование особенно ценно возможностью дифференцирования артрита с костной опухолью (например, исключение остеоид-остеоомы). Моноолигоартриты периферических суставов не являются деструктивными.

При рентгенологическом исследовании позвоночника у 1/3 больных удается выявить слабо выраженные синдесмофиты, признаки спондилита, склерозирование тел позвонков, а в 10% случаев – проявления сакроилеита. КТ позвоночника целесообразно проводить при выявлении типичных для синдрома Сафо рентгенологических изменений.

Реже встречаются следующие рентгенологические «находки»: склерозирование подвздошных

и седалишных костей, деструктивный (эрозивный или остеолитический) симфизит с остеосклерозом лобковых костей, периостит и остеомиелит нижней челюсти, периоститы длинных трубчатых костей и костей реберно-поперечных сочленений. Контур периостальных наслоений помогает определить степень активности процесса: гладкий и четкий характерен для непрогрессирующего течения и стихания заболевания, «смазанный» и прерывистый — для его прогрессирования, а волнистость, бугристость и многослойность контуров свидетельствуют о неодновременности патологических изменений [1].

Отличия синдрома Сафо от серонегативных спондилоартритов следующие: при данном синдроме не бывает ярко выраженного спондилита с функциональной недостаточностью позвоночника; обычно не развивается коксит; нет системных проявлений (аортит, болезнь Берже, амилоидоз или воспалительные заболевания глаз); низкая частота выявления HLA B 27.

Лечение. Наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты. Назначение этих лекарственных средств показано больным с ревматическими заболеваниями с умеренными и выраженными болями, связанными с поражением суставов, позвоночника и околосуставных мягких тканей [4]. В тяжелых случаях применяются глюкокортикоиды в умеренных дозах, которые дают быстрый и яркий положительный эффект. У больных с высокой активностью и недостаточным эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов можно использовать внутривенное введение высоких доз глюкокортикоидов в течение 1–3 дней («пульс-терапия») [5]. Суточную дозу следует снижать только после достижения частичной клинико-лабораторной ремиссии и существенного снижения выраженности как костно-суставных, так и кожных проявлений заболевания.

Локальная терапия, направленная на разрешение кожной сыпи, включая ароматические ретиноиды, не влияет на активность заболевания в целом и его исходы. Широко применяется лечение болезнью-модифицирующими препаратами. Лучшим препаратом второй линии является метотрексат, который, как правило, способствует подавлению активности заболевания и сдерживанию прогрессирования. Эффективность таких лекарственных средств, как сульфасалазин, циклоспорин А, при синдроме Сафо сомнительна.

В последние годы при лечении синдрома Сафо применяются генно-инженерные биологические препараты. В качестве таргетной терапии назначают препараты, ингибирующие активность фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [6, 7].

Представляем клинический случай из собственной практики.

Пациент М., 16 лет. Начало заболевания в июне 2016 г., когда впервые отмечено появление зудящих высыпаний на тыльной поверхности кисти обеих рук.

Консультирован дерматологом, поставлен диагноз: дерматит. Назначена местная терапия адвантаном.

Начиная с ноября 2016 г. появились распространенные гнойничковые высыпания на лице и туловище, болезненные при пальпации. С января 2017 г. отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр, общая слабость, гнойничковые выделения из ран, боли в мышцах спины при растягивании и напряжении. Ребенок госпитализирован в хирургическое отделение Центральной районной больницы с диагнозом: угри юношеские, конглобатные, инфильтративные, узловые, тяжелое течение; пиодермия.

При поступлении status localis: на коже лица, шеи, спины, волосистой части головы конглобатные пустулы с инфильтрацией, везикулы с гнойным содержимым, болезненные при пальпации. При бактериологическом посеве гнойного содержимого из раны лица выделен *Staphylococcus aureus*. Проведена антибиотикотерапия, иммунотерапия (иммуноглобулин человеческий №3, антистафилококковый иммуноглобулин №3), местная терапия.

В связи с отсутствием положительной динамики пациент был направлен на госпитализацию в хирургическое отделение Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ) с диагнозом: абсцедирующий фурункулез спины; инфицированные конглобатные юношеские угри лица, туловища. Проведенные исследования: бактериологические посевы крови, мочи, из зева — патогенная флора не обнаружена.

В связи с болевым синдромом в пояснично-крестцовой области проведена рентгенография пояснично-крестцовой области позвоночника в двух проекциях. Заключение: незначительный субхондральный склероз, грыжа Шморля L_{II} позвонка. Осмотрен неврологом, поставлен диагноз: остеохондроз поясничного отдела позвоночника с люмбосакралгией.

Проведена антибиотикотерапия цефтриаксоном, аксетином, ванкомицином и местная терапия. Выписан с незначительным улучшением кожного процесса. После выписки сохранялись субфебрильная температура тела, болевой синдром в нижних конечностях, присоединились жалобы на боли в левой половине грудной клетки и в области грудины. Амбулаторно назначен индометацин в свечах, на этом фоне отмечено уменьшение болевого синдрома.

В апреле 2017 г. пациент поступил в отделение кардиологии ДРКБ МЗ РТ с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр ежедневно, боли в левой ноге и ягодице, боли в левой половине грудной клетки, мышечную слабость, кожные высыпания.

Объективно на момент поступления: состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного, кожного синдромов, выраженной астенизации. Сознание ясное. Телосложение астеническое.

Таблица 1. Показатели общего анализа крови
Table 1. The parameters of the blood analysis

Показатель	12.04	24.04
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,67	9,61
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	3,95	4,19
Гемоглобин, г/л	107	113
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	290	311
СОЭ, мм/ч	58	36

Питание пониженное. Кожные покровы с элементами сыпи, фурункулы на лице и спине с мокнутиями, на голених — округлой формы высыпания с зудом (см. рисунок). Видимые слизистые чистые, влажные. Увеличены подмышечные, паховые лимфатические узлы, при пальпации безболезненные. Костно-мышечная система: деформация грудино-ключичных сочленений с обеих сторон, припухлость, слева пальпация болезненная. Ограничение наклона в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (+20 см). Пальпация пояснично-крестцового отдела позвоночника безболезненна. Экссудативные изменения со стороны суставов не выражены. Ограничение внутренней ротации в тазобедренных суставах, больше слева. Патологические образования в мышцах не определяются. Сила мышц сохранена, самостоятельно приседает и встает, подъем по лестнице без затруднений. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул и диурез не изменены.

Результаты общего и биохимического анализов крови представлены в табл. 1, 2. В анализе крови на стерильность микрофлора не обнаружена. Антиген HLA-B27 в крови не выявлен. Содержание кальпротектина в кале 47 мкг/г (норма).

При сцинтиграфии скелета обнаружено повышение накопления радиофармпрепарата в проекции рукоятки грудины и верхней трети тела грудины, правого грудиноключичного соединения, передних отрезков IV ребра слева, IX ребра справа; повышение накопления радиофармпрепарата в проекции левых поперечных отростков ThII-X; симметричное накопление радиофармпрепарата в проекции нижней трети илеосакральных сочленений.

На серии магнитно-резонансных томограмм (МРТ) получены изображения обоих тазобедренных суставов, а также крестцово-подвздошных сочленений в коронарной плоскости. Тазобедренные суставы симметричны, анатомическое соотношение суставных поверхностей сохранено. Костные структуры сформированы правильно, в области вертлужных впадин тазовых костей определяются единичные узур, структура не совсем однородна за счет зон трабекулярного отека, который также активно визуализируется в области крыльев подвздошных костей и боковых массах

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови
Table 2. The parameters of the biochemical analysis of blood

Показатель	12.04	24.04
Общий белок, г/л	73,0	81,0
Билирубин, мкмоль/л	8,70	5,70
общий		
прямой	2,80	1,80
непрямой	5,9	3,9
АЛТ, Е/л	12,0	14
АСТ, Е/л	30,0	23,0
АСЛО, Е/мл	<50	<50
СРБ, мг/л	27,1	34,4
Ig G, г/л	15,5	
Ig M, г/л	1,22	
ЩФ, Е/л		74,0
С3 компонент комплемента, г/л	1,5	
С4 компонент комплемента, г/л	0,260	
КФК, Е/л	49,0	
Мочевина, ммоль/л	3,20	3,70
РФ, Е/мл	<20	<20

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АСЛО — антистрептолизин О, СРБ — С-реактивный белок, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M, ЩФ — щелочная фосфатаза, КФК — креатинфосфокиназа, РФ — ревматоидный фактор.

крестца, преимущественно периартикулярно. Головки бедренных костей однородной структуры. Правильной округлой формы с умеренным субхондральным склерозом суставных поверхностей. Суставные щели не сужены, небольшое количество выпота в полости. Гиалиновый хрящ неравномерный, не дифференцируется в зоне узур. Костные разрастания по краям суставных поверхностей не отмечаются. Заключение: МР-признаки двустороннего коксартроза II–III степени, двустороннего сакроилеита.

На серии МР-томограмм пояснично-крестцового отдела позвоночника получены изображения на уровне Th₀–S_v. Поясничный лордоз сохранен. Пояснично-крестцовый угол — 28°. Ширина позвоночного канала снижена. Определяются признаки дегидратации и легкого снижения высоты межпозвонковых дисков, а также дорсальные парамедианные с двусторонней латерализацией протрузии межпозвонковых дисков на уровне L_{III}–L_{IV}–L_V–S_I — до 2,7 мм на уровне L_{III}–L_{IV}, 2,5 мм на уровне L_{IV}–L_V (латеральные карманы субдурального пространства до 2 мм). Позвонки без костно-деструктивных изменений, признаки трабекулярного отека в теле S_I позвонка, а также легкого субхондрального склероза замыкательных пластинок по всей области исследования. Определяются грыжи Шморля максимально до 6,6 мм по нижней поверхности Th_x, Th_{xi}, L_{III}



Рисунок. Acne vulgaris, acne papulopustulosa на лице (А), acne conglobate, acne papulopustulosa на спине (Б). Пациент М., 16 лет.
Figure. Acne vulgaris, acne papulopustulosa on the face (A), acne conglobate, acne papulopustulosa on the back (B). Patient M. 12 years old.

позвонков, по верхней поверхности Th_{XI} , $L_{II}-L_{IV}$ позвонков. Визуализируются признаки spina bifida sacralis dorsalis $S_{III}-S_V$. Заключение: МР-признаки относительного стеноза позвоночного канала, умеренного спондилоартроза, трабекулярного отека тела S_I позвонка, дегенеративно-дистрофические изменения грудно-поясничного отдела позвоночника в форме остеохондроза, протрузий межпозвоночных дисков на уровне $L_{III}-L_{IV}-L_V$, S_I , гипертрофии задней продольной связки на уровне L_V-S_{II} , узлов Шморля в телах Th_X-Th_{XI} , $L_{II}-L_{IV}$ позвонков.

Пациент консультирован ведущим научным сотрудником НИИ ревматологии РАН, руководителем детского отделения И.П. Никишиной. Поставлен диагноз: синдром Сафо. Рекомендовано: подбор терапии нестероидными противовоспалительными препаратами per os, при отсутствии положительной динамики в течение 3 мес — решение вопроса о назначении генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ФНО- α .

За время нахождения в стационаре пациент получил следующее лечение: режим палатный, диклофенак по 50 мг 3 раза в день, гастрал по 1 таблетке (450 мг) 3 раза в день, омепразол по 25 мг на ночь, местная терапия.

На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения артралгического синдрома. Прихрамывание при ходьбе остаточное. Уменьшилась припухлость в области грудиноключичных сочлене-

ний, но сохраняется ограничение подвижности в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Кожный процесс стабилен, свежих высыпаний нет. Тенденция к снижению показателей гуморальной активности.

Диагноз при выписке: юношеский спондилоартрит (синдром Сафо) высокой степени активности. Хронический гастроуденит в стадии неполной ремиссии. Рефлюкс-эзофагит 0—А степени. Двустворчатый аортальный клапан с недостаточностью аортального клапана II степени.

Ребенок находится на диспансерном наблюдении у кардиолога и педиатра. При отсутствии эффекта от терапии нестероидными противовоспалительными препаратами в течение 3 мес пациенту планируется назначение ингибиторов ФНО- α .

Представленный клинический случай демонстрирует, что первым признаком синдрома Сафо явился пустулез ладоней с появлением кожных высыпаний в виде различных вариантов аспе, что стало причиной постановки таких этапных диагнозов, как дерматит, юношеские угри, абсцедирующий фурункулез. Присоединение воспалительного процесса грудино-ключичных и грудино-реберных суставов, пояснично-крестцового сочленения, сопровождающегося синдромом артралгии в сочетании с кожным процессом, характерных для синдрома Сафо, данные КТ и МРТ позволили поставить правильный диагноз и назначить соответствующую терапию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пузанова О.Г., Таран А.И., Трегуб Л.С. Синдром SAPHO. Внутренняя медицина 2007; 2. [Puzanova O.G., Taran A.I., Tregub L.S. The SAPHO Syndrome. Vnutrennyaya meditsina 2007; 2. (in Russ)]
2. Бадюкин В.В. Синдром SAPHO. Научно-практическая ревматология 2004; 3: 61—65. [Badokin V.V. SAPHO syndrome. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2004; 3: 61—65. (in Russ)]
3. Киласония Л.О., Гургенидзе И.А., Татишвили К.С. Случай диагностики синдрома SAPHO. Georgian Medical News 2001; 80 [Kilasonia L.O., Gurgenidze I.A., Tatishvili K.S., Diagnosis of the syndrome SAPHO Georgian Medical News. 2001; (80). (in Russ)].
4. Клинические рекомендации, утвержденные АРР в 2013г. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии» с дополнениями от 2016 г. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. [Clinical recommenda-

tions. Federal clinical guidelines for “rheumatology” with additions from 2016. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (in Russ)]

5. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М: Медицина 2001; 74–82. [Agababova E.R. Spondyloarthritis as an object of promising scientific research in rheumatology. Selected lectures on

clinical rheumatology. V.A. Nasonova, N.V. Bunchuk (eds). Moscow: Meditsina 2001; 74–82. (in Russ)]

6. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R, Smolen J.S., Burmester G.R., Bijlsma J.W. et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor α (TNF- α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl II): 2–12. DOI: 10.1136/ard.2004.029272

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Клиническое наблюдение бактериемии на фоне приема пробиотика, содержащего *Enterococcus faecium* M74

Р.Н. Мамлеев¹, В.А. Кочетова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республика Татарстан, Казань, Россия

Clinical observation of bacteraemia with a probiotic containing *Enterococcus faecium* M74

R.N. Mamleev¹, V.A. Kochetova²

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Дисбактериоз кишечника в нашей стране является распространенным клинико-лабораторным феноменом. Дискуссионным остается вопрос о путях коррекции дисбиотических нарушений, особенно на фоне проводимой антибактериальной терапии. Широкую популярность получили поликомпонентные пробиотики, содержащие энтерококки, однако доказательная база по их эффективности и безопасности противоречива. Нами представлено клиническое наблюдение случая энтерогенной бактериемии, вызванной *Enterococcus faecium*, у новорожденного с врожденной хирургической патологией органов брюшной полости на фоне приема пробиотика. Факторами риска развития бактериемии являлись несостоятельность кишечного барьера и транзиторный иммунодефицит.

Ключевые слова: дети, новорожденные, бактериемия, кишечная микробиота, колонизация кишечника, пробиотики, *Enterococcus faecium* M74.

Для цитирования: Мамлеев Р.Н., Кочетова В.А. Клиническое наблюдение бактериемии на фоне приема пробиотика, содержащего *Enterococcus faecium* M74. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 198–202. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-198-202

Dysbacteriosis of the intestine in our country is a common clinical and laboratory phenomenon. Discussion remains about the ways of correcting dysbiotic disorders, especially against the background of antibiotic therapy. Polycapient probiotics containing enterococci have gained wide popularity, however, the evidence base for their effectiveness and safety is contradictory. We have presented a clinical observation of the case of enterogenic bacteremia caused by *Enterococcus faecium* in a newborn with congenital surgical pathology of the abdominal cavity with a probiotic. Risk factors for bacteraemia were the inconsistency of the intestinal barrier and transient immunodeficiency.

Key words: children, newborns, bacteriemia, intestinal microbiota, colonization of the intestine, probiotics, *Enterococcus faecium* M74, children.

For citation: Mamleev R.N., Kochetova V.A. Clinical observation of bacteraemia with a probiotic containing *Enterococcus faecium* M74. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 198–202 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-198-202

Дисбактериоз, или дисбиоз кишечника в нашей стране является распространенным клинико-лабораторным феноменом. Несмотря на то что как нозологическая единица он не принят и в МКБ-10 не кодируется, предпринимаются многочисленные стратегии коррекции «дисбиотических нарушений», «нарушений биоциноза», «диареи» и т.п. расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта с использованием пробиотиков, и прежде всего — на фоне и/или после антибиотикотерапии в условиях стационара. В настоящее время не вызывает сомнения, что нормальная микробиота кишечника участвует в разнообразных физиологических функциях организма: защитной, пищеварительной, детокси-

кационной и антиканцерогенной, синтетической, генетической, иммуногенной и метаболической [1]. Дискуссионным остается вопрос о путях коррекции дисбиотических нарушений, особенно на фоне проводимой антибактериальной терапии [2]. Так, еще в 1993 г. Н.П. Шабалов и И.В. Маркова предостерегали в плане назначения препаратов бифидо- и лактобактерий в период антибиотикотерапии при диарее, выраженном бактериальном токсикозе, так как их распад может усилить и токсикоз, и диарею [3].

Единой и общепризнанной классификации пробиотиков нет, и наряду с термином «пробиотики» используются термины «эубиотики», «пребиотики», «симбиотики». Эти термины нередко подменяют друг друга, что вносит изрядную неразбериху в понимание роли конкретных нутрицевтиков в терапевтическом процессе. Для коррекции дисбиоза кишечника используются как живые микроорганизмы, являющиеся индигенными или аутентичными макроорганизму (так называемые представители нормальной микрофлоры, или нормофлоры), так и пребиотики — вещества микробного происхождения, оказывающие

© Мамлеев Р.Н., Кочетова В.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Мамлеев Раушан Нурович — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы Кочетова Виктория Алексеевна — врач-неонатолог Перинатального центра Детской республиканской клинической больницы 420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

при естественном способе введения положительное действие на функции нормальной микрофлоры, и живые микроорганизмы (бактерии, грибы), не встречающиеся в норме в пищеварительном тракте.

Согласно ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения», пробиотик — это функциональный пищевой ингредиент в виде полезных для человека непатогенных и нетоксикогенных живых микроорганизмов, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу в виде препаратов или в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате нормализации состава и/или повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника.

В настоящее время коррекция дисбиоза, как правило, предусматривает назначение ребенку препаратов, содержащих бифидобактерии и/или лактобактерии. Широкую популярность получили также поликомпонентные препараты, в том числе содержащие энтерококки [4]. Энтерококки относятся к молочнокислым микроорганизмам (*Lactic acid bacteria*), так как осуществляют метаболизм бродильного типа и ферментируют углеводы с образованием молочной кислоты, но не газа, снижая pH среды. Фармакологическим обоснованием применения препаратов, содержащих энтерококки, является их способность продуцировать короткие пептиды — энтероцины, которые при контакте со стафилококками, листериями и кишечными палочками вызывают повреждение клеточной стенки с последующей гибелью клетки [5]. Однако следует отметить тонкую грань, разделяющую физиологические и патогенетические механизмы колонизации пищеварительного тракта энтерококками: такие компоненты, обеспечивающие их существование в свойственной им экосистеме, как адгезины, жизненно необходимы для нормальной колонизации в желудочно-кишечном тракте, а гидролаза желчных кислот повышает их шансы выжить в двенадцатиперстной кишке. Нетрудно представить ситуации, в которых подобные особенности энтерококков могут стать факторами патогенности и энтерококки путем реализации своего патогенетического материала могут послужить причиной эндогенных инфекций [6, 7].

Имеется опыт применения энтерококксоодержащих препаратов у ряда категорий пациентов, в том числе у новорожденных гестационного возраста от 26 до 33 нед и массой тела при рождении от 835 до 2020 г [8]. Признавая энтерококки представителем нормальной флоры кишечника, Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» в то же время не предусматривает заместительной терапии этими микроорганизмами [9].

За последние годы энтерококки стали достаточно частыми этиологическими агентами внутрибольничных инфекций. Особую озабоченность вызывает их устойчивость к антибиотикам (аминогликозидам,

цефалоспорином, карбапенемам), при этом если *E. faecalis* сохраняет чувствительность к аминопенициллинам и гентамицину, то *E. faecium* демонстрирует только к ванкомицину, а в ряде случаев приобретает вторичную устойчивость даже к нему [10].

Доказательная база по эффективности и безопасности пробиотиков противоречива [11]. Более того, у некоторых категорий пациентов (с нейтропенией или другими формами иммунодефицита, после лапаротомии, трансплантации органов) данные лекарственные средства могут представлять определенную опасность из-за возможного риска развития тяжелых суперинфекций, вызванных мало вирулентными микроорганизмами, входящими в состав этих препаратов [12]. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» как один из вариантов возможных исходов терапии рассматривает развитие ятрогенных осложнений, в частности появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией (частота развития 1%). Роль энтерококков в развитии оппортунистических инфекций порождает вопросы об их безопасности для использования в пищевых продуктах или в качестве пробиотиков [13, 14].

На примере конкретного клинического наблюдения хотелось бы проанализировать возможные неблагоприятные последствия применения пробиотиков у детей, в нашем случае — у ребенка с врожденной патологией желудочно-кишечного тракта.

Больной И. на 3-й день жизни поступил в хирургическое отделение с диагнозом «Внутриутробный мекониевый перитонит, фиброадгезивная форма. Атрезия подвздошной кишки. Дивертикул Меккеля. Синдром мальротации. Анемия смешанной этиологии средней степени тяжести. Внутриутробная инфекция? Транзиторная ишемия миокарда. Дефект межпредсердной перегородки. Недостаточность кровообращения IIА степени. Перинатальное поражение ЦНС. Церебральная ишемия II степени. Гипертензионный синдром, синдром пирамидной недостаточности в ногах. Врожденная дисплазия почек».

16.02 (3-й день жизни) под общим обезболиванием была проведена операция: лапаротомия, ревизия брюшной полости, резекция сальника, декомпрессия кишечника, резекция подвздошной кишки (10 см), рассечение эмбриональных тяжей, двойная илеостомия. После операции ребенок в стабильно тяжелом состоянии переведен в отделение реанимации новорожденных. С 16.02 по 18.02 проводилась искусственная вентиляция легких. Установлен постоянный назогастральный зонд. Не кормился. В отводящий конец стомы назначена смесь Альфаре. Проводилось лечение: цефотаксим, нетилмицин, этамзилат, седатация трамadolом, переливание эритроцитарной массы, фамотидин, раствор соды, цитофлавин, инфузионная терапия. По зонду оттекала зелень, стул по стоме.

Таблица. Анализ крови на стерильность
Table. Blood test on sterility

Забор материала	Результат исследования	Выдача результата
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
9.03	Эртапенем, цефокситин	S
	Цефоперазон/сульбактам	I
	Цефепим, цефтазидим	R
19.03	<i>Enterococcus faecium</i>	
	Ампициллин, офлоксацин, имипенем, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат	R

Примечание. S — чувствительные микроорганизмы; I — микроорганизмы с промежуточной резистентностью; R — резистентные микроорганизмы.

24.02 стул из стомы жидкий, зеленый, из ануса — скудная белая слизь. Кормился из соски Пепти Гастро 5–7–10 мл, в стому — Пепти Гастро 20–40–60 мл/сут. С 26.02 проведена ревизия антибиотикотерапии: назначен цефоперазон/сульбактам. 28.02 подключен липофундин 10%, линекс ½ капсулы 2 раза в день. В кормлении — дополнительно 5 мл рисового отвара. Невропатологом назначен пирасетам.

6.03 отмечено повышение температуры до фебрильных цифр, в анализах крови повышение уровня С-реактивного белка до 17 мг/дл (динамика показателей общего анализа крови и С-реактивного белка представлена на рисунке), нарастала тромбоцитопения. К лечению подключены меропенем, флуконазол, пентаглобин. С 10.03 ребенок получал Альфаре 10 мл + 5 мл рисового отвара, добавлена смекта между кормлениями. В анализах крови С-реактивный белок — 2 г/л, тромбоциты — $23 \cdot 10^9$ /л, лейкопения $3,3 \cdot 10^9$ /л, анемия легкой степени.

11.03 получены результаты посева крови на стерильность: выделена *Klebsiella pneumoniae*, профиль

антибиотикочувствительности — БЛРС*+ (см. таблицу). До этого результаты бактериологического мониторинга были отрицательными.

17.03 в анализах крови тромбоцитопения — $104 \cdot 10^9$ /л, анемия средней степени тяжести (гемоглобин 96 г/л, эритроциты $3,19 \cdot 10^{12}$ /л). 22.03 удален катетер Фолея из стомы до 24.03 (возможные осложнения применения катетера Фолея: риск инфицирования, ухудшение кровоснабжения стенок кишечника вследствие их сдавления в период 16.02–22.03).

24.03 получены результаты посева крови на стерильность, взятого 19.03 на фоне приема меропенема: выделен *Enterococcus faecium* с типичным для этого микроорганизма профилем антибиотикорезистентности (см. таблицу). Бактериоскопия мазков из стомы и ануса (от 20.03 и 21.03) выявила цепочки грамположительных кокков, последующие результаты их чувствительности к антибиотикам полностью идентичны *Enterococcus faecium*.

* β-лактамазы расширенного спектра действия

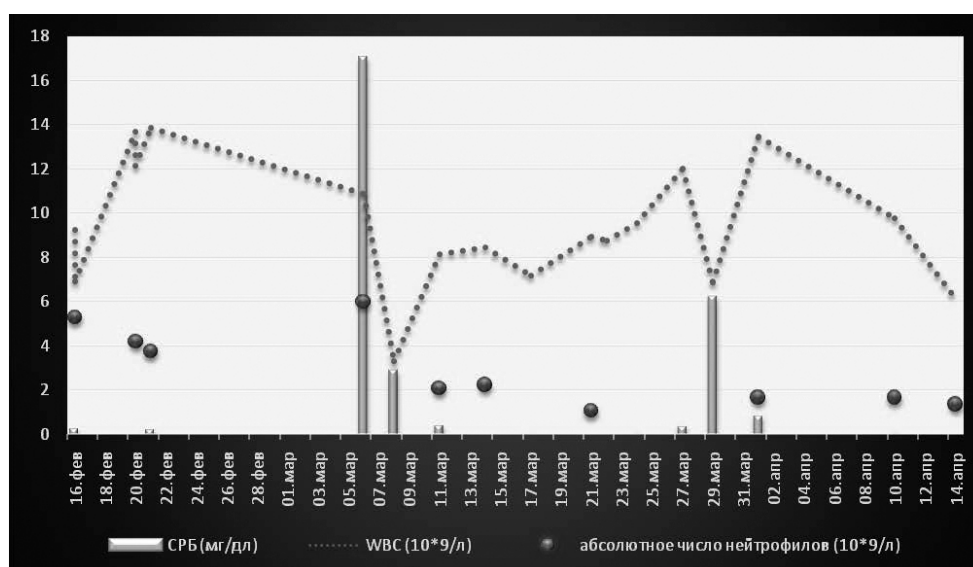


Рисунок Динамика показателей общего анализа крови и С-реактивного белка (собственные данные).
Figure Dynamics of indicators of the general blood test and C-reactive protein (own data).

25.03 отменены меропенем, линекс, подключен ванкомицин, затем — амикацин. Стул полужидкий, зеленый. 27.03 на фоне терапии ванкомицином была проведена операция: иссечение илеостомы. Висцеролиз, адгезиолизис. Аппендэктомия. Пластика пупочного кольца. Илео-илеоанастомоз конец в конец. После операции продолжены ванкомицин, амикацин, ребенок не кормился. По назогастральному зонду скудное суковичное отделяемое. В легких дыхание со стридорозным компонентом, жесткое, хрипов нет. Ингаляции с пульмикортом 125 мкг 2 раза в день.

29.03 в связи с нарастанием уровня С-реактивного белка до 6,1 мг/дл амикацин заменен на цефоперазон/сульбактам. 2.04–9.04 подключены препараты панкреатина, нифуроксазид. 4.04 в связи с отрицательными результатами гемокультуры курс ванкомицина завершен. 10.04 завершен послеоперационный курс цефоперазон/сульбактама.

15.04 больной выписан в удовлетворительном состоянии. На момент выписки ребенок кормился по 80 мл адаптированной смеси через каждые 2–3 ч. По внутренним органам — без особенностей. Живот мягкий, безболезненный. Стул полужидкий, желтый, 5–6 раз в сутки.

Таким образом, в течении болезни можно констатировать два документированных эпизода бактериемии: первый эпизод был обусловлен *Klebsiella pneumoniae* с типичными характеристиками нозоко-

миального возбудителя, второй эпизод — выделение *Enterococcus faecium*. Выделение последнего из крови на фоне массивной антибиотикотерапии β-лактамами широкого спектра действия требует отдельного обсуждения. Длительный (около 1 мес) прием пробиотика, содержащего, наряду с бифидо- и лактобактериями, *Enterococcus faecium*, обусловил в конечном счете его проникновение в кровь. Решающими факторами для развития энтерогенной бактериемии стали геморрагический синдром в области илеостомы, ухудшение кровоснабжения стенок кишечника вследствие их продолжительного сдавления катетером Фолея (несостоятельность кишечного барьера) и эпизоды нейтропении у ослабленного пациента (транзиторный иммунодефицит). Возникла необходимость применения антибиотика глубокого резерва — ванкомицина для эрадикации *Enterococcus faecium* из системного кровотока.

Можно констатировать две проблемы, возникшие в связи с приемом пробиотика в нашем случае: он не обеспечил протективного действия в отношении колонизации пищеварительного тракта госпитальной флорой и сам стал причиной бактериемии у пациента из группы высокого риска, что в конечном счете стало причиной значительного удорожания терапии и реального риска неблагоприятного исхода в преддверии второй операции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

- Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31 (1): 69–75. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000139
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)* 2016; 4: 24–28. [Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Intestinal microbiota and the use of probiotics from the perspective of evidence-based medicine. *Consilium Medicum. Peditrija (Suppl.)* 2016; 4: 24–28. (in Russ)]
- Шабалов Н.П., Маркова И.В. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. СПб: СОТИС 1993; 255. [Shabalov N.P., Markova I.V. Antibiotics and vitamins in the treatment of newborns. SPb: SOTIS 1993; 255. (in Russ)]
- Гончар Н.В., Алехина Л.А., Суворов А.Н. Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей (обзор литературы). *Экспер и клин гастроэнтерол* 2013; 1: 74–78. [Gonchar N.V., Alekhina L.A., Suvorov A.N. Probiotic strains of enterococci as a means of therapy and prevention of bowel diseases in children (literature review). *Ehksper I klin gastroenterol* 2013; 1: 74–78. (in Russ)]
- Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *Int J Food Microbiol* 2003; 88: 123–131.
- Creti R., Imperi M., Bertuccini L., Fabretti F., Orefici G., Di Rosa R., Baldassarri L. Survey for virulence among *Enterococcus faecalis* isolated from different sources. *J Med Microbiol* 2004; 53: 13–20. DOI:10.1099/jmm.0.05353-0
- Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. <http://medi.ru/doc/1951126.htm> (ссылка активна на 30.07.2017). [Bondarenko V.M., Suvorov A.N. Symbiotic Enterococci and Problems of Enterococcal Opportunistic Infection. <http://medi.ru/doc/1951126.htm> (the link is active on 30.07.2017). (in Russ)]
- Горобченко В., Купряшина И., Миллер Ю. Клиническая и бактериологическая эффективность пробиотика Линекс у недоношенных детей. *Врач* 2008; 5: 70. [Gorobchenko V., Kuprjashina I., Miller Yu. Clinical and bacteriological efficacy of the probiotic Linex in premature infants. *Vrach* 2008; 5: 70. (in Russ)]
- Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003). <http://docs.cntd.ru/document/1200119089> (ссылка активна на 30.07.2017). [Branch Standard “Protocol of patients management. Dysbacteriosis of the intestine” (OST 91500.11.0004–2003, Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 of 09.06.2003). <http://docs.cntd.ru/document/1200119089> (the link is active on 30.07.2017). (in Russ)]
- Byappanahallia M.N., Nevers M.B., Korajkic A., Staley Z.R., Harwood V.J. Enterococci in the Environment. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012; 76 (4): 685–706. DOI:10.1128/MMBR.00023-12
- Румянцев А.Г., Картелишев А.В., Смирнова Н.С. Краткий справочник врача-педиатра участкового. АБВ-пресс 2017; 280. [Rumyantsev A.G., Cartelishev A.V., Smirnova N.S. A brief reference book of the pediatrician. ABC-Press 2017; 280. (in Russ)]
- Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике.

Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М: Издательство «Пре100 Принт» 2016; 57. [Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian clinical recommendations. S.V. Yakovlev, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skij, T.V. Spichak (eds). M: Publishing house "Pre100 Print" 2016; 57 (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Конфликт интересов:

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

13. Franz C.M., Stiles M.E., Schleifer K.H., Holzappel W.H. Enterococci in foods — a conundrum for food safety. Int J Food Microbiol 2003; 88 (2–3): 105–122. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(03\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(03)00174-0)
14. Franz C.M., Huch M., Abriouel H., Holzappel W., Gálvez A. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. Int J Food Microbiol 2011; 151 (2): 125–140. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.014>

Received on 2017.08.15

Conflict of interest:

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

Экссудативная энтеропатия у детей: причины, диагностика и терапия

А.А. Камалова¹, Р.А. Низамова², Г.М. Хадиева², М.Ш. Зайнетдинова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Exudative enteropathy in children: causes, diagnosis and therapy

A.A. Kamalova¹, R.A. Nizamova², G.M. Khadieva², M.Sh. Zaynetdinova²

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

В статье обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и терапии экссудативной энтеропатии у детей, приводятся собственные клинические наблюдения.

Экссудативная энтеропатия характеризуется чрезмерной потерей белков через желудочно-кишечный тракт и является редким осложнением различных гастроинтестинальных заболеваний. Клиническая симптоматика разнообразна в зависимости от ведущей причины патологии, но в основном проявляется отеками вследствие гипопроteinемии. При наличии экссудативной энтеропатии следует исключить такие причины гипопроteinемии, как недостаточность питания, нарушение синтеза или потери белка вследствие заболеваний других органов — почек, печени или кожи. Определение причины экссудативной энтеропатии — ключ к ее лечению. Терапия экссудативной энтеропатии включает поддержание нутритивного статуса больного с помощью диеты с высоким содержанием белка и лечение основного заболевания. При энтеропатии, связанной с лимфангиэктазией, рекомендуется диета с низким содержанием жиров, содержащая среднецепочечные триглицериды.

Ключевые слова: дети, экссудативная энтеропатия, гипопроteinемия, нейрофиброматоз I типа, цитомегаловирусная инфекция.

Для цитирования: Камалова А.А., Низамова Р.А., Хадиева Г.М., Зайнетдинова М.Ш. Экссудативная энтеропатия у детей: причины, диагностика и терапия. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 203–209. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-203-209

The article discusses the issues of etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy of exudative enteropathy in children, and provides his own clinical observations.

Exudative enteropathy is characterized by excessive loss of proteins through the gastrointestinal tract and is a rare complication of various gastrointestinal diseases. Clinical symptomatology is diverse depending on the leading cause of the pathology, but is mainly manifested by edema due to hypoproteinemia. In the presence of exudative enteropathy, it is necessary to exclude such causes of hypoproteinemia as malnutrition, a violation of synthesis or loss of protein due to diseases of other organs — kidney, liver or skin. The definition of the cause of exudative enteropathy is the key to its treatment. Therapy of exudative enteropathy involves maintaining the nutritional status of the patient with a diet high in protein and treating the underlying disease. With enteropathy associated with lymphangiectasia, a low-fat diet containing medium chain triglycerides is recommended.

Key words: children, exudative enteropathy, hypoproteinemia, type I neurofibromatosis, cytomegalovirus infection.

For citation: Kamalova A.A., Nizamova R.A., Khadieva G.M., Zaynetdinova M.Sh. Exudative enteropathy in children: causes, diagnosis and therapy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 203–209 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-203-209

Экссудативная, или белок-теряющая энтеропатия представляет собой редкий клинический синдром, при котором вследствие различных причин происходит потеря сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт [1]. Гипопроteinемия, в свою очередь, может осложняться развитием периферических и полостных отеков. Частота и распространенность этого состояния в детском возрасте неизвестна. Причинами экссудативной энтеропатии могут быть различные заболевания,

связанные как с потерей белков через поврежденную слизистую желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника, онкологическая патология), так и с аномалиями лимфатической системы (первичная лимфангиэктазия, врожденные пороки сердца или после операции Фонтена) [2–8]. Следовательно, для успешного лечения необходимо приложить все усилия для постановки диагноза у пациента с проявлениями экссудативной энтеропатии.

В патогенезе заболевания лежит неспособность слизистых желудочно-кишечного тракта (не только кишечника, но и пищевода, желудка) удерживать тканевой белок [1]. Уровень белка в сыворотке отражает баланс между синтезом, метаболизмом и его потерями. Экссудативная энтеропатия характеризуется повышенными потерями белка через желудочно-кишечный тракт по сравнению с синтезом. Так как альбумин отличается длительным периодом полураспада (20 дней), именно гипоальбуминемия является отражением гипопроteinемии.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Низамова Раиля Альбертовна — врач-педиатр, гастроэнтеролог, зав. диагностическим отделением Детской республиканской клинической больницы Хадиева Гузель Мунировна — врач-педиатр, гастроэнтеролог диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы Зайнетдинова Мадина Шигаповна — врач-педиатр, гастроэнтеролог диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы 420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Причины гипоальбуминемии можно разделить на три основные группы: 1) уменьшение его продукции вследствие низкого потребления белка с пищей, снижение синтеза; 2) увеличение потерь из-за экссудативной энтеропатии, нефротического синдрома и тяжелых распространенных ожогов; 3) перераспределение: воспаление сосудистой сети (например, при сепсисе), гемодилюция. В норме потери альбумина через кишечник незначительны и составляют около 10%, в то время как у больных с экссудативной энтеропатией его потери могут увеличиваться до 60% [9]. При этом у пациентов синтез альбумина в печени повышается лишь на 24%. Снижается уровень и других белков с длительным периодом полураспада (иммуноглобулины, церулоплазмин). Содержание белков с более коротким периодом полураспада, таких как IgE, факторы свертывания крови, преальбумин и трансферрин, практически остается в норме [9].

Таким образом, основными проявлениями экссудативной энтеропатии являются отеки, в том числе полостные, и снижение уровня альбумина, γ -глобулинов и церулоплазмينا в крови. Нередко наблюдается мальабсорбция жиров, приводящая к дефициту жирорастворимых витаминов, что связано с поражением тонкой кишки.

Существуют два различных патогенетических механизма увеличения потери белков плазмы через слизистую желудочно-кишечного тракта: 1) аномалии лимфатической системы, которые приводят к утечке богатой белком лимфы; 2) повреждение слизистой с повышением ее проницаемости. Основные причины экссудативной энтеропатии представлены ниже [1, 10–12].

Развивающиеся вследствие повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

1. Воспалительные и язвенные заболевания

Воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона / язвенный колит, инфекции бактериальные (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*), паразитарные (*Giardia lamblia*), вирусные (Rotavirus); злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта (аденокарциномы, лимфома, саркома Капоши); энтеропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; некротизирующий энтероколит, язвенный илеит; реакция «трансплантат против хозяина».

2. Заболевания, не сопровождающиеся язвообразованием

Гипертрофическая гастропатия (болезнь Менетрие); эозинофильный гастроэнтерит; энтеропатия, индуцированная пищевым белком; целиакия; тропическая спру; синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке; васкулиты: системная красная волчанка, болезнь Шенлейна–Геноха.

Развивающиеся вследствие аномалий лимфатической системы

1. Первичная кишечная лимфангиэктазия.
2. Вторичная кишечная лимфангиэктазия.

Обструктивная: болезнь Крона, саркоидоз, лимфома.

Из-за повышения давления в лимфатических сосудах: застойная сердечная недостаточность, констриктивный перикардит.

Синдромальная форма: синдромы Шерешевского–Тернера, Нунан, Хеннекама, Клиппеля–Треноне, болезнь фон Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа).

После операции Фонтена.

Экссудативная энтеропатия вследствие аномалий лимфатической системы

Кишечная лимфангиэктазия является нечасто встречающимся состоянием, которое впервые в 1961 г. описали Т. Waldmann и соавт. [5]. Основные проявления отеки, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия и гипогаммаглобулинемия. Кишечная лимфангиэктазия характеризуется диффузной или локальной дилатацией лимфатических сосудов слизистой оболочки, подслизистого слоя или субсерозы. Из-за лимфостаза и в дальнейшем разрыва лимфатических сосудов происходит утечка лимфы через желудочно-кишечный тракт [4, 12]. Помимо потери белков, имеется также мальабсорбция хиломикронов и жирорастворимых витаминов. Эти аномалии структуры лимфатической системы могут быть первичными, врожденными или приобретенными, связанными с другими заболеваниями.

Первичная кишечная лимфангиэктазия обычно диагностируется в возрасте до 3 лет, одинаково часто болеют мальчики и девочки. Наблюдаются отеки на ногах и гастроинтестинальные симптомы — интермиттирующая диарея, тошнота или рвота. Лабораторно характерны лимфопения, гипоальбуминемия и гипогаммаглобулинемия. Вторичная кишечная лимфангиэктазия связана с обструкцией лимфатических сосудов (при воспалительных заболеваниях кишечника, саркоидозе, лимфоме) и повышением давления в лимфатической системе, вторичным по отношению к повышению венозного давления (при застойной сердечной недостаточности, констриктивном перикардите).

Другая группа пациентов, у которых может наблюдаться вторичная лимфангиэктазия, включает больных, которые перенесли операцию Фонтена [12–14]. Операция Фонтена — паллиативная хирургическая операция, выполняемая детям со сложными пороками сердца, при которых один из желудочков не может выполнять свою функцию (например, единственный желудочек, атрезия трикуспидальной или клапана легочной артерии, синдром гипоплазии левых отделов сердца.). Вторичная экссудативная

энтеропатия является жизнеугрожающим осложнением операции Фонтена, развивается у 4–13% пациентов, ассоциируется с высокой смертностью, а пятилетняя выживаемость составляет 46–50% [2, 3].

Экссудативная энтеропатия вследствие повреждения слизистых желудочно-кишечного тракта

Наиболее распространенными заболеваниями с эрозивным и язвенным поражением слизистых являются воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона и язвенный колит. Патогенез экссудативной энтеропатии, вероятно, связан с повышенными потерями через поврежденную слизистую желудочно-кишечного тракта. Кроме этого, воспалительные заболевания кишечника могут быть причиной вторичной лимфангиэктазии [15]. Описаны случаи экссудативной энтеропатии при шигеллезе [16], лямблиозе [17], ротавирусном гастроэнтерите [18].

При ряде заболеваний без эрозивного и язвенного поражения нарушается целостность слизистой оболочки, из-за чего наблюдаются повышенная проницаемость и последующая потеря белка. Например, при болезни Менетрие, также известной как гигантская гипертрофическая гастропатия. Это редкое заболевание, характеризующееся выраженной гипертрофией слизистой оболочки желудка в виде гигантских складок, увеличением внутриклеточной проницаемости и межклеточных пространств, что приводит к потере белка. Болезнь Менетрие чаще всего регистрируется в возрасте 30–50 лет (соотношение мужчин и женщин 3:1), но может встречаться и в детском возрасте. В клинической картине — неспецифические симптомы: тошнота, рвота, анорексия, потеря массы и отеки. У детей одной из ведущих причин болезни является цитомегаловирусная инфекция, также описаны случаи, ассоциированные с *Helicobacter pylori* [19–21]. Прогноз в детском возрасте обычно благоприятный, заболевание протекает без рецидивов и последствий, в отличие от взрослых, у которых болезнь Менетрие носит хроническое течение с развитием атрофического гастрита.

Экссудативная энтеропатия может быть одним из гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии в детском возрасте, в частности аллергии к белкам коровьего молока, яйца [22–24].

В настоящее время для верификации потерь белка через желудочно-кишечный тракт используется определение содержания в кале α_1 -антитрипсина — эндогенного белка, молекулярная масса которого близка к массе альбумина [25]. В норме α_1 -антитрипсин не секретируется клетками желудочно-кишечного тракта, не всасывается и не переваривается, устойчив в кале при температуре 37°C и не экскретируется с мочой. Возможно как определение концентрации α_1 -антитрипсина в кале, так и вычисление показателя клиренса α_1 -анти-

трипсина. Определение концентрации фекального α_1 -антитрипсина является надежным методом диагностики экссудативной энтеропатии и контроля эффективности лечения. К сожалению, в настоящее время этот анализ не входит в число исследований, проводимых в рутинной практике.

Помимо исследований, позволяющих документировать потерю белка через желудочно-кишечный тракт, обязательно назначается полное обследование для выявления причины экссудативной энтеропатии. Исключаются инфекционные причины путем культуральных исследований, проводят серологический скрининг на целиакию (определяется уровень антител к тканевой трансглутаминазе). По показаниям проводят компьютерную и магнитно-резонансную томографию [26]. С помощью эндоскопических методов исследования можно выявить гипертрофический гастрит, псевдомембранозный колит, воспалительные заболевания кишечника. Биопсия слизистой тонкой и толстой кишки (в некоторых случаях — желудка) позволяет диагностировать целиакию, язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Уиппла, лимфому, болезнь Гиршпрунга, псевдомембранозный колит, эозинофильный гастроэнтерит, аллергическую энтеропатию и некоторые инфекционные заболевания. Первичная экссудативная энтеропатия (первичная лимфангиэктазия) также является гистологическим диагнозом.

Терапия экссудативной энтеропатии включает поддержание нутритивного статуса больного и лечение основного заболевания. Всем пациентам рекомендуется диета с высоким содержанием белка. При энтеропатии, связанной с нарушением лимфооттока, в том числе и при первичной экссудативной энтеропатии, рекомендуется исключение продуктов, содержащих длинноцепочечные триглицериды. Эта мера способствует снижению давления в лимфатической системе кишечника. Длинноцепочечные триглицериды в пище заменяют на среднецепочечные. Если невозможна полная замена, необходимо дополнять жировой компонент препаратами незаменимых жирных кислот [27]. Также следует обогащать рацион жирорастворимыми витаминами. В случае неэффективности такого подхода подключают частичное или полное парентеральное питание. В некоторых публикациях была показана эффективность применения аналога соматостатина (октреотида), иммунодепрессанта эверолимуса в терапии первичной интестинальной лимфангиэктазии [27, 28].

У пациентов с вторичной экссудативной энтеропатией акцент должен быть направлен на терапию основного заболевания. Кортикостероиды, в том числе будесонид, применялись у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными заболеваниями кишечника и у пациентов после операции Фонтена [29, 30]. У последних также был эффективен гепарин [2]. При тяжелой форме

болезни Менетрие назначаются антисекреторные препараты [21]. В острых ситуациях для увеличения онкотического давления применяют инфузии альбумина, которые эффективны только в краткосрочной перспективе и могут использоваться до назначения терапии ведущей причины.

Далее в качестве иллюстрации мы приводим два трудных в диагностическом и терапевтическом плане клинических случая развития вторичной экссудативной энтеропатии на фоне различных заболеваний.

Клинический случай 1

Мальчик 8,5 лет с диагнозом при направлении «экссудативная энтеропатия» поступил в диагностическое отделение Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) с жалобами на пастозность лица, голеней и стоп. Из анамнеза известно, что отеки появились неделю назад на фоне учащенного до 10–12 раз в сутки и жидкого стула, который сохранялся в течение 3 дней. Температура тела не повышалась, рвоты не было. В дальнейшем отмечалось нарастание отеков, в связи с чем ребенок госпитализировался по месту жительства. В анализах крови наблюдалась гипопроотеинемия до 50 г/л. Назначена инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы, альбумин), сорбенты, препарат нифуроксазид без особого эффекта.

Известно, что ребенок болен с рождения, наблюдается неврологом и нейрохирургом с диагнозом: нейрофиброматоз Реклингаузена, 1 тип, церебральная форма. Симптоматическая эпилепсия с генерализованными приступами. Около 5 лет назад родители стали замечать интермиттирующие пастозность век, отеки нижних конечностей. По этому поводу не обследовались. На фоне присоединения острой респираторной инфекции отмечалось усугубление отеков.

По тяжести состояния, обусловленной отеками, диспепсическим, интоксикационным синдромами, артериальной гипертензией, ребенок был переведен в реанимационное отделение, где выявлены: гипопроотеинемия; свободная жидкость в плевральных, брюшной полости, полости перикарда по данным ультразвукового исследования (УЗИ); стенозы обеих почечных артерий по результатам доплерографии сосудов почек. На фоне терапии (инфузии альбумина, гипотензивная терапия, дренирование плевральной полости, антибактериальная, мочегонная терапия) состояние ребенка стабилизировалось — купированы диспепсический, интоксикационный синдромы. В дальнейшем ребенок обследовался в нефрологическом отделении, где был исключен нефротический синдром, проведена ангиография сосудов почек, аортография. Заключение: окклюзия правой почечной артерии. Добавочная артерия правой почки. Вазоренальная гипертензия. Кингкинг-синдром. Аномалия отхождения правой

коронарной артерии. Очаговая атрофия верхнего сегмента за счет нарушения кровоснабжения. Викарная гипертрофия левой почки.

Подобрана противосудорожная и гипотензивная терапия, ребенок с улучшением был выписан домой. В последующем наблюдались рецидивы отеков.

В данную госпитализацию уровень общего белка был снижен и диапазон его колебаний составил 26,1 — 39,2 г/л, гипоальбуминемия определялась в пределах 9,7–16,3 г/л, отмечалась гипофибриногенемия до 1,2 — 1,6 г/л. Необходимо отметить, что, несмотря на многократные введения альбумина, нормализации показателей белкового обмена достигнуть не удалось. Уровень трансаминаз, билирубина, азотистых шлаков, анализы мочи были в пределах нормы. Скрининг на целиакию отрицательный.

Проведено УЗИ полостей (в правой плевральной полости жидкость 40,0 см³, в левой — жидкость слоем 10 мм, в брюшной полости свободной жидкости нет) и органов брюшной полости с доплерографией сосудов печени, обнаружено увеличение размеров печени, небольшие реактивные изменения печени, перегибы желчного пузыря. Гемодинамических нарушений в венозной системе печени, гепатопортальной системе не выявлено. Заключение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС): гиперпластический антральный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, бульбит; застойная дуоденоюнопатия; полип тощей кишки. По результатам морфологического исследования слизистой тонкой кишки и желудка не выявлены изменения, характерные для первичной экссудативной энтеропатии, имеются признаки гастрита умеренной активности.

Следует напомнить, что нейрофиброматоз I типа — тяжелое системное наследственное заболевание с преимущественным поражением кожи и нервной системы. Данное заболевание часто ассоциируется с нейрофибромами в печени, брыжейке, забрюшинном пространстве, желудке, тонкой и толстой кишке. Также могут развиваться лейомиомы тонкой кишки, аденокарцинома, кишечная васкулопатия, кровотечение, псевдообструкция и белок-теряющая (экссудативная) энтеропатия. Пациенты могут жаловаться на боль в животе, тошноту, вздутие живота, диарею, запор, возможны перфорация кишки или желудочно-кишечное кровотечение [31–35]. Согласно исследованию J. Bakker и соавт., большинство новообразований (72%) было расположено в тонкой кишке [36]. Нейрофибромы, обнаруженные у 52% пациентов, были наиболее часто диагностируемыми доброкачественными новообразованиями, за которыми следуют лейомиомы (13%), ганглионеврофибромы (9,8%) и желудочно-кишечные стромальные опухоли (6,5%). Аденокарцинома выявлялась у 23% пациентов.

Таким образом, у ребенка с нейрофиброматозом I типа мы наблюдали клинические проявления вторичной экссудативной энтеропатии. К сожалению, терапия нейрофиброматоза I типа носит симптоматический характер и в случае обнаружения новообразований в желудочно-кишечном тракте (у нашего пациента при эндоскопии был диагностирован полип тощей кишки), которые обуславливают клиническую симптоматику, рекомендуется оперативное лечение [37].

Клинический пример 2

Девочка А., 4,5 мес жизни, поступила в диагностическое отделение ДРКБ с жалобами родителей на генерализованные отеки лица, передней брюшной стенки, нижних конечностей, увеличение объема живота, снижение диуреза, слабость, жидкий стул, рвоту, отказ от еды, афтозные элементы в полости рта и плохую прибавку массы тела (за последний месяц не прибавила в массе). Со слов матери, начало заболевания было острым — повышение температуры тела до фебрильных цифр в течение недели, явления стоматита, учащение стула. Диагностирован «синдром прорезывания зубов», амбулаторно назначено симптоматическое лечение. Через 3 нед от дебюта заболевания в связи с ухудшением состояния в виде присоединения рвоты, отказа от еды, жидкого многократного стула до 15–20 раз в сутки ребенок госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом «острая кишечная инфекция». На фоне лечения (антибактериальная, инфузионная терапия, альбумин) отмечалась отрицательная динамика: отеки, увеличение объема и напряжение живота, отсутствие отхождения газов, рвота. Температура тела нормальная. В ходе бактериологического исследования кала патогенная кишечная флора не выявлена. С подозрением на кишечную непроходимость, перитонит, ребенок был направлен на консультацию к хирургу ДРКБ, хирургическая патология была исключена.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии, первых естественных родов в срок, масса тела при рождении 3020 г. Вскармливание естественное до 1 мес жизни, затем искусственное в связи с гипогалактией (со слов матери). С возраста 1 мес жизни у ребенка периодически наблюдался жидкий стул до 5–6 раз в сутки, проявления атопического дерматита на щеках. Поэтому мама неоднократно меняла стандартные смеси, но без ощутимого эффекта.

Состояние при поступлении тяжелое за счет отеочного синдрома, метаболических нарушений, синдрома мальабсорбции, энтероколита. Масса тела 6500 г. Кожные покровы бледные, с мраморным рисунком, чистые. Выраженные отеки лица, передней брюшной стенки, ног, стоп. На слизистой твердого неба симметрично с обеих сторон наблюдались элементы стоматита в виде афт. Живот увеличен в объеме за счет асцита, пальпация болезненная. Симптомы раздра-

жения брюшины отрицательные. Диурез снижен. Стул жидкий до 7 раз в сутки, без крови, со слизью.

По данным лабораторных исследований: в общем анализе крови — анемия тяжелой степени (эритроциты $2,7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 69 г/л), лимфопения; в биохимическом анализе крови — выраженная гипопроteinемия (общий белок 21,2 г/л), гипоальбуминемия (10 г/л), уровень С-реактивного белка (0,03 г/л), прокальцитонина (0,076 нг/мл) в норме, незначительное повышение активности аспартатаминовой трансаминазы (58 Е/л); коагулограмма без патологии; гипоиммуноглобулинемия. Общий анализ мочи без патологии, белок в суточной моче отрицательный, в одном из трех бактериологических исследований кала — 100% рост *St. maltophilia*, в динамике не высевалась; в копрограмме — единичные лейкоциты и эритроциты, слизь, стеаторея; панкреатическая эластаза в кале более 500 мкг/г (норма — более 200 мкг/г); высокий уровень кальпротектина 674 мкг/г (норма менее 500 мкг/г в возрасте до 1 года); анализ кала на токсины *Clostridia difficile* А, В отрицательный. Обследование на цитомегаловирусную инфекцию выявило наличие ДНК вируса и повышение уровня IgG 215,9 Е/мл (норма до 1,0 Е/мл); ДНК Эпштейна–Барр вирусной инфекции и антитела к капсидному белку Ig G, М не обнаружены.

По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено увеличение размеров печени, анэхогенная свободная жидкость: по правому боковому каналу в объеме около 30 мл, по левому боковому каналу слоем до 13 мм, в области малого таза в объеме около 15 мл; почки без патологии. По результатам ЭГДС — эндоскопическая картина в пределах нормы, проведена биопсия слизистой двенадцатиперстной и тощей кишки. В связи со сложностью клинического случая биопсийный материал направлен на консультацию заведующей кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова д.м.н. проф. Е.Л. Тумановой. Получено заключение: «Неактивный, поверхностный, слабовыраженный дуоденит. Для детального изучения щеточной каймы рекомендуется повторное исследование с применением электронной микроскопии».

За время госпитализации проводились консилиумы с участием специалистов (кардиолог, хирург, пульмонолог, инфекционист, онкогематолог, иммунолог-аллерголог и др.), исключены хирургическая патология, заболевания печени, почек (нефротический синдром), поджелудочной железы (в том числе муковисцидоз), сердца, первичные иммунодефициты.

Учитывая данные анамнеза (с 1 мес жизни жидкий стул и кожные проявления), у ребенка определяли показатели специфических IgE к белкам коровьего молока: молоко коровье 0,47 Е/мл (положительные), α -лактальбумин 0,12 Е/мл, β -лакто-

глобулин 0,12 Е/мл, казеин — 0,42 Е/мл (положительные), молочная сыворотка (коровья) 0,0 Е/мл. Во время госпитализации ребенку была подобрана оптимальная полужелезистая молочная смесь на основе глубокого гидролиза сывороточного белка со среднепечечными триглицеридами, предназначенная для детей с синдромом мальабсорбции, аллергией к белкам коровьего молока.

За время госпитализации ребенок получил инфузионную терапию (глюкозосолевые растворы, альбумин в первые дни госпитализации, аминокислоты); антибактериальную терапию с целью деконтаминации кишечника, пробиотики, сорбенты, местное лечение афтозного стоматита, регестум препарат интерферона 1β. Несмотря на положительную клиническую и лабораторную динамику, в связи с повышенным уровнем фекального кальпротектина, указывающим на воспаление слизистой кишки, обилие слизи в стуле и с противовоспалительной целью была назначена терапия препаратом 5-АСК (месалазин).

За время наблюдения в отделении на фоне терапии, включающей элиминационную диету с исключением белка коровьего молока, состояние ребенка улучшилось: купированы отеки, синдром, стоматит, нормализовался диурез, показатели общего белка, альбуминов, частота стула при выписке 1–2 раза в сутки, стул без патологических примесей, прибавка в массе 1 кг за месяц. Начато введение прикорма в виде безглютеновых безмолочных каш.

Таким образом, учитывая данные анамнеза, положительную динамику на фоне антибактериальной,

противовоспалительной и диетотерапии у больной, наиболее вероятно развитие вторичной экссудативной энтеропатии на фоне инфекционного заболевания и гастроинтестинальной формы аллергии на белок коровьего молока (энтеропатия, индуцированная пищевым белком, и энтероколит).

Заключение

Экссудативная энтеропатия — клинический синдром, при котором вследствие различных причин происходит потеря сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт. Несмотря на то что экссудативная энтеропатия редко встречается в педиатрической практике, это состояние может представлять серьезные диагностические трудности. Первичная экссудативная энтеропатия является казуистикой, а знание возможных причин вторичной экссудативной энтеропатии позволит оптимизировать терапию основного заболевания. Определение причины экссудативной энтеропатии — ключ к ее лечению, так как способов уменьшить потерю белка через желудочно-кишечный тракт, не влияя на основное заболевание, практически нет. Важно разграничить состояния, связанные с нарушением лимфоотока и с различными инфекционными и неинфекционными воспалительными заболеваниями кишечника. Главным отличием энтеропатии, связанной с нарушениями лимфоотока, является наличие в клинической картине, помимо отеков и гипоальбуминемии, стеатореи, лимфопении, гипогаммаглобулинемии, хилезного асцита, дефицита жирорастворимых витаминов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Braamskamp M.J., Dolman K.M., Tabbers M.M. Clinical Practice Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1179–1185. DOI: 10.1007/s00431-010-1235-2
2. Feldt R.H., Driscoll D.J., Offord K.P., Cha R.H., Perrault J., Schaff H.V. et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 672–680.
3. Mertens L., Hagler D.J., Sauer U., Somerville J., Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115 (5):1063–1073.
4. Proujansky R. Protein-losing enteropathy. In: J. Walker (ed). *Pediatric gastrointestinal disease*. BC Becker, Hamilton, 2000; 89–95.
5. Waldmann T.A., Steinfeld J.L., Dutcher T.F., Davidson J.D., Gordon R.S. The role of the gastrointestinal system in «idiopathic hypoproteinemia». *Gastroenterology* 1961; 41: 197–207.
6. Парфенов А.И. Диагностика и лечение энтеропатий. *РМЖ* 2013; 13: 731. [Parfenov A.I. Diagnosis and treatment of enteropathy. *RMZh* 2013; 13: 731. (in Russ)]
7. Парфенов А.И. Энтеропатии: новый взгляд на диагностику и лечение болезней тонкой кишки. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология* 2014; Спецвыпуск №1 (7): 32–38. [Parfenov A.I. Enteropathies: novel view on diagnostics and treatment of small intestine diseases. *Effektivnaja farmakoterapija. Gastrojenterologija* 2014; 1 (7): 32–38. (in Russ)]
8. Бордий Т. Экссудативная энтеропатия у детей. <http://extempore.info/9-journal/166-ekssudativnaya-enteropatiya-u-detej.html> (ссылка активна на 15.07.2017) [Bordij T. Exudative enteropathy in children. <http://extempore.info/9-journal/166-ekssudativnaya-enteropatiya-u-detej.html> (accessed 15.07.2017). (in Russ)]
9. Takeda H., Ishihama K., Fukui T., Fujishima S., Orie T., Nakazawa Y. et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepatogastroenterol* 2003; 50: 1963–1965.
10. Cakir M., Ersoz S., Akbulut U.E. Disseminated cytomegalovirus infection and protein losing enteropathy as presenting feature of pediatric patient with Crohn's disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18 (1): 60–65. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.1.60
11. Gökçe I., Gökçe S., Kiliç A., Bozlar U., Kocaoğlu M., Ongürü O. et al. Familial Mediterranean fever with protein-losing enteropathy due to constrictive pericarditis. *World J Pediatr* 2011; 7 (4): 365–367. DOI: 10.1007/s12519-011-0255-y
12. Rabinowitz S.S., Epstein J. A. Pediatric Protein-Losing Enteropathy Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/931647-clinical#showall> (accessed 15.07.2017).
13. Magdo H.S., Stillwell T.L., Greenhawt M.J., Stringer K.A., Yu S., Fifer C.G. et al. Immune Abnormalities in Fontan Protein-Losing Enteropathy: A Case-Control Study. *J Pediatr* 2015; 167 (2): 331–337. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.061.

14. Patel J.K., Loomes K.M., Goldberg D.J., Mercer-Rosa L., Dodds K., Rychik J. Early Impact of Fontan Operation on Enteric Protein Loss. *Ann Thorac Surg* 2016; 101 (3): 1025–1030. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.036.
15. Baert D., Wulfrank D., Burvenich P., Lagae J. Lymph loss in the bowel and severe nutritional disturbances in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 277–279.
16. Bennis M.L., Salam M.A., Wahed M.A. Enteric protein loss during Shigellosis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (1): 53–57.
17. Sutton D.L., Kamath K.R. Giardiasis with protein-losing enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:6–59.
18. Iwasa T., Matsubayashi N. Protein-losing enteropathy associated with Rotavirus infection in an infant. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (10): 1630–1632.
19. Blackstone M., Mittal M. The edematous toddler. *Ped Emerg Care* 2008; 24 (10): 682–684. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3181887e89
20. Cohen H., Shapiro R.P., Frydman M., Varsano I. Childhood protein-losing enteropathy associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 201–203.
21. Megged O., Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1217–1220. DOI: 10.1007/s00431-008-0791-1.
22. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. М, 2015; 28. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Haitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A. et al. Federal Clinical Recommendations for the Provision of Medical Care to Children with Allergies to Cow Milk Proteins. Moscow 2015; 28. (in Russ)]
23. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. М, 2015; 27. (Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Haitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A. et al. Federal clinical recommendations for the provision of medical care for children with food allergies. Moscow, 2015; 27. (in Russ))
24. Higuchi R., Booka M., Suzuki H., Tsuno H. Protein-losing enteropathy and erythema caused by egg allergy in a breast-fed infant. *Pediatr Int* 2016; 58 (5): 422–424. DOI: 10.1111/ped.12824
25. Strygler B., Nicor M.J., Santagelo W.C., Porter J.L., Fordtran J.S. alpha-1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 1990; 99: 1380–1387.
26. Liu N.F., Lu Q., Wang C.G., Zhou J.G. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein-losing enteropathy. *Lymphology* 2008; 41 (3): 111–115.
27. Desai A., Guvenc B., Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Ped Surg* 2009; 19: 241–245. DOI: 10.1055/s-0029-1216389.
28. Ozeki M., Hori T., Kanda K., Kawamoto N., Ibuka T., Miyazaki T. et al. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. *Pediatrics* 2016; 137 (3): 1–5. DOI: 10.1542/peds.2015–2562.
29. Landzberg B.R., Pochapin M.B. Protein-losing enteropathy and gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001; 4: 39–49.
30. Schumacher K.R., Cools M., Goldstein B.H., Ioffe-Dahan V., King K., Gaffney D. et al. Oral budesonide treatment for protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients. *Pediatr Cardiol* 2011; 32 (7): 966–971. DOI: 10.1007/s00246-011-0029-2
31. Fuller C.E., Williams G.T. Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 1991; 19 (1): 1–11.
32. Petersen J.M., Ferguson D.R. Gastrointestinal neurofibromatosis. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6 (6): 529–534.
33. Rastogi R. Gastric Outlet Obstruction Due to Neurofibromatosis: An Unusual Case. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15 (1): 59–61. DOI: 10.4103/1319-3767.45063
34. Halkic N., Henchoz L., Gintzburger D., Bonard E., Vuilleumier H. Gastric neurofibroma in a patient with von Recklinghausen's disease: A cause of upper gastrointestinal hemorrhage. *Chir Ital* 2000; 52: 79–81.
35. Levy A.D., Patel N., Dow N., Abbott R.M., Miettinen M., Sobin L.H. Abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 455–480. DOI:org/10.1148/rg.252045176
36. Bakker J.R., Haber M.M., Garcia F.U. Gastrointestinal neurofibromatosis: An unusual cause of gastric outlet obstruction. *Am Surg* 2005; 71: 100–105.
37. Cosgrove J.M., Ficher M.G. Gastrointestinal neurofibroma in a patient with von Recklinghausen's disease. *Surgery* 1988; 103: 701–703.

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

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.

Памяти профессора Н.А. Коровиной,

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, заведующей кафедрой педиатрии РМАПО (1984–2008) лауреата международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «Выдающийся наставник», лауреата премии имени А.А. Киселя.

На 84 году жизни после тяжелой, продолжительной болезни ушла из жизни учитель, друг, коллега профессор Нина Алексеевна Коровина.

Н.А. Коровина в 1958 г. с отличием окончила 1-Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова, после чего в течение 3 лет работала участковым педиатром, а затем проходила обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ, в настоящее время — Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования — РМАНПО). После успешной защиты кандидатской диссертации на тему «Состояние липидного обмена при нефритах у детей» Н.А. Коровина работала ассистентом кафедры педиатрии ЦИУВ, а затем с 1971 по 1984 гг. плодотворно трудилась в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии в должности старшего научного сотрудника отдела нефрологии. Научные исследования, проводимые в этот период Н.А. Коровиной, были посвящены изучению этиологии, иммунологии, клиники, диагностики и рациональному лечению различных заболеваний почек у детей. Предложенная в этот период Н.А. Коровиной классификация хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей, нашла широкое применение в практике нефрологов и педиатров. Результаты научных исследований легли в основу докторской диссертации на тему «Семиотика и патогенез хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей», успешно защищенной в 1980 г.

С 1984 года и в течение последующих 24 лет профессор Н.А. Коровина возглавляла кафедру педиатрии РМАНПО, что позволило в полной мере проявить организаторские способности и педагогический талант. Н.А. Коровина, сохраняя традиции кафедры, заложенные ее основателем — академиком Г.Н. Сперанским, собственным примером наглядно демонстрировала, как важно донести до практических врачей не только результаты научных исследований, но и свой клинический опыт. Лекции и клинические разборы, проводимые профессором Н.А. Коровиной, характеризовались глубоким анализом материала, стройностью изложения и четкими практическими рекомендациями. Отмечая педагогический и организаторский талант Н.А. Коровиной, нельзя не подчеркнуть, что возглавляемая ею кафедра, даже в трудные 90-е годы, продолжала активную работу по последипломному усовершенствованию и профессиональной переподготовке педиатров не только в Москве и Подмоскowie, но и в различных регионах России (в Западной Сибири и в Калмыкии, в Забайкалье и на Дальнем Востоке, в Карачаево-Черкессии и республике Коми, на Ставрополье и в районах, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, в Ростовской, Владимирской, Орловской, Белгородской, Костромской, Калужской, Тульской и др. областях), а также в странах СНГ (Украина, Азербайджан). В это же время были разработаны новые формы последипломного образования врачей-педиатров в виде коротких тематических семинаров, прерывистых циклов, школ, а также изданий учебных пособий в серии «Последипломное образование врачей-педиатров».

В последние десятилетия под руководством Н.А. Коровиной изучались наиболее острые вопросы детской нефрологии, кардиологии, гастроэнтерологии, нутрициологии и других разделов педиатрии. При этом особое внимание уделялось патологии детей раннего возраста. Под руководством Н.А. Коровиной защищено 5 докторских и более 50 кандидатских диссертаций, посвященных наиболее актуальным проблемам педиатрии. Н.А. Коровина являлась автором более



500 научных публикаций, многочисленных руководств, пособий для врачей, а также соавтором 9 монографий.

Особо следует подчеркнуть, что Н.А. Коровина всегда рассматривала научную работу с позиций прикладной направленности, необходимости активного внедрения научных достижений в повседневную клиническую практику врача-педиатра.

Профессор Н.А. Коровина внесла большой вклад в организацию, становление и развитие детской нефрологической службы, оказывая неоценимую помощь практическому здравоохранению. Более 20 лет Н.А. Коровина была главным детским нефрологом Минздрава России, а также главным детским нефрологом г. Москвы. Под ее руководством в столичном регионе были организованы детские нефрологические санатории и специализированные летние лагеря для реабилитации детей с заболеваниями органов мочевой системы. За вклад в организацию в России детской нефрологической службы в 2002 г. проф. Н.А. Коровина была награждена почетной грамотой МЗ РФ.

На протяжении ряда лет Н.А. Коровина являлась членом редакционной коллегии журналов «Педиатрия», «Вопросы современной педиатрии», «Вопросы детской диетологии» и др., а также координатором и экспертом ряда научно-практических программ Союза педиатров России.

Широта научного кругозора, богатый клинический опыт и педагогический талант явились основой заслуженного авторитета профессора Н.А. Коровиной среди педиатров не только в России, но и далеко за ее пределами, что и послужило основанием для присвоения международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «Выдающийся наставник» (2006 г.), а также почетной премии им. А.А. Киселя (2009 г.).

Доброжелательность и корректность, высокая ответственность, эрудиция и профессионализм, сочетающиеся с природным обаянием, скромностью и интеллигентностью, являлись неотъемлемыми чертами Н.А. Коровиной.

Ученики, коллеги, друзья Нины Алексеевны выражают соболезнование родным и близким и вместе с ними скорбят о невосполнимой утрате нашего Учителя.

Светлая память о Нине Алексеевне Коровиной навсегда останется в наших сердцах