

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 63

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2018

## 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 отдела клинической генетики 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  
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия  
Асманов А.М. к.м.н., г. Москва, Россия  
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия  
Белюсова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Виноградов А.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия  
Воннова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия  
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия  
Дементьева Г.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Запрудов 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

Кистенева Л.Б. д.м.н., 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  
Мизерицкий 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  
Школьникова 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  
Гусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия  
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Суругт, 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

18+

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

Vol. 63

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

1.2018

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

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

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

### EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow  
125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

### «Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers

Index 73066 is for institutional subscribers

### «Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 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 Clinical Genetics, 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

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

Asmanov A.M., MD, Cand. Med. Sei, Moscow, 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

Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

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

Kucherov Yu.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 Yu.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.Yu., 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.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark

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

Perenovska 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

Chepurnyaya 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

*Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В.*  
Вакцинопрофилактика в России в современных условиях

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Шабалдин А.В., Цепоккина А.В., Шмулевич С.А.,  
Табакеев М.Ю., Шабалдина Е.В.*  
Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врожденных пороков сердца

*Якушина С.А., Кистенева Л.Б.*  
Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммунопосредованных соматических заболеваний

*Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С.*  
Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П.,  
Крылова О.А., Мазунина Е.С.*  
Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool»

*Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В.,  
Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А.*  
Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных

*Малявская С.И., Карамян В.Г., Кострова Г.Н.,  
Лебедев А.В.*  
Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период

*Печкуров Д.В., Тяжеева А.А., Сергеева Е.В.*  
Состояние верхних отделов пищеварительного тракта при различных вариантах базисной терапии бронхиальной астмы у детей

*Богорад А.Е., Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л.,  
Лев Н.С., Костюченко М.В., Дьякова С.Э.,  
Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Шатоха П.А.*  
Альвеолярный геморрагический синдром у детей

*Грицинская В.Л., Никитина И.Л.*  
Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга

*Семьячкина А.Н., Николаева Е.А., Захарова Е.Ю.,  
Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Боченков С.В.,  
Курамагомедова Р.Г.*  
Болезнь Фабри у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения

*Гаджиева Н.А.*  
Наследственные синдромы, ассоциированные с врожденными пороками сердца, в Азербайджане

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б.,  
Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В.*  
Первичные тубулопатии

## LEADING ARTICLE

5 *Kaplina S.P., Kharit S.M., Skripchenko N.V.*  
Preventive vaccination in Russia under current conditions

## REVIEWS OF LITERATURE

14 *Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A.,  
Tabakaev M.Yu., Shabaldina E.V.*  
Influence of the social, medicinal and environmental factors upon the development of sporadic congenital heart diseases

22 *Yakushina S.A., Kisteneva L.B.*  
Influence of the Epstein–Barr virus persistence upon the development of the immune-mediated somatic diseases

28 *Varlamov E.E., Pampura A.N., Sukhorukov V.S.*  
The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis

## ORIGINAL ARTICLES

34 *Furman E.G., Grymova N.N., Sanakoeva L.P.,  
Krylova O.A., Mazunina E.S.*  
Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a Russian-language version of questionnaire «Asthma Prediction Tool»

40 *Kiriakov K.S., Khatagova R.B., Trizna E.V.,  
Zelenina Z.A., Yakovlev A.V., Petrova N.A.*  
Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns

46 *Malyavskaya S.I., Karamyan V.G., Kostrova G.N.,  
Lebedev A.V.*  
Assessment of Vitamin D level in the umbilical cord blood of the Arkhangelsk city infants born in winter time

51 *Pechkurov D.V., Tyazheva A.A., Sergeeva E.V.*  
The conditions of upper gastrointestinal tract in the presence of various types of basic treatment of children's bronchial asthma

57 *Bogorad A.T., Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L., Lev N.S.,  
Kostyuchenko M.V., Dyakova S.E., Sokolova L.V.,  
Zakharov P.P., Zorina I.E., Shatokha P.A.*  
Alveolar hemorrhagic syndrome in children

66 *Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L.*  
Somatometric physical development indicators of school children in Saint-Petersburg city

71 *Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Zakharova E.Yu.,  
Kharabadze M.N., Davydova Yu.I., Bochenkov S.V.,  
Kuramagomedova R.G.*  
Fabry's disease in children: analysis of personal observations, treatment possibilities

78 *Gadzhieva N.A.*  
Hereditary syndromes associated with the congenital heart diseases in Azerbaijan

## CLINICAL CASES

81 *Osmanov I.M., Zakharova I.N., Kolbe O.B., Mumladze E.B.,  
Bekmurzaeva G.B., Tambieva E.V.*  
Primary tubulopathies

Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Гузева В.И., Аничкова И.В., Суспицин Е.Н.

Атипичная форма синдрома Гительмана с церебральными кальцификатами

#### ОБМЕН ОПЫТОМ

Касохов Т.Б., Цораева З.А., Бекузарова О.Т., Туриева С.В., Мазур А.И.

Влияние иммуностимулятора Исмиген на иммунологические показатели детей с обструктивным бронхитом

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.

Кистозы почек при туберозном склерозе у детей грудного возраста

Кириллов В.И., Богданова Н.А., Морозов С.Л.

Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей.

Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления

Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии

Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нefeldова Ж.В., Задорина-Хуторная Е.В.

Роль основных минеральных веществ в питании детей

#### ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Захарова И.Н., Власова Н.Л., Заплатников А.Л., Власова М.В., Михеева О.В.

Кафедра педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Московский НИИ педиатрии и детской хирургии – полвека вместе

#### ХРОНИКА

Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А.

Итоги конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 30 мая 2017 г.)

#### НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Н.А. Мухина

90 Leviashvili J.G., Savenkova N.D., Guzeva V.I., Anichkova I.V., Suspitsin E.N.

The atypical form of the Gitelman syndrome with cerebral calcifications

#### EXCHANGE OF EXPERIENCE

96 Kasokhov T.B., Tsoraeva Z.A., Bekuzarova O.T., Turieva S.V., Mazur A.I.

Effect of immune stimulator Ismigen on immunological indicators of children with obstructive bronchitis

#### ASSISTANCE TO THE PRACTICING PHYSICIAN

100 Andreeva E.F., Savenkova N.D.

Kidney cystosis in tuberous sclerosis in infants

106 Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Morozov S.L.

Non-antibacterial alternative measures for urinary tract infection in children.

Part 1. Suppression of the microbial initiation of the inflammation

113 Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V.

Functional gastrointestinal disorders in the infants: diagnostics criteria and approaches to the dietary therapy

122 Panasenko L.M., Kartseva T.V., Nefeldova Zh.V., Zadorina-Khutornaya E.V.

Role of the main mineral substances in the child nutrition

#### HISTORY OF PEDIATRICS

128 Zakharova I.N., Vlasova N.L., Zaplatnikov A.L., Vlasova M.V., Mikheeva O.V.

Pediatrics Department of the Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education and Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics and Children Surgery – Half century hand in hand.

#### CURRENT EVENTS

133 Mazankova L.N., Cheburkin A.A.

Conference «Infectious aspects of the somatic pathology in children» (Moscow, May 30, 2017)

#### OBITUARY

139 In memoriam professor N.A. Mukhin

## Вакцинопрофилактика в России в современных условиях

С.П. Каплина<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>1,2</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## Preventive Vaccination in Russia under Current Conditions

S.P. Kaplina<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>1,2</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

В настоящее время вакцинация не только не теряет своего значения, но и становится все более востребованной, она позволяет предупредить массовые инфекции, инвалидизацию и смертность от них, онкологические, соматические заболевания. Спектр лечебных вакцин активно развивается. Особое значение придается вакцинации как ведущему средству предупреждения антибиотикорезистентности. Поэтому каждому медицинскому работнику важно знать современные подходы к иммунизации в целом и особенно групп риска, понимать и объективно сопоставлять риски инфекций и вакцинации, уметь разъяснить это своим пациентам, родителям. Наиболее важным является единое понимание значимости вакцинопрофилактики медицинскими работниками всех специальностей и уровней.

**Ключевые слова:** дети, вакцины, профилактика, иммунитет.

**Для цитирования:** Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Вакцинопрофилактика в России в современных условиях. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 5–13. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-5-13

Currently, the vaccination not only does not lose its value, but also becoming more in-demand allowing to prevent mass infection, disability, and mortality due to them, oncological and somatic diseases. The variety of medicinal vaccines is actively developed. The particular importance is given to the vaccination as a key mean to prevent the antibiotic resistance. That is why it is important for every health worker to know the up-to-date approaches to the immunization in whole, and especially for the risk groups, to understand and compare reasonably the risks of the infections and vaccinations, to be able to explain this to their patients and parents. The most important is a common understanding of the importance of the preventive vaccination of the health workers of all specialties and levels.

**Key words:** children, vaccines, prophylaxis, immunity.

**For citation:** Kaplina S.P., Kharit S.M., Skripchenko N.V. Preventive Vaccination in Russia under Current Conditions. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(1): 5–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-5-13

Вакцинация в Российской Федерации на сегодняшний день — добровольное право каждого человека на защиту от управляемых инфекций. Она обеспечивает эпидемиологическую безопасность населения, также гарантированную юридическими документами [1,2]. При этом отсутствие прививок не исключает право ребенка на получение образования, гарантированного Конституцией Российской Федерации. В то же время при увеличении социальной активности (посещение детских учреждений и других общественных мест, поездки по стране

и за рубеж, работа в здравоохранении и т.д.), наличия хронических заболеваний угроза инфекционных заболеваний возрастает, что делает вакцинацию жизненно необходимой каждому конкретному человеку. Заболевание корью у 1 из 1000 заболевших приводит к развитию энцефалита, заканчивающемуся интеллектуальными изменениями, эпидемический паротит в пубертатном возрасте является причиной 30% случаев бесплодия у мужчин, отказ от вакцинации против краснухи и заболевание беременной женщины в 20% приводит к выкидышу и мертворожденности, в 30% возникают уродства у плода. По данным Роспотребнадзора (форма №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), за январь-август 2017 г. в Российской Федерации отмечен рост заболеваемости эпидемическим паротитом — в 8,5 раза, корью — в 3,1 раза, острым вирусным гепатитом А — в 1,8 раза (особенно в Санкт-Петербурге и Москве), менингококковой инфекцией — на 17,4% (в том числе генерализованными формами — на 17,5%) [3]. Отказ от вакцинации большого числа людей, снижение привитости может обусловить даже возникновение эпидемий.

Эффективность массовой иммунизации была продемонстрирована на примере ликвидации оспы.

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Каплина Светлана Павловна — д.м.н., врач-педиатр, инфекционист, зав. дифференциально-диагностическим отделением клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА

Харит Сусанна Михайловна — д.м.н., проф., рук. отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, проф. кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Скрипченко Наталья Викторовна — засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

В настоящее время в мире и в нашей стране реализуются программы ликвидации полиомиелита, кори, краснухи. ВОЗ ставит задачу к 2025 г. ликвидировать смертность у детей от пневмонии и называет пять основных возбудителей этого заболевания (пневмококк, гемофильная палочка, вирусы кори, гриппа, коклюша), которые контролируются с помощью вакцинации. По информации ВОЗ, за период с 2000 по 2015 г. введение глобальной программы по ликвидации кори привело к снижению смертности в мире на 79% — с 651 000 в 2000 г. до 134 000 случаев в 2015 г., предотвратив 20,3 млн смертей от этой инфекции; при помощи глобальной иммунизации против коклюша в мире предотвращено более 680 000 смертей [4, 5].

Сегодня, когда заболеваемость управляемыми инфекциями невысока, не каждый медицинский работник вступал в контакт с такими больными и ясно представляет тяжесть этих заболеваний, создается превратное представление об отсутствии необходимости массовой иммунизации и даже о ненужности и опасности вакцин. Социологические опросы населения, проводившиеся в разных странах, демонстрируют, что, несмотря на интернет, СМИ, основным источником информации по вакцинации остается медик. Поэтому очень важно, чтобы у всех специалистов здравоохранения была ясность в вопросах современной вакцинопрофилактики. Это поможет сформировать адекватное восприятие иммунизации и у родителей, решающих вопрос вакцинации для своих детей.

*Цель настоящей статьи:* представить современные данные о вакцинах, механизмах развития вакцинальных реакций, нежелательных явлениях и тактике иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья.

*Задачи:* анализ нормативно-правовых документов, определяющих проведение вакцинации в нашей стране, и рекомендаций ВОЗ; определение понятия о живых и неживых вакцинах, иммунных механизмах вакцинальных реакций, нежелательных явлениях поствакцинального периода; клинико-иммунологическое обоснование вакцинации детей с поражением нервной системы.

Согласно статьям современного Российского законодательства (законодательства Российской Федерации, 1998, № 38, ст. 4736; 2000, № 33, ст. 3348; 2003, № 2, ст. 167; 2004, № 35, ст. 3607; 2005, № 1 (ч. I), ст. 25; 2006, № 27, ст. 2879; 2007, № 43, ст. 5084; № 49, ст. 6070; 2008, № 30 (ч. II), ст. 361; № 52 (ч. I), ст. 6236; 2009, № 1, ст. 21), вакцинация детей до момента достижения совершеннолетия, по праву контролируется родителями [6]. Ребенок не может самостоятельно принять решение о проведении прививки, поэтому на его родителях или опекунах лежит ответственность как за принятие положительного решения, так и за отказ от вакцинации своего ребенка. Реализация вакцинации осуществляется в соответствии с Национальным календарем профилактических

прививок и региональными календарями или программами. Обоснованием для их формирования является эпидемиологическая ситуация по той или иной инфекции, наличие необходимых эффективных и безопасных вакцин. В Национальном календаре прививок (приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н) с дополнениями (от 16.06.2016 г. №370н и от 13.04.2017 г. № 175н) предусмотрено применение отечественных и зарубежных вакцин (иммунобиологических препаратов, в том числе содержащих комбинации вакцин, что особенно актуально для детей групп риска и позволяет снизить инъекционную нагрузку) [7–9]. Современный российский Национальный календарь почти соответствует рекомендациям ВОЗ, но не включает пока иммунизацию против ХИБ — гемофильная инфекция тип В (*Haemophilus influenzae* тип В), ротавирусной и папилломавирусной инфекции для всех детей.

Национальный календарь прививок (см. рисунок) — это не жесткий график, и он всегда может быть модифицирован с учетом состояния здоровья ребенка при наличии временного медицинского отвода (острые заболевания, обострение хронических инфекций и заболеваний). Длительность медицинского отвода в каждом случае определяется индивидуально и может составлять от 2 нед. до 1 мес. Показаниями для полной отмены прививки являются (в соответствии с инструкциями по применению вакцин) прогрессирующие заболевания нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе (для коклюшного компонента АКДС), врожденный или приобретенный иммунодефицит (для живых вакцин) и поствакцинальные осложнения на предшествующую дозу вакцины для данной вакцины [10].

В нашей стране ведется тщательное слежение за безопасностью вакцин. В соответствии с законом Российской Федерации «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17 сентября № 157-ФЗ и указаниями, утвержденными главным государственным санитарным врачом РФ (МУ 3.3.1879-04.), в поствакцинальном периоде выделяют обычные вакцинальные реакции и поствакцинальные осложнения, к которым относят тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок [11, 12]. В мире принято учитывать любые нарушения состояния здоровья в течение месяца после прививки как нежелательные явления, среди них выделяют «серьезные». Эту же систему в настоящее время предлагают внедрить в нашей стране Росздравнадзор и Роспотребнадзор. Под термином «серьезные нежелательные явления», в соответствии с международными рекомендациями и приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 757-н (от 25.08.2010), понимают заболевание, развившееся у привитого в течение месяца после прививки и приведшее к госпитализации, инвалидизации, угрозе жизни, летальному исходу или рождению ребенка

с дефектами развития (если вакцинирована была беременная женщина). Риск наступления нежелательных, неблагоприятных для здоровья и жизни человека последствий в результате вакцинации действительно существует. В случае доказанной связи с введенной вакциной данное нежелательное явление рассматривается в международной практике как «серьезное нежелательное явление, связанное с вакцинацией», что равноценно принятому в отечественной системе понятию «поствакцинальное осложнение» [13].

Сроки появления вакцинальных реакций и осложнений строго зависят от используемого препарата, поэтому важно знать, какой вакциной привит человек. Существуют две основные группы вакцин – живые и неживые, среди последних выделяют: инактивированные (убитые вирусы и бактерии), анатоксины, рекомбинантные, полисахаридные (в том числе конъюгированные полисахаридные), химические вакцины (ацеллюлярные, субъединичные).

Живые вакцины производятся на основе аттенуированных (лишенных вирулентности в искусственных условиях) или близкородственных, непатогенных для человека штаммов микроорганизмов с генетически закрепленной авирулентностью. Они не способны вызвать болезнь, но сохраняют способность к размножению в организме привитого человека, создавая модель инфекционного процесса [14]. При первичном введении вакцины происходит репродукция вакцинного штамма в периферических лимфоузлах, что запускает череду иммунных реакций. Именно поэтому

реакция на введение живых вакцин возникает по истечении как бы инкубационного периода [15, 16]. К живым вакцинам, применяемым для детей в рамках национального календаря, относятся вакцины против кори, краснухи, паротита, туберкулеза, полиомиелита (оральная).

*Живые вакцины, применяемые сегодня в России:* 4 мновивакцины – 1) вакцина коревая культуральная живая сухая (Вакцина коревая; ЖКВ, Россия); 2) живая аттенуированная вакцина для профилактики ветряной оспы (Варилрикс, Бельгия); 3) вакцина для профилактики туберкулеза БЦЖ (единственная существующая в настоящее время, обеспечивающая защиту от туберкулезного менингита и диссеминированной формы туберкулеза). Производится в двух вариантах: БЦЖ и БЦЖ-М в половинной дозе для щадящей первичной иммунизации новорожденных и детей раннего возраста; 4) оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ, Россия), содержащая ослабленный живой вирус полиомиелита типов 1,2,3 (для перорального введения). Данная вакцина после трех прививок формирует иммунитет к вирусу полиомиелита у 95% привитых. При этом риск вакциноассоциированного паралитического полиомиелита составляет 1:1 000 000, тогда как при заболевании «диким» полиомиелитом частота развития вялых параличей составляет 1:200.

Комбинированные вакцины – вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая (Дивакина, Россия) и живая комбинированная аттенуированная вакцина против кори, эпидемического паротита

**Национальный календарь профилактических прививок РФ**  
Приказ Минздрава России №125н от 21.03.2014



	Дети до 18 лет													
	Месяцы										Годы			
	0	1	2	3	4,5	6	12	15	18	20	6	7	14	15-17
Туберкулез	3-7 дн.											RV		
Гепатит В	V1	V2				V3								
Пневмококковая инфекция			V1		V2					RV				
Коклюш														
Дифтерия				V1	V2	V3				RV1			АДС-м	АДС-м
Столбняк													RV2	RV3
Полиомиелит				ИПВ	ИПВ	ОПВ				ОПВ	ОПВ			ОПВ
Гемофильная инфекция				V1	V2	V3				RV				
Корь														
Краснуха							V1						RV	
Эпидемический паротит														
Грипп														Ежегодно

Все лица данной возрастной группы
  Лица из групп риска по показаниям, призывники (1 раз)

Разово не привитые, но болевшие, не имеющие сведений и единично привитые (для кори и краснухи)

V1, V2, V3 – порядковый номер вакцинации, RV – ревакцинация, ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина, ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина, АДС-м – анатоксин, дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов

**Рисунок.** Национальный календарь профилактических прививок РФ. Приказ Минздрава России №125н от 21.03.2014. V1, V2, V3 – порядковый номер вакцинации; RV – ревакцинация; ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина; ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина; АДС-м – анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов.

**Figure.** National calendar of preventive inoculations in Russian Federation. Order of the Russian Ministry of Health №125n of 21.03.2014.

и краснухи (Приорикс/PRIORIX®, Бельгия). Широко внедряется в рамках календаря по эпидемическим показаниям вакцина против ротавирусной инфекции и ветряной оспы.

Инактивированные, или неживые вакцины более разнообразны, что дает врачу необходимую «свободу» в составлении индивидуального прививочного календаря для каждого прививаемого. Линейка неживых вакцин представлена однокомпонентными, многокомпонентными и комбинированными вакцинами и включает вакцины против коклюша (цельноклеточные и бесклеточные), дифтерии и столбняка; гепатита В, А, полиомиелита, пневмококковой и гемофильной тип В инфекции, вируса папилломы человека, гриппа.

*В нашей стране в рамках Национального календаря сегодня используют следующие неживые вакцины.*

*Однокомпонентные вакцины:*

1) вакцины для профилактики гепатита В: российские вакцины – рекомбинантная дрожжевая вакцина против гепатита В «Комбиотех» и «Регевак»; поливакцина «Энджерикс» (Бельгия); «Эбербиоак НВ» (совместное производство Куба и Россия); «Эувакс В» (Южная Корея); Sci-B-Vac (Израиль); H-B-VAX II (США); «Шанвак-В» (Индия). Эффективность у всех вакцин одинакова, каждая обеспечивает приобретение устойчивого иммунитета к вирусу и предотвращение заболевания;

2) вакцины для профилактики гемофильной инфекции: «Акт-ХИБ» (полисахаридная конъюгированная, Франция), «Хиберикс» (полисахаридная конъюгированная, Англия);

3) вакцины для профилактики пневмококковой инфекции: «Пневмо-23» (неконъюгированная полисахаридная вакцина, Франция) и 13-валентная «Превенар 13», (США);

4) вакцины для профилактики полиомиелита: инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ: «Имовакс Полио», Франция; «Полиорикс», Бельгия), содержащая убитый вирус полиомиелита (для внутримышечного введения). На сегодняшний день риск полиомиелита, вызванного диким вирусом, во многих странах близок к нулю, в связи с чем там используется только инактивированная вакцина. В то же время она не способна предотвратить распространение дикого вируса полиомиелита. В Национальном календаре предусмотрены две обязательные вакцинации ИПВ для предотвращения развития вакциноассоциированного полиомиелита. Кроме того, введение инактивированной вакцины необходимо больным иммунодефицитом, ВИЧ-инфицированным, а также членам их семей.

*Многокомпонентные и комбинированные вакцины:*

1. анатоксин дифтерийно-столбнячный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин, Россия) либо анатоксин дифтерийно-столбнячный адсорбированный жидкий с уменьшенным содержанием ан-

тигенов жидкий (АДС-М, Россия), предназначен для ревакцинации взрослых и детей 4–6 лет, ранее получивших АКДС;

2. российская вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС);
3. импортные вакцины АаКДС (адсорбированные ацеллюлярные коклюшно-дифтерийно-столбнячные) – вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая (Инфанрикс® /Infanrix®, Бельгия); вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, конъюгированная (Пентаксим, Франция); вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплекте с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, конъюгированной, адсорбированной (Инфанрикс-Гекса/INFANRIX® HEXA, Бельгия).

Ацеллюлярные вакцины содержат бесклеточный коклюшный компонент, который переносится лучше цельноклеточного, имеют низкую реактогенность. К сожалению, данный тип вакцин обладает более низкой иммуногенностью.

В состав вакцин, кроме основного антигена, входят и другие компоненты: стабилизаторы (сахароза, лактоза, натрия глютамат), консерванты (в многодозовых вариантах вакцин – мертиолят, формальдегид, 2-феноксиэтанол), а также адъюванты (алюминия гидроксид, алюминия фосфат) [17]. В состав некоторых вакцин введен полиоксидоний как иммуноадъювант, что повышает эффективность вакцинации. При производстве вакцин не удается полностью избавиться от остаточного количества белка сред, на которых выращивался микроорганизм, поэтому в вакцине могут быть эти белки, а также антибиотики (вносимые в культуру клеток при производстве вирусных вакцин для предупреждения контаминации другими микроорганизмами). Содержание данных веществ в современных вакцинах сведено к минимальным величинам, регламентируемым нормативной документацией ВОЗ.

Что же происходит в организме прививаемого человека? Это стандартные иммунные реакции, приводящие к формированию гуморального (для всех вакцин), а также клеточного (для живых) иммунного ответа. После парентерального введения вакцина распознается антигенпрезентирующими клетками (дендритными, и макрофагами/моноцитами), несущими Toll-подобные (TLR) рецепторы, которые распознают молекулярные структуры антигена вакцины. Это приводит к созреванию антигенпрезентирующих клеток, которые представляют информацию наивным Т-лимфоцитам-хелперам, последние

дифференцируются на Th1 или Th2, в зависимости от типа антигена и продуцируют различный спектр интерлейкинов (ИЛ) [18]. Т-хелперы Th1 продуцируют ИЛ-2, интерферон- и лимфотоксин (ФНО-β), участвующие в развитии гиперчувствительности замедленного типа. Th2- хелперы продуцируют ИЛ-4, ИЛ 5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13 [19]. Под влиянием ИЛ-4 происходит пролиферация В-клеток, их дифференцировка в плазматические клетки, продуцирующие антитела и В-клетки памяти. В-клетки памяти живут несколько десятилетий, что имеет огромное значение для программ иммунизации, так как вакцинальный комплекс за счет бустер-эффекта может продолжаться с того момента, как был прерван [20].

Иммунизация индуцирует выработку специфических антител классов IgA, IgM и IgG. Выделяют три фазы в процессе антителообразования: латентную (период между первым введением вакцины и появлением антител в крови), фазу роста (период накопления антител с формированием выраженного плато) и фазу снижения специфического иммунитета. Антителообразование при первичном введении вакцины (первичном иммунном ответе) характеризуется появлением сначала антител класса IgM, затем IgG и IgA (в том числе секреторных, которые определяют защиту слизистых, предупреждая реинфекцию) [21]. Титр антител является косвенным маркером оценки эффективности вакцинации и зависит от иммуногенности вакцины, дозы антигена, схемы введения, адьюванта, возраста и генетических особенностей привитого, наличия иммунодефицита [22]. Дети с более зрелой иммунной системой реагируют на вакцинацию большим антительным ответом, но после комплекса прививок титры выравниваются [23].

Высота продукции цитокинов в поствакцинальном периоде определяет степень выраженности клинических проявлений вакцинального периода, симптомов интоксикации и лихорадку. Так как вакцинальный процесс при применении живых вакцин является моделью инфекционного процесса, то и клинические проявления могут повторять минимально выраженные проявления инфекции за счет тропности вируса к определенным тканям. Например, клинические проявления при введении коревых вакцин – температура, гиперемия зева, насморк, покашливание, реже – конъюнктивит с 5-го по 14-й день после прививки. У большинства детей (более 80%, по данным разных авторов) вакцинальный процесс протекает бессимптомно [24, 25].

Клинические проявления при введении неживых вакцин и анатоксинов развиваются в первые 3 дня, проявляются повышением температуры и кратковременной интоксикацией (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита). Местная реакция в виде гиперемии и отека тканей в месте введения вакцины, как правило, возникает на вакцины, содержащие адьюванты [26]. При использовании комбинирован-

ных вакцин частота реакций, по данным некоторых исследований, снижается [27, 28].

О возможной нежелательной реакции на прививку беспокоится каждый родитель, принявший решение о проведении вакцинации своему ребенку. Но все же основную массу тревожных взрослых составляют родители, у чьих детей есть какие-либо проблемы со здоровьем, в том числе разнообразные неврологические нарушения. Чаще всего непривитыми оказываются дети с неврологической патологией, составляющей основную группу заболеваний у детей первого – второго года жизни. По данным одних авторов, проявления вакцинального процесса у этих детей могут быть более выраженными, по мнению других – не отличаться от группы здоровых детей. Так, у детей с судорогами в анамнезе описан выраженный вакцинальный процесс при коревой и АКДС-вакцинации [29], у детей с перинатальным поражением ЦНС – обострение неврологических симптомов и снижение сероконверсии. В то же время в работе О.Л. Ворониной (2008) показано, что афебрильные судороги в структуре поствакцинальных осложнений встречаются с одинаковой частотой после всех вакцин и не должны рассматриваться как провоцируемые или связанные с вакцинами, в том числе АКДС [30]. Сегодня доказано отсутствие причинно-следственной связи энцефалопатии, судорог в поствакцинальном периоде с вакцинацией и обусловленность их генетическими дефектами [31, 32]. Нет связи вакцинации с возникновением аутизма и синдрома внезапной смерти [33].

Многими исследователями отмечена достаточная иммуногенность и безопасность вакцинации многокомпонентными вакцинами, показаны преимущества использования бесклеточных вакцин для детей с органической патологией ЦНС [34, 35].

По современным данным, при применении АКДС-вакцины и инактивированных коклюшных вакцин частота встречаемости нежелательных явлений в виде общих реакций (сонливость, раздражительность, лихорадка до 38 °С), а также местных реакций (покраснение, отек и болезненность в месте инъекции) не более 1:10–1:100. Профили безопасности живых вакцин включают частоту нежелательных явлений от 0,1 до 1% для развития в поствакцинальном периоде инфекций верхних дыхательных путей, сыпи, покраснения в месте инъекции, повышения температуры более 38° С. Частота развития энцефалитов менее 1 на 10 000 000 доз (!), что значительно ниже, чем при заболеваниях корью (1:1000-1:2000) и краснухой (1:6000) [36, 37].

Однако дети с поражением нервной системы имеют более поздний старт в индукции защитных титров антител, уровень которых зависит также от применяемой вакцины. Среди данной когорты детей отмечена высокая доля серонегативных, в том числе к коклюшу и кори [38]. Эти сведения необходимо учитывать при составлении графика вакцинации.

В научно-исследовательском институте детских инфекций (переименован в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней в 2017 г.) исследования по вакцинации детей ведутся уже на протяжении более полувека. За это время выпущено в свет множество работ по течению вакцинального процесса и его безопасности у здоровых детей и детей с различной патологией, в том числе с поражениями ЦНС, иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфекцией, патологией почек, суставов, аллергическими заболеваниями и т.д. [39, 40].

Часто родители детей задаются вопросом: необходимо ли иммунологическое обследование ребенка перед началом вакцинации?

Такая работа была выполнена в 2007–2015 гг. С.П. Каплиной и соавт. (2016) проведено наблюдение за 637 детьми (454 – с неврологическими нарушениями, 121 – здоровыми) в возрасте от 3 мес до 6 лет включительно, привитых против дифтерии, коклюша, столбняка, кори, паротита и краснухи различными неживыми и живыми вакцинами. Отдельно была обследована и привита группа детей с синдромом Дауна ( $n=62$ ), которые все чаще воспитываются в своих семьях. Всем детям проведено тщательное иммунологическое обследование до вакцинации, на 14-й и 30-й дни вакцинального периода, а также катamnестически через 3 года после законченного первичного курса прививок.

В ходе работы доказана клиническая и иммунологическая безопасность применения неживых и живых вакцин. В то же время были выявлены некоторые различия в течении вакцинального процесса и специфике антителообразования у здоровых детей и детей с поражением ЦНС. Группа детей с перинатальным поражением ЦНС отличалась большей частотой сильных вакцинальных реакций (47,6% от числа реакций,  $p<0,05$ ), в динамике вакцинального процесса имела активацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета (за счет повышения уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$ ,  $p<0,05$ ). У 76% детей данной группы, привитых неживыми вакцинами, и у 53% привитых живыми вакцинами сформировались высокие титры специфических антител.

Вакцинальный процесс у детей с задержкой психомоторного и речевого развития характеризовался слабыми вакцинальными реакциями (в 1,9–6,5 раза чаще, чем сильными;  $p<0,05$ ) и наложением интеркуррентных заболеваний в 20,4% случаев. К 30-му дню вакцинального периода происходило подавление клеточного звена (снижение числа Т-клеток и их субпопуляций;  $p<0,05$ ) и преобладали низкие (в 50% случаев) и средние титры поствакцинальных антител (в 43,8%). У детей с детским церебральным параличом, энцефалопатией и пороками развития нервной системы преобладало бессимптомное течение и отсутствие сильных вакцинальных реакций; при осложненном течении было характерно развитие

бактериальных инфекций (в 28,1% случаев). У детей с эпилепсией в 50% вакцинаций отмечены сильные реакции. К 14-му дню после прививки у этих детей происходило снижение показателей клеточного (CD3+, CD4+) и гуморального иммунитета (ИЛ-1 и ИНФ- $\gamma$ ;  $p<0,05$ ) с формированием низких титров антител (в 45,8% случаев) [41, 42].

Проведенное исследование показало, что вакцинация детей с неврологическими нарушениями была иммунологически безопасна и достаточно эффективна. Однако среди привитых детей с детским церебральным параличом и эпилепсией было выявлено наибольшее число серонегативных (у 20,8% детей с детским церебральным параличом – к кори; у 50% детей с эпилепсией – к паротиту) [43].

Дети с синдромом Дауна на неживые и живые вакцины в 63,6% случаев давали слабовыраженные реакции либо течение поствакцинального процесса было бессимптомным, течение интеркуррентных инфекций – пролонгированным. Иммунологические изменения характеризовались подавлением клеточного звена в процессе вакцинального периода (снижением числа Т-клеток и их субпопуляций CD3+, CD4+, CD16+ и CD20+;  $p 0,05$ ) и соответственно выработкой антител в низких и средних титрах при использовании любых неживых и живых вакцин [44].

Учитывая полученные данные по течению вакцинального процесса, исходному иммунному статусу и иммунологическим изменениям при вакцинации, а также по эффективности антителообразования, была разработана тактика вакцинации детей с поражением нервной системы, основанная на выборе вакцинного препарата и медикаментозной поддержке [45].

Таким образом, вакцинопрофилактика является приоритетной здоровьесберегающей технологией, направленной не только на предупреждение управляемых инфекций. Реализуя Национальный календарь профилактических прививок, возможно применять и индивидуальный подход к вакцинации детей групп риска путем выбора вакцинного препарата и использовать медикаментозную подготовку. Это позволит увеличить безопасность и эффективность вакцинации и защитить детей от инфекций.

## Выводы

1. Результаты многолетней работы, в ходе которой были изучены причинно-следственные связи исходных показателей иммунного статуса, выраженности вакцинального процесса и иммунного ответа на введение неживых и живых вакцин, показали, что массовое проведение иммунологического обследования детей перед вакцинацией нецелесообразно и не является необходимым.
2. Дети с неврологическими нарушениями должны быть привиты неживыми и живыми вакцинами в рамках существующего календаря прививок. Для безопасной и эффективной вакцинации не-

- обходимо использовать выбор вакцинного препарата и медикаментозную поддержку.
3. Детям с перинатальным поражением ЦНС для иммунизации против коклюша показано применение бесклеточных вакцин. В поствакцинальном периоде рекомендован контроль температуры и назначение нестероидных противовоспалительных средств при температуре более 38,0 °С.
  4. Дети с задержкой психомоторного и речевого развития и дети с синдромом Дауна вакцинируются любыми живыми и неживыми вакцинами. Для профилактики осложненного течения вакцинации (чаще всего это ОРЗ) им необходимо назначение препаратов рекомбинантного  $\alpha_2$ -интерферона (виферон) или индукторов интерферона (анаферон) с первого дня вакцинального периода на 5 дней при применении неживых вакцин и с 7-го по 14-й день при введении живых вакцин.
  5. Детям с грубой органической патологией ЦНС (детский церебральный паралич, пороки развития нервной системы и т.д.) при отсутствии судорожного синдрома безопасно применение любых коклюшных вакцин. Для формирования защитного уровня антител эффективнее использовать вакцины с большей кратностью введения (АКДС/АаКДС) и с большей антигенной нагрузкой (например, дивакцину при вакцинации против паротита). В поствакцинальном периоде показано назначение нестероидных противовоспалительных средств и препаратов рекомбинантного  $\alpha_2$ -интерферона (виферон) или индукторов интерферона (анаферон) с первого дня вакцинального периода на 14 дней.
  6. Детям с эпилепсией безопасно применение анатоксинов, для вакцинации против кори и паротита – комбинированных препаратов.
  7. Детям с детским церебральным параличом и эпилепсией необходим контроль титров антител к кори и паротиту через год после законченного курса вакцинации, учитывая низкую способность к антителообразованию, а также для решения вопроса о проведении дополнительной ревакцинации или введении иммуноглобулина в случае эпидемиологического подъема заболеваемости.
  8. Для формирования позитивного настроения родителей медицинским работникам необходимо предоставлять им доступную информацию о вакцине, инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. «Конвенция о правах ребенка» (одобрена Генеральной Ассамблеей ООН 20.11.1989) (вступила в силу для СССР 15.09.1990) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9959](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9959). [«Convention on the rights of the child» (adopted by the General Assembly of the United Nations 20.11.1989) (entered into force for the USSR 15.09.1990) [Electronic resource]. – mode of access: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9959](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9959) (in Russ)]
2. Методические указания: М.У.3.3.1889-04. Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Порядок проведения профилактических прививок. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004г.) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [Consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://Consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504). [HOWTO: М.У. 3.3.1889-04. Immunoprophylaxis of infectious diseases. The procedure for conducting preventive vaccinations. (app. Chief state sanitary doctor of the Russian Federation 04.03.2004) [Electronic resource]. Mode of access: [Consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://Consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504) (in Russ)]
3. Форма №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за январь-август 2017 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [gospotrebnadzor.ru](http://gospotrebnadzor.ru). (in Russ). [Form №1 «Information on infectious and parasitic diseases» in January-August, 2017 [Electronic resource]. Mode of access: [gospotrebnadzor.ru](http://gospotrebnadzor.ru) (in Russ)]
4. Коклюш. Информационный бюллетень СМИ, март 2017г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.who.int/immunization/diseases/pertussis](http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis). [Whooping cough. Newsletter media March 2017. [Electronic resource]. Mode of access: [www.who.int/immunization/diseases/pertussis](http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis) (in Russ)]
5. Корь. Информационный бюллетень СМИ, март 2017 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.who.int/Media centre/factsheets/](http://www.who.int/Media centre/factsheets/). [Measles. Newsletter media March 2017. [Electronic resource]. – Mode of access: [www.who.int/Media centre/factsheets/](http://www.who.int/Media centre/factsheets/) (in Russ)]
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 26 января 2009 г. №19н. «О рекомендуемом образце добровольного информированного согласия на проведение профилактических прививок детям или отказа от них». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=101407>. [The order of the health Ministry of Russia from January, 26th, 2009 №19n. «Best model of voluntary informed consent to carrying out of preventive vaccination of children or renounce them.» [Electronic resource]. Mode of access: <https://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=101407> (in Russ)]
7. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ Минздрава России от 21 марта 2014г. №125н. Российская газета от 19.05.2014 г. [Approval of National preventive vaccination calendar and vaccination calendar epidemic indications: the Order of MoH of Russia from March 21, 2-14g №125n. The Russian newspaper from 19.05.2014 y. (in Russ)]
8. Приказ МЗ РФ от 16 июня 2016 г. №370н «О внесении изменений в приложения №1 и №2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014г. №125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents>. [Ministry of health order of June 16, 2016 №370n «On amendments to annexes №1 and №2 to the order of Ministry of Health of the Russian Federation of 21 March 2014. №125n «approval of national preventive vaccination calendar and vaccination calendar epidemic indications». [Electronic resource]. Mode of access: <https://minjust.consultant.ru/documents> (in Russ)]
9. Приказ МЗ РФ от 13 апреля 2017 г. №175н «О внесении изменений в приложения №1 и №2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации

- от 21 марта 2014г. №125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Опубликовано на официальном Интернет-портале правовой информации 17.05.2017. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents/35366>. [Ministry of health order of April 13, 2017 г. №175н «On amendments to annexes №1 and №2 to the order of Ministry of Health of the Russian Federation of 21 March 2014. №125n «approval of national preventive vaccination calendar and vaccination calendar epidemic indications». Published on the official Internet portal of legal information 17.05.2017. [Electronic resource] Mode of access: <https://minjust.consultant.ru/documents/35366> (in Russ)]
10. Методические указания: МУ 3.3.1.1095-02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504). [HOWTO: МУ 3.3.1.1095-02. Medical contraindications to preventive vaccinations, medications the national vaccination calendar. [Electronic resource]. Mode of access: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504) (in Russ)]
  11. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней (с изменениями на 14 декабря 2015 г.). Федеральный закон от 4 сентября 1998 г. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901717430>. [On infectious diseases (as amended on December 14, 2015). Federal Law of 4 September 1998. Mode of access: <http://docs.cntd.ru/document/901717430> (in Russ)]
  12. Методические указания: М.У.33.1879-04. Расследование поствакцинальных осложнений. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004г.) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504). [HOWTO: М. У. 33.1879-04. Investigation of post-vaccination complications. (app. Chief state sanitary doctor of the Russian Federation 04.03.2004) [Electronic resource]. Mode of access: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504) (in Russ)]
  13. Методические указания: МУ 3.3.1.1123-02. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26 мая 2002 г.) [Электронный ресурс]. Режим доступа: Система ГАРАНТ: <http://base.garant.ru/4179476/#ixzz3vWgAfWMy>. [HOWTO: МУ 3.3.1.1123 02. Monitoring of post-vaccination complications and their prevention. (app. Chief state sanitary doctor of the Russian Federation on may 26, 2002) [Electronic resource]. Mode of access: System GARANT: <http://base.garant.ru/4179476/#ixzz3vWgAfWMy> (in Russ)]
  14. Медуницын Н.В. Вакцинология. М: Триада-Х. 2010; 506. [Medunitsyn N. Vaccinology. Moscow: Triada-X 2010; 506. (in Russ)]
  15. Атауллаханов Р.И., Гинзбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем. Детские инфекции 2005; 1: 11–21. [Ataullakhanov R.I., Ginzburg A.L. the Immune system and infection: the dynamic resistance of living systems. Detskie infektsii 2005; 1: 11–21. (in Russ)]
  16. Юминова Н.В., Контарова Е.О., Балаев Н.В. Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита и краснухи: задачи, проблемы и реализация. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2011; 4: 40–44. [Yuminova N.V., Kontarova E.O., Balaev N.V. Vaccination for measles, mumps and rubella: challenges, problems and implementation. EHpidemiologiya i vaksinoprofilaktika 2011; 4: 40–44. (in Russ)]
  17. Duthie M.S., Windish H.P., Fox C.B., Reed S.G. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. Immunol Rev 2011; 239(1): 178–196. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00978.x.
  18. Дельвиг А.А., Робинсон Д.Г., Семенов Б.Ф. Клеточные и молекулярные основы презентации антигенов. М: Медицина 2004; 184. [Delvig A.A., Robinson D.G., Semenov B.F. Cellular and molecular basis of presentation of antigens. Moscow: Meditsina 2004; 184. (in Russ)]
  19. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант 2008; 552. [Ketlinskij S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb: Foliand, 2008; 552. (in Russ)]
  20. Pichichero M.E. Booster vaccinations: can immunologic memory outpace disease pathogenesis? Pediatrics 2009; 124(6): 1633–1641. DOI: 10.1542/peds.2008-3645
  21. Plotkin S.A. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. Clin Infect Dis 2008; 47(3): 9401. DOI: 10.1086/589862
  22. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильина С.В., Королева И.С. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. Педиатрическая фармакология 2014; 11(4): 8–15. [Briko N.I., Lobzin Yu.V., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Il'ina S.V., Koroleva I.S. et al. Evaluation of the effectiveness of vaccination: the main approaches and issues. Peditricheskaya farmakologiya 2014; 11(4): 8–15. (in Russ)]
  23. Amanna I.J., Slijka M.K. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. Immunol Rev 2010; 236: 125–138. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00912.x
  24. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей. Иммунология 2005; 26(1): 36–41. [Yartsev M.N., Yakovleva K.P. Immune deficiency: clinical and laboratory evaluation of immunity in children. Immunologiya 2005; 26(1): 36–41. (in Russ)]
  25. Железничкова Г.Ф. Иммуномодулирующее действие вакцин. Иммунология 2000; 4: 20–24. [Zheleznikowa G.F. Immunomodulatory effects of vaccines. Immunologiya 2000; 4: 20–24. (in Russ)]
  26. Эсауленко Е.В., Коробочко М.Ю. Прививочные реакции и осложнения иммунопрофилактики. СПб: СПбГМУ 2001; 39. [Esaulenko E.V., Korobochko M.Yu. Vaccination reactions and complications of immunization. SPb: SPbG-MU 2001; 39. (in Russ)]
  27. Stratton K., Ford A., Rusch E. Adverse events of vaccines: evidence and causality. National Academies Press, 2011. Available at: [VRL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
  28. Баранов А.А., Горелов А.В., Задорожная В.И., Идрисова Р.С., Матвеев В.А., Намазова Л.С. и др. Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине. Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики. Педиатрическая фармакология 2007; 4(1): 6–19. [Baranov A.A., Gorelov A.V., Zadorozhnaya V.I., Idrisova R.S., Matveev V.A., Namazova L.S. et al. Combination vaccines in the national calendars of preventive vaccinations for children in Belarus, Kazakhstan, Russia and Ukraine. A statement by the group of experts in the field of vaccinal prevention. Peditricheskaya farmakologiya 2007; 4(1): 6–19. (in Russ)]
  29. Klein N.P., Levis E., Baxter R., Weintraub E., Glanz J., Naleway A. et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. Pediatrics 2012; 129(5): 809–814. DOI: 10.1542/peds.2011-3198
  30. Воронина О.Л., Харит С.М., Черняева Т.В., Фридман И.В. Характеристика заболеваний поствакцинального периода у привитых АКДС. Материалы VI Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. СПб 2007; 44. [Voronina O.L., Kharit S.M., Chernyaeva T.V., Fridman I.V. Characteristics of the disease post-vaccination period in vaccinated DTP. Proc of the VI Congress of pediatric infection diseases Russia «Topical issues of infectious diseases and vaccination in children. SPb 2007; 44. (in Russ)]

31. Karussis D., Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev* 2014; 13(3): 215–224. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.003
32. Principi N., Esposito S. Vaccines and febrile seizures. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(8): 885–892. DOI: 10.1586/14760584.2013.814781
33. Griffin M.R., Ray W.A., Livengood J.R., Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1988; 319(10): 618–623.
34. Снегова Н.Ф., Пушко Л.В., Илларионова Т.Ю., Салкина О.А., Смирнова Ю.В. Результаты применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В у детей с сопутствующими заболеваниями. *Вопр соврем педиатр* 2011; 1: 115–118. [Snegova N.F., Pushko L.V., Illarionova T.Yu., Salkina O.A., Smirnova Yu.V. The results of the application of the combined vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, polio and Haemophilus influenzae type in children with concomitant diseases. *Vopr sovrem pediatri* 2011; 1: 115–118. (in Russ)]
35. Харит С.М., Иозефович О.В., Каплина С.П., Тимофеева Е.В. Комбинированное применение Пентаксима и Тетраксима для безопасной и своевременной иммунизации детей против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В. *Журнал инфектологии* 2012; 4(4): 37–40. [Kharit S. M., Iozefovich O. V., Kaplina S. P., Timofeeva E. V. Combined use Pentaksima and Tetranema for the safe and timely immunization of children against pertussis, diphtheria, tetanus, polio and Haemophilus influenzae type B. *Zhurnal infekologii* 2012; 4(4): 37–40. (in Russ)]
36. Таточенко В.К., Намазова Л.С., Харит С.М., Аликова О.А. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования. *Вопр соврем педиатр* 2006; 5(4): 32–38. [Tatochenko V.K., Namazova L.S., Kharit S.M., Alikova O.A. Reactogenicity and safety of adsorbed vaccines against whooping cough, diphtheria and tetanus: results of observational multicenter study. *Vopr sovrem pediatri* 2006; 5(4): 32–38. (in Russ)]
37. Иммунопрофилактика-2007. Справочник. Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского. 8-е изд., доп. М: Контент-Пресс 2007; 176. [Immunoprophylaxis-2007. Reference book. V.K. Tatochenko, N.A. Ozeretskivsky (eds). Moscow: Content Press 2007; 176. (in Russ)]
38. Бабаченко И.В. Современные представления об иммуногенности и профилактической эффективности бесклеточных АКДС-вакцин на основе антигенной коклюшной палочки. *Вопр соврем педиатр* 2005; 4(5): 35–41. [Babichenko I. V. Modern views on the immunogenicity and prophylactic efficacy of acellular DTP-vaccines based on antigenic pertussis sticks. *Vopr sovrem pediatri* 2005; 4(5): 35–41. (in Russ)]
39. Харит С.М., Черняева Т.В., Фридман И.В., Начарова Е.П., Голева О.В., Монахова Н.Е. Вакцинация часто болеющих детей в рамках календаря прививок и внекалендарными вакцинами. Учебное пособие. Санкт-Петербург 2013; 40. [Kharit S.M., Chernyaeva T.V., Fridman I.V., Nacharova E.P., Goleva O.V., Monakhova N.E. Vaccination of often ill children in the calendar of vaccinations and extra-calendar vaccines. *Manuel. St. Petersburg* 2013; 40. (in Russ)]
40. Тактика иммунизации ослабленных детей. Пособие для практического врача. СПб: НИИДИ 2007; 122. [Tactics of immunization of weakened children. Allowance for a practical doctor. St. Petersburg: NIIDI 2007; 122. (in Russ)]
41. Каплина С.П., Иозефович О.В. Иммунологическая эффективность вакцинации против дифтерии и коклюша у детей с патологией нервной системы (данные предварительных исследований). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2011; 5: 33–39. [Kaplina S.P., Iozefovich O.V. Immunological efficacy of vaccination against diphtheria and pertussis in children with pathology of the nervous system (preliminary findings). *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2011; 5: 33–39. (in Russ)]
42. Каплина С.П., Скрипченко Н.В., Харит С.М. Эффективность вакцинации у часто болеющих детей с патологией центральной нервной системы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2015; 14(5): 90–95. [Kaplina S.P., Skripchenko N.V., Kharit S.M. Effectiveness of vaccination in frequently sick children with pathology of the Central nervous system. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2015; 14(5): 90–95. (in Russ)]
43. Каплина С.П., Балацкая Г.М. Эффективность и безопасность вакцинации против кори, паротита и краснухи у детей с патологией нервной системы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2011; 3: 57–60. [Kaplina S.P., Balatskaya G.M. Efficacy and safety of vaccination against measles, mumps and rubella in children with pathology of the nervous system. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2011; 3: 57–60. (in Russ)]
44. Скрипченко Н.В., Каплина С.П., Харит С.М. Вакцинация детей с синдромом Дауна. Медицинское пособие. СПб 2016; 23. [Skripchenko N.V., Kaplina S.P., Kharit M. S. Vaccination of children with down syndrome. *Medical allowance. SPb.*, 2016; 23. (in Russ)]
45. Каплина С.П., Скрипченко Н.В., Харит С.М. Тактика вакцинации детей с неврологическими нарушениями. Нейроинфекции у детей. Под ред. Н.В. Скрипченко. СПб: «Тактик-Студио» 2015; 729–742. [Kaplina S.P., Skripchenko N.V., Harith S.M. Tactics of vaccination of children with neurological disorders. In: *Neuroinfections in children. N.V. Skripchenko (ed.). SPb.: «Tactics-Studio»* 2015; 729–742. (in Russ)]

Поступила 11.12.17

Received on 2017.12.11

**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.

## Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врожденных пороков сердца

А.В. Шабалдин<sup>1</sup>, А.В. Цепочкина<sup>1</sup>, С.А. Шмулевич<sup>2</sup>, М.Ю. Табакаев<sup>1</sup>, Е.В. Шабалдина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кемерово, Россия

## Influence of the social, medicinal and environmental factors upon the development of sporadic congenital heart diseases

A.V. Shabaldin<sup>1</sup>, A.V. Tsepokina<sup>1</sup>, S.A. Shmulevich<sup>2</sup>, M.Yu. Tabakaev<sup>1</sup>, E.V. Shabaldina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

<sup>2</sup>Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.A. Barabash, Kemerovo;

<sup>3</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Эпидемиологические исследования показали рост врожденных пороков сердца в промышленных регионах Российской Федерации. Несмотря на высокие достижения в кардиологии и кардиохирургии, этиология и патогенез большинства врожденных пороков сердца до сих пор неизвестны. Цель настоящего обзора: анализ данных литературы, посвященной влиянию комплекса экзогенных и эндогенных, в том числе генетических факторов, на развитие спорадических врожденных пороков сердца, не сочетающихся с хромосомными аномалиями. Показано, что спорадические врожденные пороки сердца ассоциированы с женскими социальными факторами, такими как низкий социальный статус и уровень образования, табакокурение, алкоголизм. Загрязнение атмосферного воздуха наночастицами размером менее 10 мкм является фактором риска формирования пороков сердца и другой патологии сердечно-сосудистой системы. Доказаны ассоциативные связи между аллелями и генотипами полиморфных вариантов генов *GATA6*, *NPPB* (rs198388 и rs198389), *CYP11A1*, *CYP11B1*, *NAT2* и врожденными пороками сердца у детей.

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки сердца, факторы окружающей среды, медицинские и социальные факторы, полиморфные варианты генов, *GATA6*, *NPPB*, *CYP11A1*, *CYP11B1*, *NAT2*.

**Для цитирования:** Шабалдин А.В., Цепочкина А.В., Шмулевич С.А., Табакаев М.В., Шабалдина Е.В. Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врожденных пороков сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 14–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-14-21

The epidemiological studies have shown an increase of congenital heart diseases in the industrial regions of the Russian Federation. The etiology and pathogenesis of most congenital heart defects are still unknown despite high achievements in cardiology and cardiac surgery. The purpose of this review is to analyze the literature data devoted to the influence of a complex of exogenous and endogenous factors, including the genetic ones, upon the development of the sporadic congenital heart diseases, which are not associated with the chromosomal abnormalities. It is shown that the sporadic congenital heart diseases associate with the women's social factors such as a low social status and level of education, smoking, and alcohol. The air pollution with nanoparticles smaller than 10 μm is a risk factor for the development of the congenital heart diseases and other pathological conditions of the cardiovascular system. It has been proven that the alleles and genotypes of polymorphic variants of genes *GATA6*, *NPPB* (rs198388 and rs198389), *CYP11A1*, *CYP11B1*, and *NAT2* have the associative links with the congenital heart disease in the children.

**Key words:** children, congenital heart diseases, environmental factors, medical and social factors, polymorphic variants of genes, *GATA6*, *NPPB*, *CYP11A1*, *CYP11B1*, *NAT2*.

**For citation:** Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A., Tabakaev M.V., Shabaldina E.V. Influence of the social, medicinal and environmental factors upon the development of sporadic congenital heart diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 14–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-14-21

Неоднократные эпидемиологические исследования в Европе и в России показали стабильное доминирование врожденных пороков сердца в структуре врожденных аномалий и пороков развития плода [1]. Отмечен рост критических врожденных пороков сердца в промышленных регионах Россий-

ской Федерации [2]. На сегодняшний день, несмотря на высокие достижения в кардиологии и кардиохирургии, этиология и патогенез большинства врожденных пороков сердца до сих пор неизвестны [3]. С позиции генетического детерминирования эту патологию можно разделить как минимум на три

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Шабалдин Андрей Владимирович – д.м.н., вед. научн. сотр. лаборатории клеточных технологий Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8785-7896

Цепочкина Анна Викторовна – мл.н.с. лаборатории геномной медицины Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4467-8732

Шмулевич Светлана Александровна – зав. отделением детской кардиоло-

гии Кемеровского кардиологического диспансера

Табакаев Михаил Юрьевич – мл.н.с. лаборатории управленческих технологий Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID:0000-0002-1966-3985 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Шабалдина Елена Викторовна – д.м.н., зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровского государственного медицинского университета

650029 Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.

группы: семейные орфаные моногенные врожденные пороки сердца (мутации в генах *CRELD1*, *GATA4*, *GATA5*, *GATA6* и др.), синдромальные пороки сердца при хромосомных заболеваниях и спорадические пороки у детей, не имеющих хромосомных болезней [3]; удельный вес последних составляет 80% в структуре всех врожденных пороков сердца.

В современной концепции формирования врожденных пороков развития плода в целом и спорадических пороков сердца в частности существенная роль отводится экзогенным и эндогенным факторам, влияющим на состояние здоровья как родителей, так и плода [4]. Модель формирования врожденных пороков сердца включает множественные причины, как правило, не имеющие специфического действия. Речь идет об ассоциативном влиянии комплекса повреждающих экзо- и эндогенных факторов в критические периоды развития эмбриона или отдельных его органов [4, 5]. Обсуждается роль экологических факторов в формировании пороков развития, в том числе пороков сердца [4, 6–8]. Действие тератогена на плод строго ограничено по времени и укладывается в несколько недель. Возможные механизмы тератогенности ксено- и эндобиотиков связаны с окислительным стрессом и его последствиями [9]. Факторы макро- и микроэкологии могут формировать врожденный порок сердца и через эпигенетическое влияние на эмбриогенез. Широко обсуждается вопрос о посттрансляционных модификациях в белках, участвующих в регуляции эмбриогенеза сердца [10–12]. Возможно, что именно эти механизмы являются ведущими при формировании спорадических врожденных пороков сердца, не ассоциированных с хромосомными болезнями, что будет выявлено при изучении генома, транскриптома и протеома пациентов.

Исходя из этого **целью** настоящего обзора явился анализ данных литературы, посвященной изучению влияния комплекса экзогенных и эндогенных и генетических факторов на развитие спорадических врожденных пороков сердца, не ассоциированных с хромосомными болезнями. Исследование проведено путем анализа сведений литературы, посвященной проблеме этиологии и патогенеза таких пороков. Для поиска источников информации использованы следующие ключевые слова: congenital heart diseases, gene, polymorphism, enviromental factors, medical and social factors, а также их сочетания. Основные сайты, через которые проводился поиск: <https://scholar.google.ru> и <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

### Результаты анализа литературы

На сегодняшний день актуальной проблемой является исследование влияния факторов окружающей среды на различные системы организма человека. Современные научные изыскания в этой области по-

священы изучению взаимосвязи образа жизни родителей, загрязнения окружающей среды с риском развития врожденных пороков сердца у детей.

#### *Образ жизни родителей*

Исследование D. Yu и соавт. показало, что низкий уровень образования матери и ее социального развития связан с увеличением риска формирования врожденных пороков сердца у потомства (относительный риск (ОР) = 1,11; 95% ДИ: 1,03–1,21) [4]. Кроме того, потенциальными факторами риска пороков сердца выступают заболевания, перенесенные матерью во время беременности (в том числе лихорадка беременной, сахарный диабет, грипп), угроза прерывания беременности, прием антибиотиков, а также возраст женщины [13, 14].

Авторы представленных сообщений указывают, что низкий уровень образования и социального статуса чаще всего сочетаются с табакокурением, приемом наркотических средств, а также с несбалансированным питанием и развитием на этом фоне сахарного диабета. Кроме того, низкий социальный статус женщин ассоциирован с высоким уровнем инфекций, передаваемых половым путем. Тем самым социально-экономический статус женщины вносит дополнительный вклад в реализацию тератогенеза, обусловленного факторами макро- и микроэкологии.

Многие исследователи отмечают влияние табакокурения на развитие врожденных пороков плода, включая пороки сердца. Данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что воздействие табачного дыма на организм матерей и отцов способствует неудачной имплантации [15]. Кроме того, отдельные компоненты табачного дыма могут усиливать окислительный стресс, при этом влияя на пролиферацию и дифференцировку клеток эмбриона у беременных женщин-курильщиц [16]. Авторы другого метаанализа установили, что женщины, у которых была привычка к табакокурению во время беременности, чаще имели детей с врожденными пороками сердца по сравнению с женщинами без такой привычки (ОР-1,11; 95% ДИ: 1,02–1,21) [14].

Такая же тенденция к увеличению риска развития пороков сердца показана и при злоупотреблении алкоголем как отцом, так и матерью. У. Оу и соавт. в своем исследовании показали, что употребление алкоголя статистически значимо связано с риском формирования пороков сердца – величина отношения шансов (ОШ) в диапазоне 1,60–3,96 [16]. Другие ученые установили, что употребление алкоголя чаще одного раза в неделю в течение первых месяцев беременности увеличивает риск развития пороков сердца у потомства в 1,5 раза по сравнению с женщинами, не употребляющими алкоголь (95% ДИ: 1,0–2,2) [14].

Пищевое поведение женщин с низким социальным статусом направлено на прием в пищу экологи-

чески загрязненных продуктов и воды из питьевых резервуаров для общего пользования (водопроводная вода). Кроме того, преимущественные места проживания городских семей с низким социальным и образовательным статусом приходится на первые этажи многоэтажных зданий или частные дома, находящиеся вдоль автомобильных магистралей или вблизи промышленных предприятий, шахт и разрезов. В таких случаях социальные факторы комбинируются с экологическими, роль которых в формировании врожденных пороков сердца продолжает изучаться.

#### *Загрязнение воздуха*

Эксперименты, проведенные на эмбрионах крыс и птиц, демонстрируют, что воздействие факторов окружающей среды на 2–3-й неделе беременности изменяет процессы развития, что приводит к серьезным нарушениям в морфогенезе сердца [17]. Известно, что воздействие химических веществ, особенно в пренатальный период, оказывает влияние на репродуктивную систему как мужчин, так и женщин, что в дальнейшем приводит к нарушениям здоровья их детей. В то же время эпидемиологические данные об ассоциациях между воздействием химических веществ и формированием пороков сердца у людей являются противоречивыми [18].

C. Snijder и соавт. (2012) в своем исследовании установили ассоциации между влиянием химических веществ на человека и отдельными фенотипами пороков сердца. Так, воздействие полихлорированных соединений на мужчин было связано с увеличением в 4 раза развития дефекта межжелудочковой перегородки у их детей (ОШ, скорректировано = 4,22, 95% ДИ: 1,23–14,42), а алкилфенольные соединения были связаны с формированием у потомства коарктации аорты (OR отрегулировано = 3,85; 95% ДИ: 1,17–12,67) [19].

Другое исследование [20] не показало статистически значимых ассоциаций с врожденными пороками сердца у детей факта воздействия на организм матери диоксида серы. Несмотря на это, S. Gilboa и соавт. (2005) и С.А. Hansen и соавт. (2009) представили сведения об увеличенном риске дефекта желудочковой перегородки в связи с воздействием на материнский организм диоксида серы [20, 21].

В настоящее время активно изучается роль наночастиц (менее 10 мкм, класс  $PM_{10}$ ) атмосферного воздуха и промышленных загрязнителей в индукции пороков сердца в эмбриональном периоде. Исследования A. Padula и соавт. (2013) продемонстрировали взаимосвязь между высокими нагрузками твердых наночастиц атмосферного воздуха ( $PM_{10}$ ) на организм матери и развитием пороков сердца у потомства: стеноза легочной артерии (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,2–5,7), дефекта желудочковой перегородки (ОШ = 2,1; 95% ДИ: 1,1–3,9) и транспозиции магистральных артерий (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,1–6,5) [22].

Существуют убедительные доказательства того, что с уменьшением аэродинамического размера взвешенных веществ в атмосферном воздухе увеличивается вред, наносимый ими сердечно-сосудистой системе как в пренатальный, так и постнатальный период [23]. Согласно ряду исследований,  $PM_{10}$  атмосферных взвесей более сильно коррелируют с маркерами окислительного стресса, лежащего в основе нарушений эмбриогенеза сердца [24], и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в постнатальный период [25] по сравнению с взвешенными частицами размером более 0,01 мкм. Изучение действия  $PM_{10}$  частиц на сердечно-сосудистую систему является перспективным направлением, однако на данный момент определение их содержания в атмосферном воздухе связано со значительными затруднениями, в первую очередь из-за небольшого количества станций, способных их мониторировать.

Единичные исследования на животных показали, что наночастицы атмосферного воздуха могут проникать во внутреннюю среду организма и, взаимодействуя с клетками крови, эндотелием и клетками оболочек сердца, вызывать в них окислительный стресс и воспаление [26], подавлять запрограммированную гибель клеток (апоптоз) и нарушать функции трофобласта. Опыты на модельных животных продемонстрировали, что некоторые ультрадисперсные взвешенные частицы атмосферного воздуха вызывают эпигенетические изменения (в основном за счет нарушения процессов метилирования), способные передаваться последующим поколениям [27].

Исследования H. Tong и соавт. (2009) установили, что ингаляционная затравка мышей наноразмерной фракцией атмосферной пыли приводит лишь к локальному увеличению в альвеолах нейтрофильных лейкоцитов, без системных эффектов [28]. В то же время исследования N. Mills и соавт. (2009) продемонстрировали, что наночастицы атмосферного воздуха могут вызывать окислительный стресс и инициацию воспаления в тканях легкого, сердца и сосудов [29]. Высказано мнение, что неблагоприятное воздействие на организм оказывают все фракции атмосферной пыли, а также другие загрязнители атмосферы, такие как оксид азота, диоксид азота, угарный газ. Показана однонаправленная корреляционная связь между сердечно-сосудистыми эффектами, индивидуальной затравкой наночастицами атмосферной пыли и уровнем загрязнения атмосферы взвешенными веществами ( $PM=2,5-10$ ), оксидом азота, диоксидом азота и угарным газом [30]. Остается открытым вопрос об индивидуальной роли различных поллютантов атмосферного воздуха и их комбинаций в развитии локальных и системных эффектов, приводящих к формированию сердечно-сосудистой патологии, в том числе к порокам сердца.

Если принимать во внимание, что поллютанты могут выступать в качестве тератогенов, то индиви-

дуальная защита эмбриона будет связана с конституциональными особенностями материнского иммунохимического метаболизма ксено- и эндобиотиков. Далее представлена информация о роли генов, обеспечивающих эту защиту, а также генов, участвующих в эмбриогенезе сердца. Именно среди полиморфных вариантов указанных генов могут находиться кандидаты на генетические маркеры спорадических врожденных пороков сердца.

#### **Значение влияния генетической составляющей на формирование врожденных пороков сердца**

Морфогенез сердца — сложный биологический процесс, который контролируется на генетическом уровне [31]. В последнее десятилетие осуществлен мощный скачок в молекулярной генетике, позволяющий оценить вклад различных генов и их полиморфизмов в развитие заболеваний. На сегодняшний день выявлены этиологические факторы многих генетических синдромов и семейных врожденных пороков сердца, однако генетическая составляющая большинства спорадических пороков остается недостаточно изученной. С этих позиций интересным является рассмотрение генов, которые участвуют в дифференцировке клеток, а также отвечают за правильное развитие сердца в процессе эмбриогенеза.

При изучении семейных случаев врожденных пороков сердца как моногенных орфанных заболеваний были выявлены миссенс-мутации в гене *CRELD1* [31]. Этот ген кодирует подсемейство белков, связанных с эпидермальным фактором роста, и имеет важное значение в эмбриогенезе сердца. Показано его влияние на развитие синдрома Дауна, сочетающегося с пороком сердца, и на формирование спорадического дефекта межжелудочковой перегородки [32]. Ген расположен на хромосоме 3, в регионе 3p25.3. Сегодня известно о 12 однонуклеотидных полиморфизмах (SNP) *CRELD1*, которые могут вносить вклад в развитие порока сердца. Наибольший интерес представляют три полиморфных варианта: rs9878047, rs3774207 и rs73118372. SNP rs9878047 расположен в пределах интрона, который находится между экзонами 8 и 9b. Второй вариант rs3774207 является синонимичной мутацией (с.1119C>T) и расположен в экзоне 9b, третий SNP rs73118372 расположен в экзоне 9b и является несинонимичным вариантом (с.1136T>C), приводящим к замене кодона ATG на кодон ACG, что обуславливает замену метионина на треонин в положении 379 синтезируемого белка. Исследования S. Robinson (2003) показали, что ген *CRELD1* вносит свой вклад в развитие врожденных септальных дефектов [30].

Группа других исследователей методом секвенирования доказала ассоциативную связь миссенс-мутаций в 9b экзоне (rs3774207, с.1119C>T и rs73118372, с.1136T>C) гена *CRELD1* с развитием дефекта межжелудочковой перегородки. Показано,

что у носителей аллеля С полиморфного варианта rs73118372 риск развития указанного порока увеличивается более чем в 4 раза (ОШ = 4,88; 95% ДИ 1,60–14,89;  $p=0,0036$ ). Такая же тенденция наблюдалась и у пациентов, имеющих в генотипе минорный аллель полиморфизма rs9878047 (ОШ = 3,44; 95% ДИ 1,29–9,14;  $p=0,013$ ). Подобная ассоциация наблюдалась и для 3-го локуса rs3774207 (ОШ = 4,18; 95% ДИ 1,74–10,05;  $p=0,0008$ ) [33]. Однако исследования других ученых [33, 34] не показали статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов гена *CRELD1* с развитием спорадического дефекта межжелудочковой перегородки.

Для семейных пороков сердца показана связь с генами факторов транскрипции GATA. Продукты этих генов представляют собой семейство белков с мотивом «цинкового пальца», содержащих ДНК-связывающие сайты для последовательностей GATA — мишеней промоторов генов. У позвоночных семейство GATA состоит из шести членов (*GATA1–GATA6*), из которых *GATA4*, *GATA5* и *GATA6* высокоэкспрессированы в различных мезодермальных и эндодермальных тканях, особенно в эмбриональном сердце [35]. *GATA6* ген экспрессируется при эмбриогенезе сердца и продолжает проявляться во взрослых кардиомиоцитах человека и экспериментальных животных. *GATA6* является членом GATA фактора транскрипции семейства с высококонсервативным ДНК-связывающим доменом. Во время эмбрионального развития GATA факторы регулируют дифференцировку клеток, пролиферацию и их выживание. Гены *GATA4*, *GATA5* и *GATA6* экспрессируются в различных тканях, полученных из мезодермы и энтодермы. Мутации гена *GATA6* были зарегистрированы при семейных и спорадических случаях пороков сердца в различных этнических популяциях, в том числе при дефекте межпредсердной перегородки, атриовентрикулярном дефекте межпредсердной перегородки, тетраде Фалло и дефекте межжелудочковой перегородки. На сегодняшний день показано, что мутации этого гена, ассоциированные с врожденными пороками сердца, расположены в кодирующих областях и сайтах сплайсинга [36].

В настоящее время ведется поиск генетических маркеров спорадических пороков сердца и в генах, показавших положительные ассоциации с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Особое значение имеет ген *NPPB*, кодирующий мозговой натрийуретический пептид и локализованный на хромосоме 1. Полиморфные варианты этого гена могут быть связаны как с формированием врожденных пороков сердца, так и с синтезом кардиомиоцитами указанного гормона, активные метаболиты которого (BNP77-108 и NT-proBNP) определяют развитие сердечно-сосудистой недостаточности, в том числе и после хирургического лечения порока [37].

Исследования, проведенные в китайской популяции, показали, что ассоциацию с врожденными пороками сердца имеют полиморфные варианты гена *NPPB* rs198388 и rs198389 – аллель С и гомозиготный генотип СС локуса rs198388 (ОШ = 2,01; 95% ДИ 1,55–3,01), а также аллель G и гетерозиготный генотип AG локуса rs198389 (ОШ = 2,33; 95% ДИ 1,76–3,54) [38]. Доказано на европейских и китайских выборках, включающих более 10 000 пациентов, что именно локусы rs198388 и rs198389 гена *NPPB* ассоциированы с сывороточным уровнем гормонов BNP77-108 и NT-proBNP [39, 40]. Так, локус rs198389 расположен в промоторной области *NPPB* (-381) и влияет на экспрессию этого гена. Тем самым генотипы AG локуса rs198389 и СС локуса rs198388 являются прогностически неблагоприятными в плане развития сердечно-сосудистой недостаточности и дисфункции левого желудочка при лечении порока сердца [41, 42].

В то же время формирование врожденных пороков сердца непосредственно связано с материнским микроокружением, участвующим как в синтезе новых эпигенетических факторов [43], так и в защите эмбриона от факторов окружающей среды [44]. Исходя из концепции иммунохимической функциональной системы гомеостаза [45, 46], направленной на метаболизм тератогенов и иммунохимическую защиту против них, возникает необходимость исследования генов (родителей и плода), участвующих в формировании иммунной защиты на границе «мать–эмбрион», генов метаболизма ксенобиотиков и иммунного ответа (Ir). Вместе с тем определение родительских иммуногенетических факторов может стать основой для создания эффективной программы прогнозирования и профилактики врожденных пороков сердца. Если в отношении генов HLA-G 3'UTR (ins/del), HLA-DRB1\* имеются данные об их связи с репродуктивными потерями [47–50], то гены биотрансформации ксенобиотиков были изучены именно в группах с пороками сердца. При проведении работ, посвященных изучению генетической устойчивости к антропогенным и экологическим факторам, исследовались полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков [51–53]. Для ряда сочетаний полиморфных участков генов *CYP1A1*, *CYP1B1*, *NAT2*

показаны положительные ассоциации с септальными врожденными пороками сердца [54–57]. При этом комплексного исследования родительских генов биотрансформации ксенобиотиков, генов иммунного ответа, детерминирующих иммунную защиту эмбриона от тератогенов, генов, ответственных за эмбриогенез сердца, не проводилось.

В настоящее время активно развивается микрочиповая диагностика, основной тренд которой в отношении врожденных пороков сердца строится на пренатальной диагностике хромосомных заболеваний и сочетающихся с ними пороков сердца. Другой микрочиповый подход связан с изучением экспрессии генов, ответственных за факторы воспаления и иммунной агрессии при тяжелых пороках с позиции прогнозирования сердечной недостаточности и других осложнений на этапах лечения [58]. Но задачу прегравидарного прогнозирования спорадических пороков сердца эти подходы не решают. Именно прегравидарное прогнозирование пороков и разработка методов их профилактики позволят уменьшить количество детей с врожденными пороками сердца.

### Заключение

Анализ данных литературы показал, что спорадические врожденные пороки сердца являются результатом воздействия на эмбрион факторов макро- и микроокружения женщины, которые индуцируют окислительный стресс, влияют на миграцию и дифференцировку эмбриональных клеток, способствуют развитию тканевой гипоксии, нарушают детоксикацию других метаболитов, оказывают соматическое влияние на ДНК, а также подавляют основные процессы регуляции клеточной жизни, в том числе запрограммированный апоптоз эмбриональных клеток. Социальные женские факторы, такие как низкий социальный и образовательный уровень, способствуют увеличению ксенобиотической нагрузки на женщину: табакокурение, алкоголизм, наркомания, инфекции, передаваемые половым путем, экологически загрязненное питание. На реализацию вышеописанного тератогенного эффекта ксенобиотиков влияют генетические факторы женщины и плода, ответственные за кодирование активных молекул, участвующих в эмбриогенезе сердца и биотрансформации ксенобиотиков.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Регистр врожденных аномалий: <http://www.eurocat-network.eu>, дата обращения 04.12.2017
2. Регистр заболеваемости на 1000 человек населения по основным классам болезней: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b14\\_14p/IssWWW.exe/Stg/d01/06-09-2.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_14p/IssWWW.exe/Stg/d01/06-09-2.htm), дата обращения 04.12.2017.
3. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия–2014. Болезни и врожденные аномалии системы кро-

вообращения, НЦССХ им. А.Н. Бакулева. М: 2015; 226. [Bokeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery-2014. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system, A.N. Bakulev. Moscow: 2015; 226. (in Russ)]

4. Yu D., Feng Y., Yang L., Da M., Fan C., Wang S., Mo X. Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies. PLoS ONE 2014; 9:(10): e111056. DOI: 10.1371/journal.pone.0111056

5. Антонова В.И., Богачева Е.В., Кутаева Ю.Ю. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития. Экология человека, 2010; 6: 30–35. [Antonova V.I., Bogacheva E.V., Kitaeva Yu.Yu. The role of exogenous factors in the formation of congenital malformations. *Jekologija cheloveka* 2010; 6: 30–35. (in Russ)]
6. Ganu R.S., Harris R.A., Collins K., Aagaard K. M. Early Origins of Adult Disease: Approaches for Investigating the Programmable Epigenome in Humans, Nonhuman Primates, and Rodents. *ILAR J* 2012; 53: 3–4: 306–321.
7. Сафуллина А.Р., Яковлева Л.В. Анализ факторов риска развития врожденных септальных пороков сердца. Современные проблемы науки и образования 2012;4: 24–29. [Safullina A.R., Yakovleva L.V. Analysis of risk factors of congenital septal heart defects progression. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2012; 4: 24–29. (in Russ)]
8. Singh J. Mechanism of developmental toxicity of carbon monoxide. *Reprod Toxicol* 2007; 24: (1): 66.
9. Dadvand P., Rankin J., Rushton S., Pless-Mulloli T. Association Between Maternal Exposure to Ambient Air Pollution and Congenital Heart Disease: A Register-based Spatiotemporal Analysis. *American Journal of Epidemiology* 2011; 173(2): 171–182. doi.org/10.1093/aje/kwq342.
10. Oyama K., El-Nachef D., Zhang Y., Sdek P., MacLellan W.R. Epigenetic regulation of cardiac myocyte differentiation. *Front Genet* 2014; 5: 375. DOI: 10.3389/fgene.2014.00375/
11. Liddy K.A., White M.Y., Cordwell S.J. Functional decorations: post-translational modifications and heart disease delineated by targeted proteomics. *Genome Medicine* 2013; 5(2): 20. doi.org/10.1186/gm424
12. Fung A., Manlihot C., Naik S., Rosenberg H., Smythe J., Loughheed J., Mital S. Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2013; 2(3): e000064. doi.org/10.1161/JAHA.113.000064
13. Lee L.J., Lupo P.J. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(2): 398–407. DOI: 10.1007/s00246-012-0470-x
14. Dechanet C., Brunet C., Anahory T., Hamamah S., Hedon B., Dechaud H. Effects of cigarette smoking on female reproduction: from oocyte to embryo (Part I). *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39(10): 559–566. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2011.07.033
15. Ou Y., Mai J., Zhuang J., Liu X., Wu Y., Gao X., Nie Z., Qu Y., Chen J., Kielb C., Lauper U., Lin S. Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China. *Pediatr Res* 2016; 79(4): 549–58. DOI: 10.1038/pr.2015.264
16. Chen J., Han M., Manisastry S.M., Trotta P., Serrano M.C., Huhta J.C., Linask K.K. Molecular effects of lithium exposure during mouse and chick gastrulation and subsequent valve dysmorphogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 508e18.
17. Huhta J., Linask K.K. Environmental origins of congenital heart disease: the heart-placenta connection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(5): 245–250. DOI: 10.1016/j.siny.2013.05.003
18. Snijder C.A., Vlot I.J., Burdorf A., Obermann-Borst S.A., Helbing W.A., Wildhagen M.F., Steegers E.A., Steegers-Theunissen R.P. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum Reprod* 2012; 27(5): 1510–1517. DOI: 10.1093/humrep/des043
19. Gilboa S.M., Mendola P., Olshan A.F., Langlois P.H., Savitz D.A., Loomis D., Herring A.H., Fixler D.E. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000. *Am J Epidemiol* 2005; 162(3): 238–252.
20. Hansen C.A., Barnett A.G., Jalaludin B.B., Morgan G.G. Ambient air pollution and birth defects in brisbane, Australia. *PLoS ONE* 2009; 4(4): e5408. DOI:10.1371/journal.pone.0005408.
21. Padula A.M., Tager I.B., Carmichael S.L., Hammond S.K., Yang W., Lurmann F., Shaw G.M. Ambient Air Pollution and Traffic Exposures and Congenital Heart Defects in the San Joaquin Valley of California. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2013; 27(4): 329–339. DOI:10.1111/ppe.12055.
22. Delfino R.J., Staimer N., Tjoa T., Gillen D.L., Polidori A., Arhami M., Kleinman M.T., Vaziri N.D., Longhurst J., Sioutas C. Air pollution exposures and circulating biomarkers of effect in a susceptible population: clues to potential causal component mixtures and mechanisms. *Environ Health Perspect* 2009; 117(8): 1232–1238. DOI: 10.1289/ehp.0800194
23. Mills N.L., Donaldson K., Hadoke P.W., Boon N.A., MacNee W., Cassee F.R., Sandström T., Blomberg A., Newby D.E. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6(1): 36–44. DOI: 10.1038/ncpcardio1399
24. Stölzel M., Breiter S., Cyrus J., Pitz M., Wölke G., Kreyling W., Heinrich J., Wichmann H.E., Peters A. Daily mortality and particulate matter in different size classes in Erfurt, Germany. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17(5): 458–467. DOI: 10.1038/sj.jes.7500538
25. Delfino R.J., Staimer N., Tjoa T., Polidori A., Arhami M., Gillen D.L., Kleinman M.T., Vaziri N.D., Longhurst J., Zaldivar F., Sioutas C. Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. *Environ Health Perspect* 2008; 116(7): 898–906. DOI: 10.1289/ehp.11189.
26. Anway M.D., Cupp A.S., Uzumcu M., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308(5727): 1466–1469. DOI: 10.1126/science.1108190
27. Tong H., McGee J.K., Saxena R.K., Kodavanti U.P., Devlin R.B., Gilmour M.I. Influence of acid functionalization on the cardiopulmonary toxicity of carbon nanotubes and carbon black particles in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 239(3): 224–232. DOI: 10.1016/j.taap.2009.05.019
28. Vinzents P.S., Moller P., Sorensen M., Knudsen L.E., Hertel O., Jensen F.P., Schibye B., Loft S. Personal Exposure to Ultrafine Particles and Oxidative DNA Damage. *Environ Health Perspect* 2005; 113(11): 1485–1490. DOI:10.1289/ehp.7562
29. Kusuma L., Dinesh S.M., Savitha M.R., Krishnamurthy B., Narayanappa D., Ramachandra N.B. A maiden report on CRELD1 single-nucleotide polymorphism association in congenital heart disease patients of Mysore, South India. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15(7–8): 483–487. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0246
30. Robinson S.W., Morris C.D., Goldmuntz E., Reller M.D., Jones M.A., Steiner R.D., Maslen C.L. Missense Mutations in CRELD1 Are Associated with Cardiac Atrioventricular Septal Defects. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 1047–1052. DOI: 10.1086/374319
31. Ghosh P., Bhaumik P., Ghosh S., Ozbek U., Feingold E., Maslen C., Sarkar B., Pramanik V., Biswas P., Bandyopadhyay B., Dey S.K. Polymorphic Haplotypes of CRELD1 Differentially Predispose Down Syndrome and Euploids Individuals to Atrioventricular Septal Defect. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(11): 2843–2848. DOI: 10.1002/ajmg.a.35626
32. Zatyka M., Priestley M., Ladusans E.J., Fryer A.E., Mason J., Latif F., Maher E.R. Analysis of CRELD1 as a candidate 3p25 atrioventricular septal defect locus (AVSD2). *Clin Genet* 2005; 67(6): 526–525.
33. Maslen C.L., Babcock D., Robinson S.W., Bean L.J., Dooley K.J., Willour V.L., Sherman S.L. CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in down syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140(22): 2501–2505. DOI: 10.1002/ajmg.a.31494

34. Posch M.G., Perrot A., Schmitt K., Mittelhaus S., Esenwein E.M., Stiller B., Geier C., Dietz R., Gessner R., Ozcelik C., Berger F. Mutations in GATA4, NKX2.5, CRELD1, and BMP4 are infrequently found in patients with congenital cardiac septal defects. *Am J Med Genet A* 2008; 146A (2): 251–253.
35. Wang J., Luo X.-J., Xin Y.-F., Liu Y., Liu Z.-M., Wang Q., Yang Y.-Q. Novel GATA6 Mutations Associated with Congenital Ventricular Septal Defect or Tetralogy of Fallot. *DNA and Cell Biology* 2012; 31(11): 1610–1617. DOI: 10.1089/dna.2012.1814
36. Li C., Li X., Pang S., Chen W., Qin X., Huang W., Yan B. Novel and Functional DNA Sequence Variants within the GATA6 Gene Promoter in Ventricular Septal Defects. *Int J Mol Sci* 2014; 15(7): 12677–12687. DOI: 10.3390/ijms150712677
37. Eindhoven J.A., Bosch A.E., Jansen P.R., Boersma E., Roos-Hesselink J.W. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(21): 2140–2149. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.092
38. Zhang Q., Gong F.Q., Zhu W.H., Xie C.H., Zhang Y.Y., Ying L.Y. Correlation between rs198388 and rs198389 polymorphisms in brain natriuretic peptide (NPPB) gene and susceptibility to congenital heart diseases in a Chinese population. *Int J Clin Exper Med* 2015; 8(10): 19162–19166.
39. Newton-Cheh C., Larson M.G., Vasan R.S., Levy D., Bloch K.D., Surti A., Guiducci C. et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet* 2009; 41(3): 348–353. DOI: 10.1038/ng.328
40. Ellis K.L., Newton-Cheh C., Wang T.J., Frampton C.M., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J. et al. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 50(4): 695–701. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.01.010
41. Chen M., Chen X., Guo Y., Shi R., Zhang G. Brain natriuretic peptide rs198388 polymorphism and essential hypertension in Hunan Han people. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010; 35(12): 1207–1213. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.12.001
42. Gorący I., Dawid G., Skonieczna-Żydecka K., Kaczmarczyk M., Loniewska B., Gorący J. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system and left ventricular mass and blood pressure in newborns. *Kardiologia polska* 2015; 73(5): 366–372.
43. Aagaard-Tillery K.M., Grove K., Bishop J., Ke X., Fu Q., McKnight R., Lane R.H. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: Maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol* 2008; 41(2): 91–102. DOI: 10.1677/JME-08-0025
44. Kumar H., Lund R., Laiho A., Lundelin K., Ley R.E., Isolauri E., Salminen S. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *mBio* 2014; 5(6): 02113–14. DOI:10.1128/mBio.02113-14
45. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины. *Медицина экстремальных ситуаций* 2016; 3(57): 9–24. [Khaitov R.M., Kofidi I.A., Alekseev L.P. Role of immunogenetics in addressing fundamental and applied tasks of personalized medicine. *Medicina jekstremal'nyh situacij* 2016; 3(57): 9–24. (In Russ)]
46. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза. *Аллергология и иммунология* 2015; 16(1): 91–100. [Sepiashvili R.I. The autonomous immune system of the brain. *Allergologija i immunologija* 2015; 16 (1): 91–100. (in Russ)]
47. Xue S., Yang J., Yao F., Xu L., Fan L. Recurrent spontaneous abortions patients have more -14 bp/+14 bp heterozygotes in the 3'UT region of the HLA-G gene in a Chinese Han population. *Tissue Antigens* 2007; 1: 153–155.
48. Shankarkumar U., Shankarkumar A., Chedda Z., Ghosh K. Role of 14-bp deletion/insertion polymorphism in exon 8 of the HLA-G gene in recurrent spontaneous abortion patients. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4(3): 143–146. DOI:10.4103/0974-1208.92289
49. Fan W., Li S., Huang Z., Chen Q. Relationship between HLA-G polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: A meta-analysis of non-family-based studies. *J Ass Reprod Genet* 2014; 31(2): 173–184. DOI:10.1007/s10815-013-0155-2
50. Mandò C., Pileri P., Mazzocco M.I., Lattuada D., Zolin A., Plebani M., Massari M., Calabrese S., Milani S., Cetin I. Maternal and fetal HLA-G 14bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(9): 1509-1514. DOI: 10.3109/14767058.2015.1052398
51. Nair R.R., Khanna A., Singh K. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2013; 26(4): 313–322. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.12.004
52. Li X., Liu Z., Deng Y., Li S., Mu D., Tian X., Zhu J. Modification of the association between maternal smoke exposure and congenital heart defects by polymorphisms in glutathione S-transferase genes. *Sci Rep* 2015; 5: 14915. DOI:10.1038/srep14915
53. Cresci M. Maternal and Paternal Environmental Risk Factors, Metabolizing GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms, and Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(11): 1625–1631. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.022
54. Лазарев К.Ю., Брайко О.П., Голубцов В.И., Швецов Я.Д., Полоников А.В. Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов Val432Leu гена CYP1B1, G590A гена NAT2 и C3435T гена ABCB1 у детей с изолированным дефектом предсердной перегородки в Краснодарском крае. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация* 2013; 18(161): 152–157. [Lazarev K. Yu., Braiko O.P., Golubtsov V.I., Shvetsov Ya.D., Polonikov A.V. Molecular genetic analysis of Val432Leu polymorphisms of the gene CYP1B1, G590A of the NAT2 and C3435T gene of the ABCB1 gene in children with an isolated atrial septal defect in the Krasnodar Territory. *Nauchnye vedomosti BelGU. Meditsina. Farmacija* 2013; 18(161): 152–157. (in Russ)]
55. Брайко О.П., Лазарев К.Ю., Полоников А.В., Голубцов В.И., Швецов Я.Д. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма Val432Leu гена CYP1B1 и G590A гена NAT2 у детей с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 5: 52–55. [Braiko O.P., Lazarev K. Yu., Polonikov A.V., Golubtsov V.I., Shvetsov Ya.D. Molecular genetic analysis of Val432Leu polymorphism of the gene CYP1B1 and G590A of the NAT2 gene in children with an isolated defect of the interventricular septum in the Krasnodar Territory. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2013; 5: 52–55. (in Russ)]
56. Швецов Я.Д., Лазарев К.Ю., Бушуева О.Ю., Брайко О.П., Голубцов В.И., Полоников А.В. Исследование ассоциации полиморфизма I462V гена cyp1a1 с развитием врожденного дефекта межжелудочковой перегородки сердца в Краснодарском крае. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация* 2015; 10(207): 108–112. [Shvetsov Ya.D., Lazarev K.Yu., Bushueva O. Yu., Braiko OP, Golubtsov V.I., Polonikov A.V. Study of the association of polymorphism I462V gene cyp1a1 with the development of a congenital defect of the interventricular septum of the heart in the Krasnodar Territory. *Nauchnye vedomosti BelGU. Meditsina. Farmacija* 2015; 10(207): 108–112. (in Russ)]

57. Liu L., Wang H.-D., Cui C.-Y., Wu D., Li T., Fan, T.-B., Wang, C.-Z. Application of array-comparative genomic hybridization in tetralogy of Fallot. *Medicine* 2016; 95(49): e5552. DOI:10.1097/MD.0000000000005552.
58. Peters T.H., Sharma V., Yilmaz E., Mooi W.J., Bogers A.J., Sharma H.S. DNA microarray and quantitative analysis reveal enhanced myocardial VEGF expression with stunted angiogenesis in human tetralogy of Fallot. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67(2): 305-316. DOI: 10.1007/s12013-013-9710-9

Поступила 13.11.17

Received on 2017.11.13

*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.*

## Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний

С.А. Якушина<sup>1</sup>, Л.Б. Кистенева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва;

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

## Influence of the Epstein-Barr Virus Persistence upon the Development of the Immune-Mediated Somatic Diseases

S.A. Yakushina<sup>1</sup>, L.B. Kisteneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Ivanovsky Research Institute of Virology Gamaleya Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Вирус Эпштейна–Барр, пожизненно персистирующий в организме после первичного инфицирования, участвует в патогенезе ряда соматических хронических заболеваний. Известно, что вирус успешно ускользает из-под иммунного надзора, а также имеет множество рычагов регуляции звеньев иммунитета. В нашей работе мы суммировали современные научные сведения о влиянии персистирующего вируса Эпштейна–Барр на функцию и количество Т и В-лимфоцитов, НК-клеток, активность толл-подобных рецепторов, секрецию интерлейкинов, интерферонов и других цитокинов. Дисфункция иммунитета с преобладанием иммуноактивации приводит к формированию тяжелых форм хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции: хроническому мононуклеозу, гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу. Иммуносупрессия характерна для атипичного течения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Способность некоторых белков вируса к антигенной мимикрии (т.е. к сходству с белками человека) является определяющей в развитии синдрома хронической усталости, рассеянного склероза и системной красной волчанки. Вирус Эпштейна–Барр способен к иммортализации В-лимфоцитов, в том числе аутоагрессивных, что приводит к формированию хронических аутоиммунных заболеваний. Изучение механизмов развития данных заболеваний дает возможность разработки новых более эффективных персонализированных схем профилактики и лечения, например с использованием таргетирования.

**Ключевые слова:** дети, вирус Эпштейна–Барр, персистенция, иммунитет, аутоиммунные заболевания.

**Для цитирования:** Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 22–27. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–22–27

The Epstein–Barr virus, which is persistent in the human organism throughout lifetime after the primary infection, is involved in the pathogenesis of a number of somatic chronic diseases. It is known that the virus successfully escapes the immune control, and has many mechanisms to regulate the components of immune system as well. In our work, we summarized the current scientific data on the effect of the persistent Epstein–Barr virus on the function and quantity of T- and B-lymphocytes, NK cells, activity of the toll-like receptors, secretion of interleukins, interferons and other cytokines. The immunity dysfunction with the immunoactivation predominance leads to the formation of severe forms of chronic active Epstein–Barr virus infection such as the chronic mononucleosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis. The immunosuppression is characteristic for the atypical course of the chronic active Epstein–Barr virus infection. The ability of some viral proteins to antigenic mimicry (that is, the homology of viral and human proteins) is the determining factor in the development of the chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. The Epstein–Barr virus is capable of the immortalization of the B-lymphocytes, including the autoaggressive ones, which leads to the formation of the chronic autoimmune diseases. Study of the development mechanisms of these diseases permits to develop the new, more effective, personalized prevention and treatment schemes, for example, using the targeting therapy.

**Key words:** children, Epstein–Barr virus, persistence, immunity, autoimmune diseases.

**For citation:** Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein-Barr Virus Persistence upon the Development of the Immune-Mediated Somatic Diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 22–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–22–27

**В**ирус Эпштейна–Барр является гамма-герпес-вирусом 4-го типа. К большинству вирусов из группы герпесов длительное время было принято относиться несерьезно, учитывая их широкое рас-

© С.А. Якушина, Л.Б. Кистенева, 2018

Адрес для корреспонденции: Якушина Софья Александровна – ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова ORCID: 0000-0003-0507-0174

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

Кистенева Лидия Борисовна – д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ORCID: 0000-0001-7336-409X

123098 Москва, ул. Гамалеи, д.18

пространение и редкость летальных исходов, в основном наступающих на фоне выраженного иммунодефицита. Уровень инфицированности вирусом Эпштейна–Барр у взрослого населения старше 35–40 лет в среднем превышает 90% [1].

Детей в возрасте моложе 6 мес от инфицирования защищают материнские антитела, после полугода вероятность встречи с вирусом постепенно растет. Так, по данным Р.Е. Бошьяна (2009), антитела к вирусу Эпштейна–Барр выявляются только у 10% детей в возрасте до 1 года. Далее круг общения ребенка постепенно расширяется, и в возрасте 1–3 года серопозитивны уже 28,5% детей. В условиях детского кол-

лектива избежать контакта с вирусом затруднительно. К 18–19 годам инфицированными оказываются 65,4% людей [2]. Однако в крупных городах (данные по Москве) уже к 5–9 годам число инфицированных детей приближается к 90%. Средний возраст первичного инфицирования составляет 2–9 лет [3]. Вирус чаще передается со слюной, основными механизмами передачи у детей является контактный (ослуживание игрушек, книжек, кружек, бутылок воды) и аспирационный. Вакцины для специфической профилактики инфицирования вирусом Эпштейна–Барр активно разрабатываются, однако не получили лицензию [4].

Первичное инфицирование вирусом Эпштейна–Барр имеет тенденцию к усилению клинических проявлений в зависимости от возраста ребенка. Чем старше ребенок на момент контакта, тем выше вероятность появления типичных симптомов (лихорадка, интоксикация, полиаденопатия, фарингит, тонзиллит, гепатоспленомегалия), вплоть до картины инфекционного мононуклеоза, который развивается примерно в 1/3 случаев. На настоящий момент инфекционный мононуклеоз рассматривается в контексте самоограничивающегося доброкачественного лимфопролиферативного заболевания [5], в большинстве случаев заканчивающегося клиническим выздоровлением без этиотропного лечения.

Все типичные симптомы заболевания вызваны литической репродукцией вируса в различных клетках и иммунной реакцией на нее. Вирус Эпштейна–Барр известен тропностью к В-лимфоцитам и фолликулярным дендритным клеткам за счет связывания собственного гликопротеина наружной оболочки gp350 с рецептором CD21 [6]. Однако вирус способен поражать множество других клеток организма, в числе которых Т-лимфоциты, NK-клетки, моноциты, клетки гладкой мускулатуры [5], а также макрофаги и клетки плоского и железистого эпителия [7]. После клинического выздоровления вирус Эпштейна–Барр остается в организме, реализуя цикл лизогенной репродукции, который подразумевает копирование ДНК вируса одновременно с генетическим материалом клетки во время ее деления. ДНК вируса Эпштейна–Барр в латентно инфицированных клетках может быть интегрирована в хромосомы хозяина, что несет риски малигнизации, однако чаще она свободно расположена в виде замкнутой кольцевидной структуры – episомы [8]. В зависимости от поступающих внутриклеточных сигналов и качества иммунного контроля вирус периодически активизируется, вновь реализуя литический цикл репродукции. Чередование латентного состояния вируса с его активацией называется персистенцией.

Для вируса Эпштейна–Барр характерна персистенция в В-клетках памяти, где вирус изолирован от контактов с иммунной системой, и плазматических клетках организма-хозяина [9, 10]. Штамм

вируса Эпштейна–Барр 2-го типа способен персистировать в Т-лимфоцитах [11]. Факторы, обеспечивающие пребывание вируса в клетке, патологически отражаются и на функциях организма-хозяина, со временем приводя к формированию соматических заболеваний.

Роль вируса Эпштейна–Барр в развитии лимфопролиферативных заболеваний не подлежит сомнению, поскольку вирус был впервые обнаружен в образцах тканей лимфомы Беркитта. Вирус является этиологическим агентом многих Т-, В- и NK-клеточных лимфом, лимфогранулематоза (болезнь Ходжкина). Помимо этого из инфицированных вирусом эпителиальных клеток развивается назофарингеальная карцинома, волосатая лейкоплакия языка, некоторая часть желудочных карцином.

### Системная дисфункция иммунитета

Прямым следствием нахождения генома вируса Эпштейна–Барр в лимфоцитах является *дисфункция иммунитета*, которая выражается в одновременном избирательном его подавлении и избыточной стимуляции. Во-первых, вирус во время активации напрямую поражает иммунные клетки. Во-вторых, вирус как в острую, так и латентную фазу успешно уклоняется от иммунного надзора, не только защищая инфицированную клетку от обнаружения, но и влияя на функции иммунокомпетентных клеток.

По мнению М.Р. Чен, одним из защитных механизмов вируса является регулирование развития клеток NK – натуральных киллеров с маркером CD8+ [12]. При этом возрастают риски инфекционных, онкологических, аутоиммунных и аллергических заболеваний, так как различные подмножества этих клеток участвуют в регуляции соответствующих иммунных ответов.

По данным Т.Х. Могенсена и С.Р. Полудана, как острая, так и латентная Эпштейна–Барр вирусная инфекция в клетке *in vitro* влияет на секрецию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ)-1 $\beta$ , -6 и -10, модулируя иммунный ответ [13]. Помимо этого вирусом при персистенции в В-лимфоцитах вырабатывается гомолог ИЛ-10, ингибирующий Т-клеточный иммунитет и продукцию интерферона- $\gamma$  [14], а также продукт гена *EBI3*, угнетающий Т-хелперный ответ [15].

На микроокружение инфицированных вирусом Эпштейна–Барр лимфоцитов, в которое входит множество иммунокомпетентных клеток, значительное влияние оказывают экзосомы – микроскопические внеклеточные пузырьки, содержащие ДНК, РНК, цитокины и белки вируса [16]. Экзосомы обеспечивают прямую сигнальную связь типа клетка–клетка, в том числе иммунорегуляцию, и в окружении инфицированной вирусом Эпштейна–Барр клетки усиливают производство провоспалительных цитокинов дендритными клетками и мононуклеарами перифе-

рической крови [17, 18]. Экзосомальная микроРНК также модулирует врожденные и адаптивные иммунные реакции [19, 20], воздействуя на компоненты сигнального пути интерферонов 1-го типа ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), снижая распознающую функцию НК-клеток, отрицательно регулируя толл-сигнальные пути врожденного иммунитета и уменьшая провоспалительную активность микроокружения [21].

Во время латентного пребывания в клетке вырабатываются микроРНК EBER 1-го и 2-го типов (EBV-encoded RNA, нетранслируемые РНК вируса Эпштейна–Барр). EBER1 индуцирует секрецию из инфицированных вирусом Эпштейна–Барр клеток интерферонов- $\alpha$ ,  $\beta$ , а также других провоспалительных цитокинов [22]. В результате EBER1 играют определенную роль в формировании иммунопатологических заболеваний, связанных с аутоагрессией и острой Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, в частности инфекционным мононуклеозом, хронической активной инфекцией, Эпштейна–Барр вирусассоциированным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [23]. Еще одним механизмом иммуноактивации является секреция интерферона- $\alpha$  инфицированными вирусом дендритными клетками, что приводит к активации не только НК-клеток, но и секретирующих интерферон- $\gamma$  Т-клеток [24].

### Механизмы формирования иммуноопосредованных заболеваний

Таким образом, дисфункция иммунитета, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, имеет множество последствий. Помимо учащения острых респираторных заболеваний [25], персистенция вируса чревата возникновением хронической активной вирусной инфекции, Эпштейна–Барр вирусассоциированного гемофагоцитарного синдрома, синдрома хронической усталости. Возможно отсроченное формирование аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Вирус Эпштейна–Барр может играть этиологическую роль в формировании тромботической тромбоцитопенической пурпуры [26], Кавасаки-подобного синдрома с коронарным артериитом у детей [27].

*Хроническая активная Эпштейна–Барр вирусная инфекция* характеризуется лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, лихорадкой, анемией и тромбоцитопенией длительностью более 6 мес, лабораторным обнаружением ДНК вируса либо высоких титров антител к вирусу Эпштейна–Барр.

Легкие формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции проявляются в виде ее атипичного течения, а также синдрома хронической усталости. Для атипичной хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции характерно преобладание иммунодепрессивных влияний вируса с клиническими проявлениями в виде часто рецидивирующих заболеваний респираторного, мочеполового, желудоч-

но-кишечного тракта, герпетической инфекции, фурункулезов, грибковых заболеваний на протяжении не менее 6 мес.

Синдром хронической усталости – мультисистемное расстройство, главными признаками которого являются сильная физическая усталость и когнитивная дисфункция в течение 6 мес, при доказанном отсутствии объективных причин. В работах, посвященных синдрому хронической усталости, этиологическая роль, помимо вируса Эпштейна–Барр, отводится герпесвирусам 6-го и 7-го типов. Ранее у пациентов с синдромом хронической усталости был описан повышенный уровень IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, ряду ранних антигенов вируса, в то время как уровень IgG обычно был сопоставим с таковым у латентно инфицированных Эпштейна–Барр вирусом людей без этого синдрома. При недавнем тщательном изучении иммунного ответа на белки вируса обнаружено повышение уровня IgG к латентному антигену EBNA-6 (альтернативное название EBNA-3C), характерное для группы людей с синдромом хронической усталости [28]. Имеет значение, что эта группа людей инфицирована именно 1-м типом вируса Эпштейна–Барр, который отличается от 2-го типа как раз структурой гена, кодирующего EBNA-3 (A, B, C). Высказывается предположение о вероятной антигенной мимикрии (т.е. сходстве с каким-то белком человеческого организма) продуктов гена EBNA-3C, что может приводить к аутоагрессии.

Тяжелая форма хронической активной инфекции впервые была зарегистрирована в 1984 г. как «*синдром хронического мононуклеоза*» [29]. Тяжелые формы хронической активной инфекции чаще встречаются у детей и подростков, сопровождаются значительной лимфопролиферацией и генерализацией в виде поражения многих органов и систем, в том числе печени, легких, нервной системы, коронарных артерий и миокарда. Летальность при данной патологии у детей достигает 50–60% [30].

Большинство случаев хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции описаны исследователями в Японии и США. Японскими авторами выявлена характерная активация и клональная пролиферация Т- и НК-клеток, инфицированных вирусом [31]. У пациентов с клиническими симптомами число вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов выше, чем у пациентов с латентной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией. Отмечено, что на фоне лечения этих пациентов уменьшение числа Т-клеток сопровождается ростом В-клеточных лимфатических новообразований. Для хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции в США определяющей признана роль инфицированных В-лимфоцитов, зачастую с маркером CD20+ [32], что сопровождается уменьшением их количества, гипогаммаглобулинемией и снижением численности

НК-клеток. Причина таких географических различий остается неясной, однако общим является увеличение уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ .

В качестве угрожающих осложнений активной персистенции вируса Эпштейна–Барр часто встречаются В- и Т-лимфопрролиферативные расстройства разных локализаций [33,34], которые являются следствием клональной пролиферации [35], и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

*Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз* представляет собой полиэтиологичный гипервоспалительный синдром, который развивается на фоне тяжелых инфекционных, аутоиммунных, онкологических (особенно лимфопрролиферативных) заболеваний [36]. Известно, что 29% случаев лимфогистиоцитоза обусловлено вирусными инфекциями, в том числе вирусом Эпштейна–Барр, активная персистенция которого приводит к лихорадке, гепатоспленомегалии, печеночной недостаточности и выраженной панцитопении [36]. Отмечено, что большинство случаев Эпштейна–Барр вирусиндуцированного лимфогистиоцитоза выявляется у иммунокомпетентных лиц, реже – на фоне иммунодефицита [37].

Стойкая стимуляция инфицированных вирусом Эпштейна–Барр лимфоцитов приводит к гиперцитокинемии, которая играет ключевую роль в патогенезе гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Ситуация усугубляется генетическими дефектами индивида, касающимися транспорта и функций цитотоксических гранул НК-клеток и Т-лимфоцитов [38, 39]. Гиперцитокинемия влияет на активность лимфоцитов, моноцитов и тканевых макрофагов, которые пролиферируют в костном мозге, селезенке, лимфоузлах, печени, периферической крови. После чего эти клетки по невыясненным причинам начинают поглощать свое микроокружение – клетки крови, осуществляя гемофагоцитоз. Летальность при данной патологии, даже при своевременном лечении, может составлять 40–50% [39].

Существует связь между персистенцией вируса Эпштейна–Барр и повышенным риском развития *аутоиммунных заболеваний*. Наиболее изучены случаи Эпштейна–Барр вирусассоциированной аутоагрессии при рассеянном склерозе и системной красной волчанке. Так, по данным мета-анализа публикаций, проведенного сотрудниками Университета Оксфорда в Великобритании, риск развития рассеянного склероза связан с перенесенным инфекционным мононуклеозом в 95% случаев [40]. Научные данные показывают высокую нагрузку вирусом Эпштейна–Барр у пациентов с красной волчанкой, коррелирующую с активностью заболевания и не зависящую от приема иммунодепрессантов [41].

В патогенезе развития Эпштейна–Барр вирус ассоциированных аутоиммунных заболеваний велика роль антигенной мимикрии. В случае рассеянно-

го склероза антитела к вирусному белку LMP-1 [42], а также Т-лимфоциты, распознающие ряд белков вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса человека 6-го типа [43], реагируют и с основным белком миелина. При этом наиболее часто выявляемыми антителами к вирусу Эпштейна–Барр у пациентов с рассеянным склерозом являются анти-EBNA-1 [44]. Пептидная последовательность PPPGRRP того же EBNA-1 гомологична Sm B, волчаночно-ассоциированному аутоантигену человека [45].

В 2003 г. М.П. Пендером в дополнение к кросс-реактивности была предложена В-клеточная гипотеза формирования аутоагрессии при вирусе Эпштейна–Барр [46]. Известно, что, латентно инфицируя В-клетку, вирус способен ее «иммортиализовать», блокируя поступающие сигналы апоптоза. Аутореактивные В-клетки, которые должны были быть уничтожены, при инфицировании вирусом Эпштейна–Барр выживают. Далее они попадают в органы-мишени с целевым антигеном, где продуцируют антитела и выступают в том числе как антигенпрезентирующие клетки. Т-клетки, перекрестно реагируя на вирусные протеины, также становятся аутореактивными. Однако даже не будучи инфицированными вирусом Эпштейна–Барр, они тоже не подвергаются апоптозу, поскольку получают антиапоптотические сигналы из инфицированных В-клеток. Одновременно Т-лимфоциты получают сигналы об активной пролиферации и активации, сопровождающейся секрецией цитокинов и вовлечением других иммунокомпетентных клеток. Все это приводит к формированию хронического аутоиммунного заболевания.

В результате дальнейшего рассмотрения указанной теории М.П. Пендером выяснено, что риск аутоагрессии возрастает в случае дефицита цитотоксических Т-лимфоцитов с маркером CD8+ [47], который в свою очередь усугубляется дефицитом витамина D. Главным звеном противовирусной защиты является клеточный иммунитет, а именно НК- и Т-цитотоксические клетки. При его недостаточности вирусная нагрузка выше, чем обычно, а значит, большее количество вирионов имеет возможность инфицировать аутореактивные В-лимфоциты.

Имеются сообщения о роли толл-подобных рецепторов в развитии аутоиммунных заболеваний, особенно системной красной волчанки [48]. Известно, что вирус Эпштейна–Барр способен регулировать экспрессию клеткой данных рецепторов. В связи с чем звучат предположения, что это может являться одним из механизмов аутоагрессии [23].

Кроме того, активно изучаются связи персистенции вируса Эпштейна–Барр с дерматомиозитом, агранулоцитозом, аутоиммунным нефритом и гепатитом, антифосфолипидным синдромом и синдромом Шагрена. Совместная работа R. Ball и соавт. по анализу 23 исследований из разных стран не подтверждает распространенную ранее точку зрения

на связь между развитием ревматоидного артрита и инфицированием вирусом Эпштейна–Барр [49].

Понимание этиологии и патогенеза Эпштейна–Барр вирусной инфекции и сопутствующих иммунологических нарушений позволит разработать систему персонализированных методов терапии с использованием таргетирования. Перспективны результаты лечения некоторых аутоиммунных заболеваний с учетом их этиологической природы. Например, аутологичные Эпштейна–Барр вирусспецифичные CD8<sup>+</sup> лимфоциты, специфичные к латентным белкам вируса *in vitro*, показали хорошие результаты в лечении вторичного прогрессирующего рассеянного склероза [50].

### Заключение

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что персистенция вируса Эпштейна–Барр в различных

клетках не безобидна для организма человека в любом возрасте. Возрастная незрелость многих звеньев иммунной защиты приводит к активации вируса в детском возрасте чаще, чем у взрослых, и сопровождается большей вероятностью развития осложнений. Научный поиск ведется в области возможностей снижения частоты активаций и осложнений. Актуальной целью также является разработка эффективной вакцины, способной предупредить первичное инфицирование у детей.

Существует необходимость в широком освещении последствий персистенции вируса Эпштейна–Барр. Должный уровень информированности и настороженности врачей-педиатров позволит на ранней стадии диагностировать ряд ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр патологий и применить необходимое лечение, что существенно улучшит прогноз для пациента.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Cohen J.I. Epstein–Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481–492. DOI: 10.1056/NEJM200008173430707
- Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Корниченко М.Н., Бошняк Р.Е., Мамедова Е.А., Половцева Т.В. и др. Роль оппортунистических инфекций в возникновении осложнений у детей. *Детские инфекции* 2013; 12(2): 43–46. [Rybalкина Т.Н., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu., Kornienko M.N., Bosh'yan R.E., Mamedova E.A., Polovtseva T.V. et al. The role of opportunistic infections in the occurrence of complications in children. *Detskie infektsii* 2013; 12(2): 43–46. (in Russ)]
- Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц. *Вопр вирусол* 2015; 60(2): 11–17. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich V.E. Epstein–Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of the LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. *Vopr virusol* 2015; 60(2): 11–17. (in Russ)]
- Cohen J.I. Epstein–barr virus vaccines. *Clin Transl Immunol* 2015; 4(4): e36. DOI:10.1038/cti.2014.27
- Barozzi P., Potenza L., Riva G., Vallerini D., Quadrelli C., Bosco R. et al. B cells and herpesviruses: a model of lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2007; 7(2): 132–136. DOI: 10.1016/j.autrev.2007.02.018
- Hutt-Fletcher L.M. Epstein-Barr Virus Entry. *J Virol* 2007; 81(15): 7825–7832. DOI: 10.1128/JVI.00445-07
- Maruo S., Yang L., Takada K. Roles of Epstein–Barr virus glycoproteins gp350 and gp25 in the infection of human epithelial cells. *J Gen Virol* 2001; 82(Pt 10): 2373–2383. DOI: 10.1099/0022-1317-82-10-2373
- Reisinger J., Rumpler S., Lion T., Ambros P.F. Visualization of episomal and integrated Epstein–Barr virus DNA by fiber fluorescence *in situ* hybridization. *Int J Cancer* 2006; 118(7): 1603–1608. DOI: 10.1002/ijc.21498
- Babcock G.J., Decker L.L., Volk M., Thorley-Lawson D.A. EBV persistence in memory B cells *in vivo*. *Immunity* 1998; 9(3): 395–404.
- Thorley-Lawson D.A. EBV Persistence—Introducing the Virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390(Pt 1): 151–209. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8\_8
- Coleman C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C. et al. Epstein–Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphocytic cytokines. *J Virol* 2015; 89(4): 2301–2312. DOI: 10.1128/JVI.03001-14
- Chen M.R. Epstein–Barr Virus, the Immune System, and Associated Diseases. *Front Microbiol* 2011; 2: 5. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00005
- Mogensen T.H., Paludan S.R. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 131–150. DOI: 10.1128/MMBR.65.1.131-150.2001
- Kanegane H., Wakiguchi H., Kanegane C., Kurashige T., Tosato G. Viral interleukin-10 in chronic active Epstein–Barr virus infection. *J Infect Dis* 1997; 176(1): 254–257.
- Dokmeci E., Xu L., Robinson E., Golubets K., Bottomly K., Herrick C.A. EB13 deficiency leads to diminished T helper type 1 and increased T helper type 2 mediated airway inflammation. *Immunology* 2011; 132(4): 559–566. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03401
- Sadeghipour S., Mathias R.A. Herpesviruses hijack host exosomes for viral pathogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 67: 91–100. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.03.005
- Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W., Leijendekker R., Harding C.V., Melief C.J.M. et al. B Lymphocytes Secrete Antigen-presenting Vesicles. *J Exp Med* 1996; 183(3): 1161–1172.
- Ariza M.E., Rivailler P., Glaser R., Chen M., Williams M.V. Epstein–Barr Virus Encoded dUTPase Containing Exosomes Modulate Innate and Adaptive Immune Responses in Human Dendritic Cells and Peripheral Blood Mononuclear Cells. *PLoS One* 2013; 8(7): e69827. DOI: 10.1371/journal.pone.0069827
- Lodish H.F., Zhou B., Liu G., Chen C.Z. Micromanagement of the immune system by microRNAs. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(2): 120–130. DOI: 10.1038/nri2252
- Pegtel D.M., Cosmopoulos K., Thorley-Lawson D.A., van Eijndhoven M.A.J., Hopmans E.S., Lindenberg J.L. et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(14): 6328–6333. DOI: 10.1073/pnas.0914843107
- Albanese M., Tagawa T., Buschle A., Hammerschmidt W. MicroRNAs of Epstein–Barr virus control innate and adaptive anti-viral immunity. *J Virol* 2017; pii: JVI.01667-16. DOI: 10.1128/JVI.01667-16
- Iwakiri D., Zhou L., Samanta M., Matsumoto M., Ebihara T., Seya T. et al. Epstein–Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling

- from Toll-like receptor 3. *J Exp Med* 2009; 206(10): 2091–2099. DOI: 10.1084/jem.20081761
23. *Ning S.* Innate immune modulation in EBV infection. *Herpesviridae* 2011; 2: 1. DOI: 10.1186/2042-4280-2-1
  24. *Lim W.H., Kireta S., Russ G.R., Coates P.T.* Human plasmacytoid dendritic cells regulate immune responses to Epstein–Barr virus (EBV) infection and delay EBV-related mortality in humanized NOD-SCID mice. *Blood* 2007; 109(3): 1043–1050. DOI: 10.1182/blood-2005-12-024802
  25. *Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В.* и др. Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания. *Педиатрия* 2014; 93(1): 44–49. [Klimova R.R., Okolisheva N.V., Chochev E.V., Tulenev Yu.A., Kisteneva L.B., Malinovskaya V.V. et al. The frequency of detection of herpesvirus infections in frequently ill children with acute respiratory infections and their influence on disease severity. *Pediatriya* 2014; 93(1): 44–49 (in Russ)]
  26. *Oka S., Nohgawa M.* EB virus reactivation triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in a healthy adult. *Leuk Res Rep* 2017; 8: 1–3. DOI: 10.1016/j.lrr.2017.06.001
  27. *Kikuta H., Taguchi Y., Tomizawa K., Kojima K., Kawamura N., Ishizaka A. et al.* Epstein–Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 1988; 333(6172): 455–457. DOI: 10.1038/333455a0
  28. *Loebel M., Eckey M., Sotzny F., Hahn E., Bauer S., Grabowski P. et al.* Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179124. DOI: 10.1371/journal.pone.0179124
  29. *DuBois R.E., Seeley J.K., Brus I., Sakamoto K., Ballow M., Harada S. et al.* Chronic mononucleosis syndrome. *South Med J* 1984; 77(11): 1376–1382.
  30. *Okano M., Matsumoto S., Osato T., Sakiyama Y., Thiele G.M., Purtilo D.T.* Severe chronic active Epstein–Barr virus infection syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4(1): 129–135.
  31. *Shibayama H., Imadome K.I., Onozawa E., Tsuzura A., Miura O., Koyama T. et al.* Virus-specific cytotoxic T cells in chronic active Epstein–Barr virus infection. *Rinsho Ketsueki* 2017; 58(6): 583–588. DOI: 10.11406/rinketsu.58.583
  32. *Cohen J.I., Jaffe E.S., Dale J.K., Pittaluga S.P., Heslop H.E., Straus S.E. et al.* Characterization and treatment of chronic active Epstein–Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood* 2011; 117(22): 5835–5849. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316745
  33. *Ohga S., Takada H., Honda K., Inamura T., Gondo K., Ohshima K. et al.* Central nervous system T-cell lymphoproliferative disorder in a patient with chronic active Epstein–Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(1): 42–46.
  34. *Cho H.S., Kim I.S., Park H.C., Ahn M.J., Lee Y.Y., Park C.K.* A Case of Severe Chronic Active Epstein–Barr Virus Infection with T-cell lymphoproliferative Disorder. *Korean J Intern Med* 2004; 19(2): 124–127. DOI: 10.3904/kjim.2004.19.2.124
  35. *Jones J.F., Shurin S., Abramowsky C., Tubbs R.R., Sciotto C.G., Wahl R. et al.* T-cell lymphomas containing Epstein–Barr viral DNA in patients with chronic Epstein–Barr virus infections. *N Engl J Med* 1988; 318(12): 733–741.
  36. *Henter J.I., Horne A., Arico M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S. et al.* HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–131. DOI: 10.1002/pbc.21039
  37. *Goudarzipour K., Kajiyazdi M., Mahdaviyani A.* Epstein–Barr Virus-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013; 7(1): 42–45.
  38. *Katano H., Ali M.A., Patera A.C., Catalfamo M., Straus S.E., Cohen J.I. et al.* Chronic active Epstein–Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* 2004; 103(4): 1244–1252. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2171
  39. *Janka G.E., Lehmborg K.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 605–611. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.605
  40. *Handel A.E., Williamson A.J., Disanto G., Handunnetthi L., Giovannoni G., Ramagopalan S.V.* An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PLoS One* 2010; 5(9): e12496. DOI: 10.1371/journal.pone.0012496
  41. *Draborg A.H., Duus K., Houen G.* Epstein–Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 535738. DOI: 10.1155/2013/535738
  42. *Gabibov A.G., Belogurov A.A., Lomakin Y.A., Zakharova M.Yu., Avakyan M.E., Dubrovskaya V.V. et al.* Combinatorial antibody library from multiple sclerosis patients reveals antibodies that cross-react with myelin basic protein and EBV antigen. *FASEB J* 2011; 25(12): 4211–4221. DOI: 10.1096/fj.11-190769
  43. *Cheng W., Ma Y., Gong F., Hu C., Qian L., Huang Q. et al.* Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2012; 17: 1648–1658.
  44. *Ruprecht K., Wunderlich B., Gieß R., Meyer P., Loebel M., Lenz K. et al.* Multiple sclerosis: the elevated antibody response to Epstein–Barr virus primarily targets, but is not confined to, the glycine-alanine repeat of Epstein–Barr nuclear antigen-1. *J Neuroimmunol* 2014; 272(1-2): 56–61. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.04.005
  45. *Poole B.D., Gross T., Maier S., Harley J.B., James J.A.* Lupus-like autoantibody development in rabbits and mice after immunization with EBNA-1 fragments. *J Autoimmun* 2008; 31(4): 362–371. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.08.007
  46. *Pender M.P.* Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol* 2003; 24(11): 584–588.
  47. *Pender M.P.* CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein–Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 189096. DOI: 10.1155/2012/189096
  48. *Baccala R., Hoebe K., Kono D.H., Beutler B., Theofilopoulos A.N.* TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med* 2007; 13(5): 543–551. DOI: 10.1038/nm1590
  49. *Ball R.J., Avenell A., Aucott L., Hanlon P., Vickers M.A.* Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 274. DOI: 10.1186/s13075-015-0755-6
  50. *Pender M. P., Csurhes P.A., Smith C., Beagley L., Hooper K.D., Raj M. et al.* Epstein–Barr virus-specific adoptive immunotherapy for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(11): 1541–1544. DOI: 10.1177/1352458514521888

Поступила 05.10.17

Received on 2017.10.05

**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.

## Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита

Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, В.С. Сухоруков

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

## The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis

E.E. Varlamov, A.N. Pampura, V.S. Sukhorukov

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Атопический дерматит является хроническим воспалительным кожным заболеванием. Широкая распространенность заболевания, увеличение числа тяжелых форм определяют его высокую медико-социальную значимость. Развитие кожного воспалительного процесса у больных обусловлено сложным взаимодействием генетических механизмов, факторов окружающей среды, инфекционных агентов, дефектов кожного барьера и иммунных механизмов. В иммунопатогенезе атопического дерматита принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T-регуляторные клетки и секретируемые ими цитокины. В настоящем обзоре изложены данные об участии ряда цитокинов в развитии иммунопатологического процесса при атопическом дерматите. Выявление особенностей патогенеза заболевания на основании оценки цитокинового профиля и установление маркеров тяжести течения является крайне актуальным направлением клинической аллергологии и иммунологии для определения не только прогноза заболевания, но и терапевтических мишеней в будущем.

**Ключевые слова:** дети, атопический дерматит, патогенез, цитокины.

**Для цитирования:** Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 28–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33

The atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease. The wide disease prevalence, increase in a number of the severe forms determine its high medical and social importance. The development of the dermatic inflammatory process in the patients is caused by the complex interaction of the genetic mechanisms, environmental factors, infectious agents, defects of the skin barrier and immunologic mechanisms. The various populations of the immunocompetent cells takes participation in the atopic dermatitis immunopathogenesis: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, regulatory T-cells and cytokines secreted by them. This review states the data on the participation of a number of cytokines in the development of the immunopathological process in the presence of the atopic dermatitis. The revealing of the particularities of the disease pathogenesis based on the cytokine profile assessment and determination of the clinical course severity markers are the most relevant line of the clinical allergology and immunology for determination not only the disease prognosis but for the therapeutic targets in future as well.

**Key words:** children, atopic dermatitis, pathogenesis, cytokines.

**For citation:** Varlamov E.E., Pampura A.N., Sukhorukov V.S. The Importance of Cytokines for the Atopic Dermatitis Pathogenesis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 28–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33

Атопический дерматит – хроническое воспалительное кожное заболевание; его основными характеристиками являются выраженный кожный зуд, рецидивирующее течение и, как правило, начало в раннем возрасте. В детском возрасте распространенность атопического дерматита составляет 15–30%, причем у 45% больных заболевание развивается в течение первых 6 мес жизни [1]. Широкая распростра-

ненность атопического дерматита, увеличение числа тяжелых форм, приводящих к снижению качества жизни пациентов и инвалидизации, связь с другими аллергическими и неаллергическими заболеваниями, резистентность к проводимой терапии и значительные затраты на лечение определяют его высокую медико-социальную значимость [2].

Развитие кожного воспалительного процесса у больных атопическим дерматитом обусловлено сложным взаимодействием генетических механизмов, факторов окружающей среды, инфекционных агентов, дефектов кожного барьера и иммунных механизмов [3]. В иммунопатогенезе заболевания принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T-регуляторные клетки и секретируемые ими цитокины [4]. В настоящем обзоре изложены сведения об участии ряда цитокинов в развитии иммунопатологического процесса при атопическом дерматите; анализ роли цитокинов базируется на данных, полученных как в ходе клинических исследований, так и на различных экспериментальных моделях.

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции:

Варламов Евгений Евгеньевич – к.м.н., ст. научн. сотр. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева  
ORCID: 0000-0001-5039-8473

Пампура Александр Николаевич – д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева  
ORCID: 0000-0002-0552-6939

125412 Москва ул. Талдомская, д.2

### Интерлейкин-4 (ИЛ-4)

При развитии кожного воспалительного процесса ИЛ-4 выполняет ряд функций [5]. Повышенная экспрессия ИЛ-4 в эпидермисе индуцирует развитие выраженного аллергического воспаления, которое позже реализуется в таких клинических симптомах, как зуд, интраэпидермальный отек и вторичная бактериальная инфекция [6]. ИЛ-4 вызывает супрессию генов, которые обеспечивают сохранение барьерной функции кожи, в частности генов, кодирующих филлаггрин [6] и лорикрин [7]. Кроме того, ИЛ-4 оказывает регулирующее воздействие на гены, управляющие эпидермальным хемотаксисом, ангиогенезом, кодирующие провоспалительные цитокины [8]. Н. Shang и соавт. установили, что полиморфизм гена ИЛ-4 повышает риск развития atopического дерматита у детей [9].

ИЛ-4 может препятствовать продукции белков десмосом — десмогелина и десмоколина, а также липидов, входящих в состав ламеллярных телец, что в дальнейшем нарушает целостность рогового слоя [10]. Стимулирование нормальных кератиноцитов ИЛ-4 приводит к увеличению активности сериновых протеаз, которые способствуют десквамации кожи и усилению трансэпидермальной потери воды [11]. ИЛ-4 также ослабляет экспрессию ряда антимикробных пептидов, в частности β-дефензинов, что приводит к микробному инфицированию [12]. Значение ИЛ-4 в развитии atopического дерматита также подтверждается достаточно высокой эффективностью анти-ИЛ-4 моноклональных антител в терапии atopического дерматита [12].

### Интерлейкин-13 (ИЛ-13)

ИЛ-13 тропен к тем же рецепторам, что и ИЛ-4, и соответственно оказывает схожее действие [14]. Уровень экспрессии мРНК ИЛ-13 в коже положительно коррелирует с тяжестью atopического дерматита [15]. ИЛ-13 влияет на синтез белков десмосом, увеличивает инфильтрацию кожи воспалительными клетками, способствует десквамации кожи и увеличению трансэпидермальной потери воды [8, 16]. При хроническом течении atopического дерматита ИЛ-13 ответственен за появление кожного зуда [17]. Считается, что развитие кожного зуда связано с усилением роста дермальных нейропептидсекретирующих афферентных нервных волокон [18]. В экспериментах на животных моделях повышенная экспрессия ИЛ-13 в коже индуцировала появление зуда, повышение уровня IgE, инфильтрацию эозинофилами [15]. Есть данные, позволяющие предположить, что ИЛ-13 способствует развитию кожного фиброза [19]. Широкое вовлечение ИЛ-13 в патогенез atopического дерматита обосновывает применение в терапии моноклональных антител к ИЛ-13 [13, 20].

### Интерлейкин-5 (ИЛ-5)

ИЛ-5 в патогенезе аллергических заболеваний отводится особое место из-за его эозинофилотропного действия. ИЛ-5 индуцирует продукцию и выход эозинофилов из костного мозга и их созревание. Действие этого цитокина связано в основном с поздними стадиями созревания эозинофилов и их активацией. ИЛ-5 пролонгирует выживаемость эозинофилов, блокируя апоптоз.

ИЛ-5 представляется основным цитокином, ответственным за эозинофилию *in vivo* [21]. Так, введение экзогенного ИЛ-5 вызывает эозинофилию *in vivo*, показанную на различных экспериментальных моделях. При исследовании мононуклеаров периферической крови пациентов с atopическим дерматитом была выявлена, повышенная продукция ИЛ-5 этими клетками по сравнению с клетками здоровых лиц группы контроля [22]. Наряду с другими цитокинами повышенный уровень ИЛ-5 выявлен и в коже пациентов с atopическим дерматитом, где его показатели коррелировала с уровнем IgE. Известно, что при atopическом дерматите отмечается повышенная продукция ИЛ-5 и повышенное содержание его в коже [23] и в сыворотке крови [24]. Вместе с тем, по другим данным, у детей с atopическим дерматитом концентрация ИЛ-5 в сыворотке может быть достоверно ниже по сравнению с детьми без аллергических заболеваний и IgE-опосредованной сенсибилизации [25].

### Интерлейкин-31 (ИЛ-31)

ИЛ-31 продуцируется преимущественно Th2-клетками и в меньшей степени тучными и зрелыми дендритными клетками. У пациентов с atopическим дерматитом отмечается повышенная концентрация этого цитокина в сыворотке крови и повышенная экспрессия в поврежденной коже [26, 27]. ИЛ-31 замедляет дифференцировку кератиноцитов, что фактически приводит к редукции рогового слоя [28]. На экспериментальной животной модели продемонстрирована положительная корреляция между тяжестью atopического дерматита и концентрацией ИЛ-31 в крови [29].

ИЛ-31 играет решающую роль в развитии кожного зуда. Механизм индукции зуда пока неясен. Возможно, зуд обусловлен повышенной экспрессией рецепторов ИЛ-31 в спинальных ганглиях кожных сенсорных нейронов в результате активации нервных окончаний в коже [30]. S. Kasraie и соавт. установили, что стафилококковые эндотоксины повышают экспрессию рецепторов ИЛ-31 на моноцитах и макрофагах, тем самым повышая чувствительность данных клеток к этому цитокину [31].

### Интерферон-γ (ИФН-γ)

ИФН-γ синтезируют Th1-клетки, обеспечивающие защиту от внутриклеточных патогенов путем активации фагоцитирующих клеток. ИФН-γ играет центральную роль в дифференцировке Th1-клеток [32].

ИФН- $\gamma$  способствует созреванию/дифференцировке кератиноцитов, усиливает синтез керамидов, что содействует восстановлению кожного барьера [33, 34]. Снижение продукции ИФН- $\gamma$  связано с колонизацией кожи *S.aureus* [34].

Вместе с тем описано негативное влияние ИФН- $\gamma$  на течение атопического дерматита. Так, в присутствии ИФН- $\gamma$  кератиноциты могут стать более восприимчивыми к воздействию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что может индуцировать воспалительный кожный процесс [35]. Повышенная продукция ИФН- $\gamma$  усиливает апоптоз кератиноцитов, что может стать причиной дисфункции барьера кожи [36].

### Интерлейкин-22 (ИЛ-22)

В последнее время признана существенная роль Th22-клеток в патогенезе атопического дерматита. В очагах кожного воспаления имеет место инфильтрация Th22-клетками, и их количество коррелирует со значением индекса SCORAD [37]. I. Glocova и соавт. установили, что Th22-клетки могут активироваться транэпидермальной экспозицией аллергена [38]. Основным функциональным цитокином Th22-клеток служит ИЛ-22, который является цитокином семейства ИЛ-10, оказывающим выраженное влияние на различные клеточные субпопуляции, в особенности на эпителиальные клетки, находящиеся в очаге воспаления [39].

Высокая экспрессия ИЛ-22 в коже и сыворотке крови больных атопическим дерматитом позволяет предположить, что ИЛ-22 может играть ключевую роль в патофизиологии заболевания [40]. H. Lou и соавт. показали, что у мышей с атопическим дерматитом повышено содержание ИЛ-22 в коже [41]. У пациентов с тяжелым дерматитом выявлена положительная корреляция между количеством продуцирующих ИЛ-22 клеток и уровнем IgE и индексом SCORAD [42].

У детей с атопическим дерматитом в сыворотке крови концентрация ИЛ-22 была в 6 раз выше по сравнению с детьми без аллергических заболеваний и IgE-опосредованной сенсibilизации. А у детей с тяжелым дерматитом (индекс SCORAD > 60 баллов) определялась концентрация ИЛ-22 в 3 раза выше по сравнению с детьми с менее выраженным поражением кожи. Стимуляция кератиноцитов ИЛ-22 угнетает экспрессию филагрина, лорикина и инволюкрина, что приводит к нарушению эпидермального барьера [43].

ИЛ-22 снижает восприимчивость к золотистому стафилококку, способствует продукции антимикробных пептидов, в частности дефензинов, кератиноцитами [44]. Вместе с тем, несмотря на повышенную концентрацию ИЛ-22, у пациентов часто отмечается вторичное кожное инфицирование. Это несоответствие может быть объяснено усиленным ингибирующим влиянием Th2-цитокинов на продукцию

антимикробных пептидов, которое превосходит воздействие ИЛ-22 [12].

Уровень ИЛ-22 зависит от возраста пациентов. Установлено, что ИЛ-22 выявлялся преимущественно у взрослых больных и в этой же группе отмечались высокие показатели концентрации данного цитокина по сравнению с детьми [45]. Имеются сведения, что усиление образования Th17-клеток, синтезирующих ИЛ-22, служит основным фактором, способствующим развитию аутоиммунного поражения ряда органов. Кроме того, в исследованиях T. Miyagaki [46] выявлено значительное повышение концентрации ИЛ-22 в поврежденной коже и сыворотке крови взрослых пациентов с кожной T-клеточной лимфомой и получена корреляция уровня ИЛ-22 в сыворотке крови с тяжестью заболевания. Можно предположить, что у взрослых пациентов в патогенезе атопического дерматита преобладают аутоиммунные механизмы, в которых активно участвует ИЛ-22.

### Интерлейкин-17 (ИЛ-17)

В развитии иммунопатологического процесса при атопическом дерматите участвуют также Th17-клетки [47]. Кроме основного цитокина ИЛ-17 (ИЛ-17A), Th17-клетки также синтезируют ИЛ-22, ИЛ-17F, ИЛ-21, грануломоноцитарный колониестимулирующий фактор и, вероятно, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 [48].

Установлено, что у больных с острым течением дерматита отмечается повышение концентрации ИЛ-17 в коже и периферической крови [16]. ИЛ-17 способствует миграции клеток в очаг воспаления [49], снижает экспрессию филагрина и ферментов, участвующих в процессинге филагрина. A. Floudas и соавт. показали, что нарушение функции рецепторов ИЛ-17 у мышей приводит к повреждению филагрина и развитию тяжелого обострения атопического дерматита [50]. ИЛ-17 также ингибирует экспрессию «tight junction» протеинов (ZO)-1 и (ZO)-2, которые являются компонентами плотных соединений и десмосом [51, 52].

В противоположность острой фазе при хроническом поражении кожи экспрессия ИЛ-17 снижена. ИЛ-17 регулирует продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами, снижение уровня ИЛ-17 приводит к уменьшению синтеза антимикробных пептидов, что может объяснить рецидивирующие бактериальные инфекции кожи у пациентов с атопическим дерматитом. В эксперименте на мышах показано, что дефицит ИЛ-17 ослабляет активацию Th2-клеток во время острой фазы воспаления [53]. Данный факт подтверждает участие ИЛ-17 в развитии Th2 воспаления в острую фазу. Вместе с тем есть данные, что ИЛ-17 снижает продукцию Th2-цитокинов. Таким образом, вопрос об индуцировании ИЛ-17 Th2 воспаления остается открытым [54].

## Интерлейкин-9 (ИЛ-9)

Есть предположение, что Th9 клетки — тропная к коже супопуляция Т-клеток, которая способствует развитию атопического дерматита [55]. Есть и противоположное мнение, обосновываемое отсутствием ИЛ-9 в очагах воспаления [56].

В ряде исследований изучена роль ИЛ-9 при атопическом дерматите; установлено, что у больных экспрессия гена ИЛ-9 выше по сравнению с группой контроля. Также выявлена корреляция между экспрессией гена ИЛ-9 и тяжестью атопического дерматита [57,58]. ИЛ-9 действует как фактор роста Т-клеток, регулирует их пролиферацию и секрецию провоспалительных медиаторов.

Установлено, что полиморфизм в гене, кодирующем ИЛ-9, коррелирует с повышенным риском развития неаллергического атопического дерматита [59]. ИЛ-9 также стимулирует продукцию ИФН- $\gamma$ , ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17. Вместе с тем роль ИЛ-9 при атопическом дерматите окончательно не определена.

## Трансформирующий фактор роста- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

Одним из элементов, влияющих на дифференцировку клеток при иммунопатологических реакциях, являются Т-регуляторные клетки. Важнейший цитокин Т-регуляторных клеток — TGF- $\beta$  [16]. Продуцентами этого фактора служит большое число клеток, включая стромальные, эпителиальные клетки, макрофаги, регуляторные Т-лимфоциты. В свою очередь TGF- $\beta$  является регулятором дифференцировки клеток: В-лимфоцитов, НК-клеток, дендритных клеток, макрофагов, тучных клеток и гранулоцитов, но наибольшее влияние оказывает на Т-клетки. Установлено, что повышенная концентрация TGF- $\beta$  отмечается преимущественно у детей с атопическим дерматитом [45]. TGF- $\beta$  оказывает антипролиферативное действие на Т-клетки, а также стимулирует дифференцировку Th1-хелперов, таким образом препятствуя развитию аллергического воспаления. Это

может указывать на то, что низкая экспрессия TGF- $\beta$  способствует персистенции дерматита и сохранению его во взрослом периоде.

Вместе с тем в литературе описаны провоспалительные свойства TGF- $\beta$ . В исследовании А. Li и соавт. показано, что повышенная экспрессия TGF- $\beta$  приводит к инфильтрации кожи тучными клетками, что в свою очередь способствует развитию кожного воспалительного процесса [60]. Кроме того, продемонстрировано повышение уровня TGF- $\beta$  у детей с атопическим дерматитом тяжелого течения в сочетании с множественной непереносимостью пищевых белков [61]. Следовательно, концентрацию TGF- $\beta$  в качестве прогностического маркера течения дерматита можно рассматривать, только учитывая ряд других факторов: особенности клинических манифестаций, состояние эпидермального барьера, значения других иммунологических показателей.

## Заключение

Изучение особенностей патогенеза атопического дерматита на основании оценки цитокинового профиля и выявление маркеров тяжести течения заболевания является крайне актуальным направлением клинической аллергологии и иммунологии для определения не только прогноза заболевания, но и терапевтических мишеней в будущем. В настоящее время проводится разработка новых методов лечения атопического дерматита с применением биологических агентов, таких как цитокины, антитела и гибридные белки [62]. Тщательное выявление значимых специфических иммунологических и воспалительных маркеров атопического дерматита может быть крайне перспективным для разработки новых лекарственных средств направленного действия, а также позволит заранее проводить отбор пациентов, которым необходимо лечение определенными препаратами. Это существенно повысит эффективность терапии, даст возможность разработать персонализированные подходы к диагностике и лечению данного хронического заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Альбанова В.И., Пампура А.Н.* Атопический дерматит. М: ГЭОТАР-Медиа 2014; 160. [Al'banova V.I., Pampura A.N. Atopic dermatitis. Moscow: GEOTAR-Media 2014; 160. (in Russ)]
2. *Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О.* Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите. Рос аллергол журн 2015; 1: 3–14. [Elisjutina O.G., Fedenko E.S., Boldyreva M.N., Gudima G.O. Features of immune response and the role of some cytokines in atopic dermatitis. Ros allergol zhurn 2015; 1: 3–14. (in Russ)]
3. *Bieber Th.* Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. Allergy 2012; 67: 1475–1482. DOI: 10.1111/all.12049
4. *Harris V.R., Cooper A.J.* Atopic dermatitis: the new frontier. Med J Aust 2017; 207(8): 351–356. DOI: 10.5694/mja17.00464
5. *Matsunaga M.C., Yamauchi P.S.* IL-4 and IL-13 Inhibition in Atopic Dermatitis. J Drugs Dermatol 2016; 15(8): 925–929.
6. *Kamsteeg M., Bergers M., de Boer, R., Zeeuwen P.L., Hato S.V. et al.* Type 2 helper T-cell cytokines induce morphologic and molecular characteristics of atopic dermatitis in human skin equivalent. Am J Pathol 2011; 178: 2091–2099. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.037
7. *Bao L., Mohan G.C., Alexander J.B., Doo C., Shen K., Bao J., Chan L.S.* A molecular mechanism for IL-4 suppression of loricrin transcription in epidermal keratinocytes: implication for atopic dermatitis pathogenesis. Innate Immun 2017; 23(8): 641–647. DOI: 10.1177/1753425917732823
8. *Bao L., Shi V.Y., Chan L.S.* IL-4 up-regulates epidermal chemotactic, angiogenic, and pro-inflammatory genes and down-regulates antimicrobial genes in vivo and in vitro: rel-

- evant in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Cytokine* 2013; 61(2): 419–425. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.10.031
9. *Shang H., Cao X.L., Wan Y.J., Meng J. Guo L.H.* IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children. *Dis Markers* 2016; 2016: 1021942. DOI: 10.1155/2016/1021942
  10. *Totsuka A., Otori-Miyake M., Kawashima M., Yagi J., Tsunemi Y.* Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: possible downregulation by interleukin-4 and interleukin-13 in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2017; 27(3): 247–253. DOI: 10.1684/ejd.2017.2985
  11. *Morizane S., Yamasaki K., Kajita A., Ikeda K., Zhan M. et al.* TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 259–261. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.006
  12. *Yamasaki K., Gallo R.L.* Antimicrobial peptides in human skin disease. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 11–21. DOI: 10.1684/ejd.2008.0304
  13. *de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M., Radin A. et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2017; 28. DOI: 10.1111/bjd.16156
  14. *Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H.* Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(5): 425–437. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1298443
  15. *Doran E., Cai F., Holweg C.T.J., Wong K., Brumm J., Arron J.R.* Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)* 2017; 19(4): 139. DOI: 10.3389/fmed.2017.00139
  16. *Wang A.X., Xu Landén N.* New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *IUBMB Life* 2015; 67(8): 601–610. DOI: 10.1002/iub.1405
  17. *Wong L.S., Wu T., Lee C.H.* Inflammatory and Noninflammatory Itch: Implications in Pathophysiology-Directed Treatments. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7): pii: E1485. DOI: 10.3390/ijms18071485
  18. *Oh M.H., Oh S.Y., Lu J., Lou H., Myers A.C. et al.* TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol* 2013; 191: 5371–5382. DOI: 10.4049/jimmunol.1300300
  19. *Oh M.H., Oh S.Y., Yu J., Myers A.C., Leonard W.J. et al.* IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol* 2011; 186: 7232–7242. DOI: 10.4049/jimmunol.1100504
  20. *Popovic B., Breed J., Rees D.G., Gardener M.J., Vinall L.M., Kemp B. et al.* Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13R $\alpha$ 1 and IL-13R $\alpha$ 2. *J Mol Biol* 2017; 429(2): 208–219. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.12.005
  21. *Kim J.E., Kim J.S., Cho D.H., Park H.J.* Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1234. DOI: 10.3390/ijms17081234
  22. *Пампура А.Н., Святкина О.Б., Морозова О.В., Джальчинова В.Б., Ружицкая Е.А., Чебуркин А.А., Погомий Н.Н.* Взаимосвязь уровня интерлейкина 5 с характеристиками эозинофилов у детей с атопическим дерматитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2002; 81(5): 8–10. [Пампура А.Н., Святкина О.Б., Морозова О.В., Джальчинова В.Б., Ружицкая Е.А., Чебуркин А.А., Погомий Н.Н. The relationship between interleukin-5 with the characteristics of eosinophils at children with atopic dermatitis. *Pediatrjia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2002; 81(5): 8–10. (in Russ)]
  23. *Jeong C., Ahn K., Rho N., Park Y.D., Lee D.Y., Lee J.H. et al.* Differential in vivo cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1717–1724. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2003.01782.x
  24. *Gürkan A., Yücel A.A., Sönmez C., Keleş Ş., Bostancı İ.* Serum Cytokine Profiles in Infants with Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016; 24(4): 268–273.
  25. *Виноградова Т.В., Чуслева А.А., Варламов Е.Е., Ружицкая Е.А., Сухоруков В.С., Пампура А.Н.* Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59(1): 82–87. [Vinogradova T.V., Chusljaeva A.A., Varlamov E.E., Ruzhickaja E.A., Suhorukov V.S., Pampura A.N. Recent evaluation of cytokine status of children with atopic dermatitis. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2014; 59(1): 82–87. (in Russ)]
  26. *Nygaard U., Hvid M., Johansen C., Buchner M., Fölster-Holst R., Deleuran M.* Vestergaard C4. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016; 30(11): 1930–1938. DOI: 10.1111/jdv.13679
  27. *Szegedi K., Kremer A.E., Kezic S., Teunissen M.B., Bos J.D. et al.* Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp Dermatol* 2012; 21: 431–436. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2012.01487.x
  28. *Cornelissen C., Marquardt Y., Czaja K., Wenzel J., Frank J. et al.* IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 426–433. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.042
  29. *Marsella R., Ahrens K., Sanford R.* Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. *Vet Dermatol* 2017; 28: 441–442. DOI: 10.1111/vde.12500
  30. *Furie M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T, Fukui Y.* Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy* 2017. DOI: 10.1111/all.13239
  31. *Kasraie S., Niebuhr M., Werfel T.* Interleukin (IL)231 activates signal transducer and activator of transcription (STAT)21, STAT-5 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and down-regulates IL-12p40 production in activated human macrophages. *Allergy* 2013; 68: 739–747. DOI: 10.1111/all.12152
  32. *Nakayama S., Kanno Y., Takahashi H., Jankovic D., Lu K.T. et al.* Early Th1 cell differentiation is marked by a Th1 cell-like transition. *Immunity* 2011; 35: 919–931. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.11.012
  33. *Sawada E., Yoshida N., Sugiura A., Imokawa G.* Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis. *J Dermatol* 2012; 68: 25–35. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.07.004
  34. *Brar K., Leung D.Y.* Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16(4): 507–514. DOI: 10.1517/14712598.2016.1135898
  35. *Johnson-Huang L.M., Suarez-Farinas M., Pierson K.C., Fuentes-Duculan J., Cueto I. et al.* A single intradermal injection of IFN-gamma induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1177–1187. DOI: 10.1038/jid.2011.458
  36. *Di Bari F.* Atopic dermatitis and alpha-chemokines. *Clin Ter* 2015; 166(3): 182–187. DOI: 10.7417/T.2015.1852. DOI: 10.7417/T.2015.1852
  37. *Nogralas K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I. et al.* IL-22-producing T22 T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244–1252. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.041

38. *Glocova I., Brück J., Geisel J., Müller-Hermelink E., Widmaier K., Yazdi A.S. et al.* Induction of skin-pathogenic Th22 cells by epicutaneous allergen exposure. *J Dermatol Sci* 2017; 87(3): 268–277. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.06.006
39. *Souwer Y., Szegedi K., Kapsenberg M. et al.* IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 821–826. DOI: 10.1016/j.coi.2010.10.013
40. *Hayashida S., Uchi H., Takeuchi S., Esaki H., Moroi Y. et al.* Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2011; 61: 78–79. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2010.08.013
41. *Lou H., Lu J., Choi E.B., Oh M.H., Jeong M., Barmettler S., Zhu Z., Zheng T.* Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway. *J Immunol* 2017; 198(7): 2543–2555. DOI: 10.4049/jimmunol.1600126
42. *Czarnowicki T., Gonzalez J., Shemer A., Malajian D., Xu H., Zheng X. et al.* Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(1): 104–115. e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.020
43. *Sabat R., Ouyang W., Wolk K.* Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 21–38. DOI: 10.1038/nrd4176
44. *Malhotra N., Yoon J., Leyva-Castillo J.M., Galand C., Archer N., Miller L.S., Geha R.S.* IL-22 derived from  $\gamma\delta$  T cells restricts *Staphylococcus aureus* infection of mechanically injured skin. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1098–1107. e DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.001
45. *Варламов Е.Е., Елисютина О.Г., Виноградова Т.В., Феденко Е.С., Пампура А.Н.* Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста. *Рос аллергол журн* 2016; 4–5: 37–42. [Varlamov E.E., Elisjutina O.G., Vinogradova T.V., Fedenko E.S., Pampura A.N. Pathogenesis specificity of cytokine profile in atopic dermatitis patients depending on the age. *Ros allergol zhurn* 2016; 4–5: 37–42. (in Russ)]
46. *Miyagaki T., Sugaya M., Suga H., Kamata M., Ohmatsu H., Fujita H. et al.* IL-22, but Not IL-17, Dominant Environment in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7529–7538. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1192 Zhou F., Lauretti E., di Meco A., Ciric B., Gonnella P. et al. Intravenous transfer of apoptotic cell-treated dendritic cells leads to immune tolerance by blocking Th17 cell activity. *Immunobiol* 2013; 218: 1069–1076.
47. *Qu N., Xu M., Mizoguchi I., Furusawa J., Kaneko K., Watanabe K. et al.* Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 968549. DOI: 10.1155/2013/968549
48. *Tan Q., Yang H., Liu E.M., Wang H.* Establishing a Role for Interleukin-17 in Atopic Dermatitis-Related Skin Inflammation. *J Cutan Med Surg* 2017; 21(4): 308–315. DOI: 10.1177/1203475417697651
49. *Floudas A., Saunders S.P., Moran T., Schwartz C., Hams E., Fitzgerald D.C. et al.* IL-17 Receptor A Maintains and Protects the Skin Barrier To Prevent Allergic Skin Inflammation. *J Immunol* 2017; 199(2): 707–717. DOI: 10.4049/jimmunol.1602185
50. *Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Selvakumar T.A., McPherson T. et al.* IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp. Dermatol* 2012; 21: 104–110. DOI: 10.4049/jimmunol.1602185
51. *Yuki T., Tobiishi M., Kusaka-Kikushima A., Ota Y., Tokura Y.* Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One* 2016; 11(9): e0161759. DOI: 10.1371/journal.pone.0161759
52. *Nakajima S., Kitoh A., Egawa G., Natsuaki Y., Nakamizo S. et al.* IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2122–2130. DOI: 10.1371/journal.pone.0161759
53. *Bogiatzi S.I., Guillot-Delost M., Cappuccio A., Bichet J.C., Chouchane-Mlik O. et al.* Multiple-checkpoint inhibition of thymic stromal lymphopoietin-induced TH2 response by TH17-related cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 233–240. DOI: 10.1038/jid.2014.51
54. *Han S.C., Kang G.J., Ko Y.J., Kang H.K., Moon S.W. et al.* Fermented fish oil suppresses T helper 1/2 cell response in a mouse model of atopic dermatitis via generation of CD41CD251Foxp31T cells. *BMC Immunol* 2012; 13: 44. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.038
55. *Schlapbach C., Gehad A., Yang C., Watanabe R., Guenova E. et al.* Human TH9 cells are skin-tropic and have autocrine and paracrine proinflammatory capacity. *Sci Transl Med* 2014; 6: 219ra218. DOI: 10.1186/1471-2172-13-44
56. *Hamza A.M., Omar S.S., Abo El-Wafa R.A., Elatrash M.J.* Expression levels of transcription factor PU.1 and interleukin-9 in atopic dermatitis and their relation to disease severity and eruption types. *Int J Dermatol* 2017; 56(5): 534–539. DOI: 10.1111/ijd.13579
57. *Ma L., Xue H.B., Guan X.H., Shu C.M., Zhang J.H., Yu J.* Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(1): 25–31. DOI: 10.1111/cei.12198
58. *Namkung J.H., Lee J.E., Kim E., Park G.T., Yang H.S. et al.* An association between IL-9 and IL-9 receptor gene polymorphisms and atopic dermatitis in a Korean population. *J Dermatol Sci* 2011; 62: 16–21. DOI: 10.1111/cei.12198
59. *Li A.G., Wang D., Feng X.H., Wang X.J.* Latent TGF $\beta$ 1 overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder. *EMBO J* 2004; 23: 1770–1781. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2011.01.007
60. *Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Пампура А.Н.* Особенности цитокинового профиля у детей раннего возраста с множественной непереносимостью пищевых белков. *Рос аллергол журн* 2012; 5: 76–80. [Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Chusljaeva A.A., Pampura A.N. Features of the cytokine profile in infants with multiple food protein intolerance. *Ros Allergol zhurn* 2012; 5: 76–80. (in Russ)]
61. *Snast I., Reiter O., Hodak E., Friedland R., Mimouni D., Leshem Y.A.* Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* 2017; 2. DOI: 10.1007/s40257-017-0324-7

Поступила 14.12.17

Received on 2014.12.14

**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.

## Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool»

Е.Г. Фурман, Н.Н. Грымова, Л.П. Санакоева, О.А. Крылова, Е.С. Мазунина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

## Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a russian-language version of questionnaire «Asthma Prediction Tool»

E.G. Furman, N.N. Grymova, L.P. Sanakoeva, O.A. Krylova, E. S. Mazunina

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of Russia, Perm, Russia

Бронхиальная астма — одно из наиболее частых хронических заболеваний у детей, имеющее высокую медико-социальную значимость. Дебют бронхиальной астмы у 70–80% детей отмечается в раннем детском возрасте. Однако заболевание в этом возрастном периоде зачастую не диагностируется и пациенты не получают рационального лечения. Цель исследования: опробовать русскоязычную версию опросника «Asthma Prediction Tool». Проведено анкетирование 49 родителей детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом. Согласно результатам опроса, установлено, что более половины детей (59,2%) имели низкий риск, 36,7% — средний риск и 4,1% — высокий риск развития бронхиальной астмы в ближайшие 5 лет. Таким образом, опросник «Asthma Prediction Tool» в дальнейшем может оказаться удобным и полезным дополнением для оценки риска развития этого заболевания у детей в ближайшие 5 лет, хорошо коррелирующим с обычно оцениваемым набором симптомов, указывающих на бронхиальную астму, у больных, перенесших в раннем возрасте бронхообструктивный синдром.

**Ключевые слова:** дети, ранний возраст, бронхиальная астма, функции внешнего дыхания, индекс риска, предиктивный тест.

**Для цитирования:** Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П., Крылова О.А., Мазунина Е.С. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool». Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 34–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39

The bronchial asthma is one of the most common chronic disease in the children; it has the high medical and social significance. The bronchial asthma onset is reported for 70–80% of the children in the early childhood. However, the disease in this age period is not diagnosed in many cases, and the patients are not treated efficiently. The purpose of the study is to try the Russian-language version of the questionnaire «Asthma Prediction Tool». The questionnaire of 49 parents of the infants with the bronchial obstruction syndrome was carried out. According to the questionnaire results, it was determined that more than half of the children (59.2%) had low risk, 36.7% — average risk and 4.1% — high risk to develop the bronchial asthma in the next 5 years. So, the questionnaire «Asthma Prediction Tool» may prove to be the convenient and useful additional tool in future to assess the risks of developing of this disease in the children for the nearest 5 years, correlating well with the usually assessed sign pattern, specifying the bronchial asthma in the patients suffered the bronchial obstruction syndrome in the early childhood.

**Key words:** children, early childhood, bronchial asthma, pulmonary functions, risk index, predictive test.

**For citation:** Furman E.G., Grymova N.N., Sanakoeva L.P., Krylova O.A., Mazunina E.S. Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a russian-language version of questionnaire «Asthma Prediction Tool». Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 34–39 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Фурман Евгений Григорьевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, проректор по науке, зав. кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера

Грымова Наталья Николаевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера

Санакоева Людмила Павловна — д.м.н., доцент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера

Крылова Ольга Анатольевна — асс. кафедры патологической анатомии с секционным курсом Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера

Мазунина Елена Сергеевна — аспирант кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера

614000 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Бронхиальная астма — одно из наиболее частых хронических заболеваний у детей, имеющее высокую медико-социальную значимость. Дебют болезни у 80% детей отмечается в возрасте до 6 лет, в большинстве случаев — до трехлетнего возраста [1–3]. Однако только 1/3 детей с одним или несколькими эпизодами бронхообструкции до 3 лет будут иметь бронхиальную астму в возрасте 6 лет и старше [4–6]. Гиподиагностика отмечается у 18–75% детей с астматическими симптомами [7]. Гипердиагностика заболевания также распространена, до 11% пациентов в первичном звене здравоохранения получают лечение ингаляционными глюкокортикостероидами при полном отсутствии показаний для этих препаратов [8]. Таким образом, данная патология у детей зачастую не диагностируется, а пациенты лечатся нерационально [2, 3, 9]. В связи с этим является акту-

альной разработка модели, предсказывающей, сформируется или нет у ребенка бронхиальная астма.

Существует несколько предиктивных моделей, имеющих разную диагностическую ценность, однако использование некоторых из них в клинической практике затруднено из-за методологических трудностей и/или ограничено минимальным возрастом ребенка и другими особенностями [10–15]. Одним из наиболее известных вспомогательных предиктивных тестов прогнозирования астмы, который используется в раннем возрасте, является индекс риска астмы «Asthma Predictive Index» (API) – API-2010 и модифицированный API. Данный метод применяется у детей в возрасте до 4 лет, имеющих рецидивирующие эпизоды обструкции в анамнезе, и основывается на выявлении больших и малых признаков [9, 12]. Однако API индекс имеет относительно слабую прогностическую ценность, особенно при количестве перенесенных ребенком эпизодов бронхообструктивного синдрома менее трех. Еще одним методом оценки риска развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста является применение шкалы «Clinical Asthma Prediction Score» (CAPS), которая включает четыре клинических вопроса, а также оценивает наличие положительного уровня специфического IgE у пациента, что предполагает дополнительное лабораторное исследование и требует определенного времени [16].

В связи с этим необходимо продолжить поиск и внедрение других простых, доступных инструментов оценки риска бронхиальной астмы, особенно у детей в раннем возрасте. Таким вспомогательным тестом, используемым у детей до 3 лет, особенно с отягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям, является предиктивный тест по бронхиальной астме – опросник «Asthma Prediction Tool» [17]. Данная методика сосредоточена на поиске предиктивных факторов, знание которых позволяет с большей вероятностью выделить группу детей, предрасположенных к развитию бронхиальной астмы. Авторы разработали новый тест для детей раннего возраста, представляющий собой статистическую модель для прогнозирования развития у них астмы через 5 лет. Опросник содержит 10 вопросов, касающихся пола ребенка, возраста, наличия отягощенной наследственности по бронхиальной астме, имеющегося в анамнезе у ребенка атопического дерматита. Данные опросника включают сведения о наличии эпизодов свистящего дыхания без сопутствующей ОРВИ и их количества в течение последних 12 мес, о сопровождении эпизодов свистящего дыхания одышкой, о наличии таких эпизодов, спровоцированных физической нагрузкой или ингаляционными аллергенами (домашняя пыль, трава, контакт с домашними животными).

В целом опросник представляет собой простой, недорогой и неинвазивный метод, который можно

использовать у детей раннего возраста для выявления риска развития бронхиальной астмы через 5 лет даже при наличии одного эпизода бронхообструктивного синдрома. По параметрам оценки предиктивный тест сходен с предсказательным индексом по развитию астмы (API-2010). Однако предиктивный тест позволяет детализировать каждый критерий оценки, что является немаловажным уточняющим фактором при оценке степени риска развития бронхиальной астмы. Предсказательный индекс по развитию астмы (API-2010) учитывает несколько эпизодов бронхообструктивного синдрома в течение 12 мес, тогда как предиктивный тест охватывает более обширную группу детей, которые имели хотя бы один эпизод свистящего дыхания [1, 2, 9]. Данный тест наиболее прост и удобен для родителей, которые сами могут оценить вероятность развития через 5 лет бронхиальной астмы у ребенка, тогда как в предсказательном индексе по развитию астмы необходимо знать лабораторные данные (количество эозинофилов, уровень IgE). Также преимуществом опросника «Asthma Prediction Tool» является возможность количественного расчета степени риска вероятности развития астмы.

**Цель исследования:** опробовать русскоязычную версию опросника «Asthma Prediction Tool», а также с помощью данного опросника определить вероятность развития бронхиальной астмы через 5 лет у детей раннего возраста с эпизодами свистящего дыхания.

#### **Характеристика детей и методы исследования**

Проведено простое поперечное исследование путем анкетирования 49 родителей детей в возрасте от 1 года до 3 лет, госпитализированных в педиатрическое отделение ГБУЗ ПК ГДКБ №3 г. Перми по поводу бронхообструктивного синдрома. Критерием включения был диагностированный бронхообструктивный синдром. Тестирование проводилось с помощью русскоязычной версии опросника «Asthma Prediction Tool» (см. схему). Перед использованием проведена языковая и культуральная адаптация русскоязычной версии опросника с медицинскими работниками и родителями больных детей. Согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, всеми родителями и опекунами было подписано информированное согласие на обследование ребенка. Критерии исключения: наследственные заболевания бронхолегочной системы, диагностированные врожденные пороки развития трахеобронхиального дерева, бронхолегочная дисплазия.

Среди включенных в исследование пациентов было 29 (59,2%) мальчиков и 20 (40,8%) девочек. Для каждого ребенка определялась итоговая сумма баллов по опроснику «Asthma Prediction Tool» и вычислялась вероятность развития бронхиальной астмы у них через 5 лет (низкий риск – до 30%; средний риск – 30-60%; высокий риск – 61% и более).

Полученные данные подвергались статистической обработке методами описательной статистики с помощью пакета программ Statistica 10 и выражались в случае нормального распределения признака в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия Мак-Немара (McNemar). При всех статистических расчетах критический уровень ошибки  $p$  принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных установил, что отягощенная наследственность по бронхиальной астме со стороны матери имела у 18 (36,7%) детей, со стороны других близких родственников – у 4 (8,2%) детей. Наследственность по другим аллергическим заболеваниям (псориаз, нейродермит, инсектная аллергия, острая крапивница) была отягощена со стороны матери или отца у 5 (10,2%) пациентов, со стороны других близких родственников – у 1 ребенка. Атопический дерматит на первом году жизни с преимущественно пищевой сенсибилизацией в анамнезе имелся у 12 (27,5%) детей. В ходе анкетирования выявлено, что у большинства детей – у 38 (77,6%) эпизоды свистящего дыхания возникали на фоне ОРВИ, у 11 (22,4%) – без сопутствующей ОРВИ ( $p=0,001$ ).

Среди госпитализированных преобладали дети – 40 (81,6%), в анамнезе которых было до трех эпизодов свистящего дыхания, более трех эпизодов бронхообструктивного синдрома отмечалось у 9 (18,4%) детей ( $p=0,001$ ). Приступы свистящего дыхания сопровождались одышкой у 24 (48,9%) пациентов и мешали в повседневной деятельности 28 (57,1%) детям, из них слегка – 19 (67,9%), сильно – 9 (32,1%). У 12 (24,5%) обследованных детей эпизоды свистящего дыхания провоцировались физической нагрузкой. В отдельных случаях – 5 (10,2%) эпизоды бронхообструкции провоцировались контактом с бытовыми аллергенами.

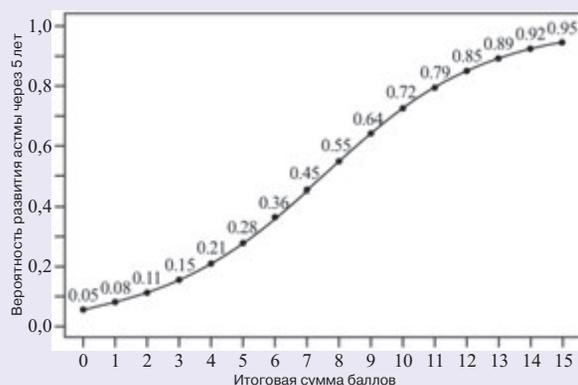
На основании проведенного нами исследования с использованием опросника «Asthma Prediction Tool» было установлено, что более половины детей – 29 (59,2%) имели низкий риск развития бронхиальной астмы в ближайшие 5 лет, 18 (36,7%) – средний риск и только 2 (4,1%) ребенка – высокий риск. Сравнительная характеристика пациентов с низким, средним и высоким рисками заболевания представлена в таблице.

Анализ прогностических факторов у детей с высоким риском развития бронхиальной астмы выявил, что у обоих пациентов имелось более трех эпизодов бронхообструктивного синдрома за последние 12 мес, причем приступы свистящего дыхания возникали у обоих детей и без сопутствующей простуды и мешали их повседневной деятельности. Физическая нагрузка провоцировала эпизоды свистящего

### Схема. Русскоязычная версия опросника «Asthma Prediction Tool»

#### Schema. Russian version of the questionnaire «Asthma Prediction Tool»

1. Пол ребенка:	Женский <input type="checkbox"/> 0 Мужской <input type="checkbox"/> 1
2. Возраст ребенка (полных лет):	1 <input type="checkbox"/> 0 2 <input type="checkbox"/> 1 3 <input type="checkbox"/> 1
3. Были ли у ребенка эпизоды свистящего дыхания в последние 12 мес без сопутствующей простуды?	Нет <input type="checkbox"/> 0 Да <input type="checkbox"/> 1
4. Как много эпизодов свистящего дыхания было замечено в последние 12 мес?	0 – 3 <input type="checkbox"/> 0 >3 <input type="checkbox"/> 2
5. Как сильно свистящее дыхание мешало повседневной деятельности ребенка в последние 12 мес?	Нет <input type="checkbox"/> 0 Слегка <input type="checkbox"/> 1 Сильно <input type="checkbox"/> 2
6. Вызывали ли одышку эпизоды свистящего дыхания у ребенка?	Никогда <input type="checkbox"/> 0 Иногда <input type="checkbox"/> 2 Всегда <input type="checkbox"/> 3
7. Вызывали ли упражнения (игры, бег) или смех, плач, возбуждение эпизоды свистящего дыхания или кашель у ребенка в последние 12 мес?	Нет <input type="checkbox"/> 0 Да <input type="checkbox"/> 1
8. Вызывал ли контакт с пылью, травой, домашними или другими животными эпизоды свистящего дыхания или кашель у ребенка в последние 12 мес?	Нет <input type="checkbox"/> 0 Да <input type="checkbox"/> 1
9. Был ли у ребенка когда-либо атопический дерматит?	Нет <input type="checkbox"/> 0 Да <input type="checkbox"/> 1
10. Были ли у родителей ребенка эпизоды свистящего дыхания, бронхиальная астма или бронхит?	Нет <input type="checkbox"/> 0 У матери <input type="checkbox"/> 1 У отца <input type="checkbox"/> 1
Итоговая сумма баллов = _____	



**Примечание. Прогностический тест по бронхиальной астме у детей.** Для каждого ребенка от 1 года до 3 лет, обратившегося за медицинской помощью по поводу свистящего дыхания, бронхообструктивного синдрома или кашля, прилагаемые прогностические факторы суммируются в итоговую сумму баллов – верхняя часть рисунка. Ниже приведена вычисленная вероятность развития бронхиальной астмы через 5 лет для различных итоговых сумм.

Таблица. Характеристика пациентов с разной степенью риска бронхиальной астмы по данным вопросника «Asthma Prediction Tool»

Table. Characteristics of patients with different risk degrees of asthma according to the questionnaire «Asthma Prediction Tool»

Характеристика пациентов	Низкий риск БА (n=29)	Средний и высокий риск БА (n=20)	p
Средний возраст, мес (M±SD)	21,6±7,2	24,1±7,1	0,1
Количество детей, имеющих более 3 эпизодов БОС, %	0	35	0,001
Эпизоды БОС/свистящего дыхания без ОРИ, %	6,8	45	0,004
БОС/эпизоды свистящего дыхания после физической нагрузки, %	10,3	35	0,001
Отягощенная наследственность по БА, %	17	40	0,04

Примечание. БОС – бронхообструктивный синдром; ОРИ – острые респираторные инфекции; БА – бронхиальная астма.

дыхания также у обоих пациентов данной группы. Отягощенная наследственность по астме со стороны отца выявлена только у одного ребенка.

В группе детей со средним риском вероятности развития бронхиальной астмы только у 5 (27,8%) пациентов отмечалось более трех эпизодов бронхообструктивного синдрома за последние 12 мес. Эпизоды бронхообструкции возникали и без сопутствующей ОРВИ у 7 (38,9%) детей анализируемой группы. Свистящее дыхание сильно затрудняло повседневную деятельность у 7 (38,9%) детей, слегка затрудняло – у 10 (55,5%) и не мешало одному ребенку. Атопический дерматит в анамнезе встречался у 7 (38,9%) пациентов анализируемой группы. Отягощенная наследственность по астме со стороны матери или отца имела у 8 (44,4%) детей.

В группе детей с низким риском вероятности бронхиальной астмы отмечалось от 1 до 3 эпизодов бронхообструктивного синдрома за последние 12 мес. У 2 (6,9%) детей эпизоды свистящего дыхания развивались и без сопутствующей ОРВИ. Приступы свистящего дыхания провоцировались физической нагрузкой у 3 (10,3%) детей, слегка нарушали повседневную деятельность у 8 (27,6%) и сильно – у 1 ребенка. Проявления атопического дерматита на первом году жизни отмечались у 4 (13,8%) пациентов анализируемой группы, а отягощенная наследственность по астме со стороны родственников первой линии выявлена у 5 (17,2%) детей.

Таким образом, нами продемонстрировано, что в возрасте от 1 года до 3 лет у 82% детей с бронхообструктивным синдромом отмечалось не более трех эпизодов бронхообструктивного синдрома. Данные пациенты, безусловно, имеют разный риск формирования бронхиальной астмы, в то же время врач не может эффективно использовать для оценки в этой когорте больных предсказательный индекс по развитию астмы (API-2010), обладающий низкой предиктивной ценностью при наличии у больного менее трех эпизодов бронхообструктивного синдрома. Применение опросника «Asthma Prediction Tool» оказалось простым и удобным инструментом оценки риска развития заболевания в ближайшие 5 лет, хорошо коррелирующим с обычно оцениваемым в раннем возрасте

набором симптомов, указывающих на бронхиальную астму. Использование данной предиктивной модели в совокупности с другими данными обследования пациента может предоставить несколько преимуществ для клинической практики.

Известно, что оптимальное лечение бронхиальной астмы способно предотвратить серьезные осложнения. Установлено также, что задержка в диагностике заболевания (в среднем на 3,3 года) имеет место у 2/3 детей [18, 19] и влечет за собой недостаточную терапию или вообще отсутствие таковой [20]. Своевременная диагностика и раннее начало лечения бронхиальной астмы имеют долгосрочные преимущества [21–24]: меньшее количество респираторных симптомов; уменьшение дозы противовоспалительных препаратов, необходимых для контроля астмы; уменьшение числа побочных эффектов лечения; снижение потребности в дополнительных препаратах, использовании антибактериальных средств; уменьшение количества обострений заболевания и пропусков школьных занятий; сохранение функции легких и предотвращение ремоделирования дыхательных путей; снижение риска смертельного исхода и улучшение качества жизни пациента.

Своевременное лечение бронхиальной астмы может принести пользу когортам детей как с тяжелой, так и с легкой астмой. Известно, что диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет в большой степени субъективна [4, 25, 26] и вызывает трудности у клиницистов. У большинства детей этого возраста не может быть надежно оценена функция легких. Кроме того, отсутствует какой-либо генетический маркер или диагностический тест, позволяющий достоверно диагностировать астму. Прогностическая модель с использованием опросника «Asthma Prediction Tool» дает возможность врачам-педиатрам лучше диагностировать астму, особенно у детей в возрасте до 5 лет. Информация, полученная при оценке риска бронхиальной астмы с помощью опросника «Asthma Prediction Tool», может напрямую способствовать повышению качества жизни детей. Высокий прогнозируемый риск заболевания помогает родителям ребенка оценить симптомы, улучшить приверженность лечению и корректировать образ и условия

жизни семьи, чтобы уменьшить воздействие на организм ребенка загрязняющих веществ окружающей среды и аллергенов [27, 28].

### Заключение

Таким образом, первый опыт использования опросника «Asthma Prediction Tool» показал, что в даль-

нейшем он может оказаться удобным и полезным дополнением для оценки риска развития бронхиальной астмы у детей в ближайшие 5 лет, хорошо коррелирующим с обычно оцениваемым набором симптомов, указывающих на бронхиальную астму, у пациентов, перенесших в раннем возрасте бронхообструктивный синдром.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — Национальная программа (пятое издание, переработанное и дополненное). М: Оригинал-макет 2017; 160. [“Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention” — The national program (the fifth edition, revised and supplemented). Moscow: Original-maket 2017; 160. (in Russ)]
2. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. Рос вест перинатол и педиатр 2016; 61(5): 64–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69 [Ivanova N.A. Recurrent bronchial obstruction and bronchial asthma in children of the first five years of the life. Ros Vest Perinatol i PEDIATR 2016; 61(5): 64–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69 (in Russ)]
3. Машиц А.П., Василевский И.П., Ростовцев В.Н. Первичный прогноз развития бронхиальной астмы у детей. Пульмонология. Сб. тез. 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания (29 ноября–2 декабря). М: ООО Издательское предприятие «Атмосфера» 2005; 297. [Mashits A.P., Vasilevsky I.P., Rostovtsev V.N. Primary prognosis of the development of the bronchial asthma in children. Pulmonology. Tez. 15th National Congress on Diseases of the Respiratory System (November 29 December 2). Moscow: ООО Izdatel'skoe predpriyatie «Atmosfera» 2005; 297. (in Russ)]
4. Van de Kant K.D., Klaassen E.M., Jöbsis Q., Nijhuis A.J., van Schayck O.C., Dompeling E. Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study. BMC Public Health 2009; 9: 210. DOI: 10.1186/1471-2458-9-210
5. Vial Dupuy A., Amat F., Pereira B., Labbe A., Just J. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: the persistent asthma predictive score. J Asthma 2011; 48(10): 1015–1021. DOI: 10.3109/02770903.2011.626481
6. Yoshihara S. Early intervention for infantile and childhood asthma. Expert Rev Clin Immunol 2010; 6(2): 247–255
7. Majak P., Bak-Walczak E., Stelmach I., Jerzyn'ska J., Krakowiak J., Stelmach W. An increasing trend of the delay in asthma diagnosis after the discontinuation of a population-based intervention. J Asthma 2011; 48(4): 414–418. DOI: 10.3109/02770903.2011.565851
8. Lucas A.E., Smeenk F.W., Smeele I.J., van Schayck C.P. Over-treatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. Fam Pract 2008; 25(2): 86–91.
9. An official American Thoracic Society/European respiratory society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(12): 1304–1345. DOI: 10.1164/rccm.200605-642ST.
10. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М: Издательский дом «МЕДПРАКТИКА-М» 2012; 176. [Mizernitsky Yu.L., Tsyplenkova S.E., Melnikova I.M. Modern methods for assessing the functional state of the bronchopulmonary system in children. Moscow: Izdatel'skiy dom «MEDPRAKTIKA-M» 2012; 176. (in Russ)]
11. Фурман Е.Г., Пономарева М.С., Корюкина И.П. Диагностика бронхиальной астмы у детей. Пермь: Книжный формат 2013; 198. [Furman E.G., Ponomareva M.S., Koryukina I.P. Diagnosis of bronchial asthma in children. Perm: Knizhnyj format 2013; 198. (in Russ)]
12. Frey U., von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. N Engl J Med 2009; 360(20): 2130–2133. DOI: 10.1056/NEJMe0902242
13. Hafkamp-de Groen E., Lingsma H.F., Caudri D., Levie D., Wijga A., Koppelman G.H. et al. Predicting asthma in pre-school children with asthma-like symptoms: validating and updating the PIAMA risk score. J Allergy Clin Immunol 2013; 132(6): 1303–1310. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.007
14. Luo G., Nkoy F.L., Stone B.L., Schmick D., Johnson M.D. A systematic review of predictive models for asthma development in children. BMC Med Inform Decis Mak 2015; 15: 99. DOI: 10.1186/s12911-015-0224-9
15. Murrin S. CMS needs to do more to improve Medicaid children's utilization of preventive screening services. 2014; <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-05-13-00690.pdf>
16. Van der Mark L.B., van Wonderen K.E., Mohrs J., van Aalderen W.M., ter Riet G., Bindels P.J.E. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: development of a clinical asthma prediction score. Prim Care Respir J 2014; 23(1): 52–59. DOI: 10.4104/pcrj.2014.00003
17. Pescatore A.M., Dogaru C.M., Duembgen L., Silverman M., Gaillard E.A., Spycher B.D. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(1): 111–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.002
18. Lynch B.A., Van Norman C.A., Jacobson R.M., Weaver A.L., Juhn Y.J. Impact of delay in asthma diagnosis on health care service use. Allergy Asthma Proc 2010; 31(4): e48–e52. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3358
19. Lynch B.A., Fenta Y., Jacobson R.M., Li X., Juhn Y.J. Impact of delay in asthma diagnosis on chest X-ray and antibiotic utilization by clinicians. J Asthma 2012; 49(1): 23–28. DOI: 10.3109/02770903.2011.637596
20. Karadag B., Karakoc F., Ersu R., Dagli E. Is childhood asthma still underdiagnosed and undertreated in Istanbul? PEDIATR INT 2007; 49(4): 508–512.
21. Busse W.W., Pedersen S., Pauwels R.A., Tan W.C., Chen Y.Z., Lamm C.J. et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(5): 1167–1174.
22. Haahtela T., Tamminen K., Kava T., Malmberg L.P., Ryttilä P., Nikander K. et al. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2009; 124(6): 1180–1185. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.036
23. Van Wonderen K.E., van der Mark L.B., Mohrs J., Geskus R.B., van der Wal W.M., van Aalderen W.M. et al. Prediction and

- treatment of asthma in preschool children at risk: study design and baseline data of a prospective cohort study in general practice (ARCADE). *BMC Pulm Med* 2009; 9: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-9-13.
24. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J., Tan W.C., Busse W.W. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(1): 19–24. DOI: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
25. Roberts G. Predicting the long-term outcome of preschool wheeze: are we there yet? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(5): 911–912. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.034.
26. Shinohara M., Wakiguchi H., Saito H., Matsumoto K. Presence of eosinophils in nasal secretion during acute respiratory tract infection in young children predicts subsequent wheezing within two months. *Allergol Int* 2008; 57(4): 359–365.
27. Sly P.D., Boner A.L., Björkstén B., Bush A., Custovic A., Eigenmann P.A. et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372(9643): 1100–1106. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61451-8
28. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2016; <http://www.gin-asthma.org/documents/11>

Поступила 20.09.17

Received on 2017.09.20

*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.*

## Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных

К.С. Кирьяков, Р.Б. Хатагова, Е.В. Тризна, З.А. Зеленина, А.В. Яковлев, Н.А. Петрова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns

K.S. Kiriakov, R.B. Khatagova, E.V. Trizna, Z.A. Zelenina, A.V. Yakovlev, N.A. Petrova

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Одной из актуальных проблем перинатальной неврологии остается гипоксически-ишемическое поражение мозга у новорожденных, связанное с воздействием на плод гипоксии, интранатальной и постнатальной асфиксией с одной стороны, и отсутствием эффективных схем терапии – с другой. В связи с этим целью настоящего пилотного исследования стало выявление эффектов действия на кислотно-основное состояние крови включения препарата Цитофлавин в схему комплексной терапии новорожденных с церебральной ишемией II–III степени.

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексной терапии 16 новорожденных со среднетяжелой (14 детей) и тяжелой (2 ребенка) ишемией головного мозга. В стандартные схемы терапии всем детям был включен Цитофлавин в дозе 2 мл/кг в сутки в разведении раствором 5% глюкозы в соотношении 1:5, внутривенно, микроструйно за 20 ч в течение 3 дней. Обследование, помимо стандартного, включало оценку кислотно-основного состояния крови микрогазометрическим методом в динамике (через 60 мин и каждые 6 ч до 72 ч наблюдения).

У всех детей отмечалась положительная тенденция купирования метаболического ацидоза (в виде уменьшения дефицита оснований через 24 ч и повышения pH – уровень 7,30 достигался к возрасту 12 ч у доношенных новорожденных и 24 ч – у недоношенных). Выявленные положительные изменения в сроках купирования метаболического ацидоза в сочетании с малыми объемами инфузии и хорошей переносимостью являются основанием для планирования дальнейших более масштабных исследований.

**Ключевые слова:** новорожденные, кислотно-основное состояние, метаболический ацидоз, цитофлавин.

**Для цитирования:** Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 40–45. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–40–45

One of the current problems of perinatal neurology is the hypoxic-ischemic brain damage in newborns associated with the influence of the hypoxia upon the fetus, intranatal and postnatal asphyxia on one hand and a lack of the efficient therapy schemes on the other hand. Due to this, the purpose of this pilot study is to identify the effects of drug Cytoflavin, included into the complex therapy scheme for the newborns with the cerebral ischemia of II–III stages, on the blood acid-base balance.

A retrospective analysis of the results of the complex therapy for 16 newborns with the moderate (14 children) and severe (2 children) brain ischemia was performed. Cytoflavin was included in the standard therapy schemes for all children at a dose of 2 ml/kg per day at a dilution of 5% glucose solution at the ratio of 1:5, intravenously, microfluidically for 20 hours for 3 days. In addition to the standard examination, the blood acid-base balance assessment using the follow-up microgasometric method was included (after 60 min and then every 6 hours until 72 hours of observation).

All children had positive tendency to the arresting of the metabolic acidosis (in the form of the decrease of the base deficiency after 24 hours and increase of pH level (the level of 7.30 was reached by 12 hours of age in full-term newborns and 24 hour of age in the preterm newborns). The revealed positive changes in the time of the metabolic acidosis arresting along with the small volumes of the infusion and good tolerability are the cause for the planning of the subsequent, more large-scale studies.

**Key words:** newborns, acid-base balance, metabolic acidosis, cytoflavin.

**For citation:** Kiriakov K.S., Khatagova R.B., Trizna E.V., Zelenina Z.A., Yakovlev A.V., Petrova N.A. Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 40–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–40–45

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Кирьяков Кирилл Сергеевич – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-5636-1775  
Хатагова Регина Борисовна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-6685-3060

Тризна Евгений Владимирович – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0001-6908-8045

Зеленина Зоя Александровна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1067-811X

Яковлев Алексей Владимирович (Yakovlev A.V.) – зав. отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-5537-8559

Петрова Наталья Александровна – к.м.н., зав. НИЛ физиологии и патологии новорожденных, доцент кафедры детских болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-0479-0850

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

Одной из наиболее актуальных проблем перинатальной неврологии являются гипоксически-ишемические поражения мозга у новорожденных, связанные с воздействием на плод гипоксии, интранатальной и постнатальной асфиксии, с одной стороны, и отсутствием эффективных схем терапии с другой. Данная патология остается одной из главных причин нарушения последующего психомоторного развития детей, в 1/4 случаев приводит к двигательным и/или когнитивным расстройствам у детей [1, 2].

Ключевым звеном патогенеза нейрональной гибели при гипоксически-ишемических поражениях мозга новорожденных является лактат-ацидоз, развивающийся в фазу первичной энергетической недостаточности, следующей непосредственно за гипоксией-ишемией. Ацидоз тканей является результатом возникающего дефицита таких высокоэнергетических компонентов, как аденозинтрифосфат (АТФ) и креатинфосфат. Первичная энергетическая недостаточность приводит к острым изменениям внутри клетки: нарушению функционирования ионных каналов мембран, высвобождению или блокированию обратного захвата возбуждающих нейротрансмиттеров, нарушению осморегуляции и угнетению синтеза белков. Избыточная стимуляция нейротрансмиттерных рецепторов и нарушение ионного гомеостаза вызывают увеличение концентрации кальция внутри клетки и нарушение осмоса, запуская множество деструктивных процессов [3].

Коррекция метаболического ацидоза является частью патогенетической терапии гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Традиционно из щелочных растворов наиболее часто используется бикарбонат натрия, применение которого, особенно у недоношенных новорожденных, сопряжено с риском развития: гипернатриемии, гиперволемии, гиперосмолярности (что повышает риск поражения головного мозга), с транзиторным повышением внутричерепного давления, гипокальциемией (гипокальциемическими судорогами, депрессией миокарда, снижением сердечного выброса) и усугублением внутриклеточного ацидоза (особенно у пациентов с неадекватной вентиляцией) [4]. В связи с этим за-

служивают внимания данные об эффективном применении в составе комплексной терапии гипоксически-ишемического поражения ЦНС, в том числе у недоношенных новорожденных, препарата Цитофлавин (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», г. Санкт-Петербург) [5, 6]. В состав препарата входят (на 1 мл) янтарная кислота (100 мг), никотинамид (10 мг), инозин (20 мг) и рибофлавина мононуклеотид (2 мг), что обеспечивает комплексную коррекцию внутриклеточного энергетического метаболизма, включение в цикл трикарбоновых кислот и улучшение клеточного дыхания [7]. Кроме того, на фоне применения препарата увеличивается рН крови [8, 9], что в контексте настоящего исследования может рассматриваться как преимущество, позволяющее быстрее вывести пациента из состояния ацидоза.

В связи с этим **целью** настоящего исследования явилось изучение влияния на показатели кислотно-основного состояния крови препарата Цитофлавин, включенного в схему комплексной терапии новорожденных (доношенных и недоношенных) с церебральной ишемией II–III степени.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексной терапии 16 новорожденных (8 мальчиков и 8 девочек) со среднетяжелой (14 детей – 7 доношенных и 7 недоношенных) и тяжелой (2 доношенных ребенка) ишемией головного мозга, находившихся на лечении в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2015–2016 г. Двенадцать детей родились в Перинатальном центре «НМИЦ им. В.А. Алмазова», четверо (трое доношенных и один недоношенный) поступили в Центр в течение первых 12 ч жизни. Все дети рождены через естественные родовые пути. По антропометрическим показателям 15 детей соответствовали гестационному возрасту, у одного ребенка масса находилась в пределах 0–5-го перцентилей. Диагноз ишемии мозга установлен в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» [6]. Основные характеристики группы приведены в таблице.

Таблица. Основные характеристики группы, Me (min–max)  
Table. Main characteristics of the group (Me(min-max))

Показатель	Новорожденные	
	доношенные (n=9)	недоношенные (n=7)
Гестационный возраст, нед	38 6/7 (37 0/7–39 6/7)	30 0/7 (28 2/7–32 1/7)
Масса тела при рождении, г	3250 (2580–3850)	1810 (1180–2500)
Оценка по шкале Апгар, баллы: на 1-й минуте жизни	4,5 (3–6)	4 (3–5)
на 5-й минуте жизни	6 (4–7)	6 (5–6)

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась четырем доношенным детям, в том числе двум детям с церебральной ишемией тяжелой степени; один доношенный ребенок получал ИВЛ в связи с течением персистирующей легочной гипертензии на фоне внутриутробной пневмонии. Медиана длительности ИВЛ составила 27 (10–137) ч. Ни у одного из детей не отмечены проявления почечной недостаточности, повышения активности печеночных ферментов.

Комплексная фармакологическая терапия включала инотропную (адреналин в дозе 0,2–0,1 мкг/кг·мин, дофамин в дозе 10–2,5 мкг/кг·мин – 4 пациента), противосудорожную (тиопентал натрия – 2 пациента), диуретическую (5 пациентов) терапию. Всем детям назначался препарат Цитофлавин в дозе 2 мл/кг в сутки в разведении раствором 5% глюкозы в соотношении 1:5, внутривенно, микроструйно за 20 ч в течение 3 дней. Этот объем был включен в общий объем инфузии. Введение препарата было начато в первые 12 ч жизни.

У всех пациентов в комплексе стандартного общеклинического обследования проводилась оценка кислотно-основного состояния крови микрогазометрическим методом: определение рН крови и дефицита буферных оснований (Base Excess, BE) в динамике (в первые 60 мин после рождения и каждые 6 ч до 72 ч наблюдения) на аппарате Radiometer ABL 800 (Дания).

Нежелательных явлений на введение препарата Цитофлавин выявлено не было, все пациенты получили терапию в полном объеме.

Данное исследование явилось ретроспективным анализом малой выборки, в связи с чем не была представлена группа сравнения. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» с применением непараметрических методов статистики.

## Результаты

Анализ данных показал, что при первичном (в течение 60 мин после рождения) определении кислотно-основного состояния у большинства новорожденных отмечалась декомпенсация рН крови: 7,21 [7,19; 7,22] у доношенных и 7,20 [7,16; 7,22] – у недоношенных новорожденных (рис. 1). Дальнейший анализ выявил положительную динамику показателя: повышение рН до 7,30 достигалось к возрасту 12 ч у доношенных новорожденных и 24 ч – у недоношенных. Компенсация ацидоза (рН 7,35) регистрировалась в среднем у доношенных новорожденных через 36 ч, а у недоношенных несколько позже – через 60 ч.

Дефицит буферных оснований (BE) в первые 60 мин после рождения отмечался у всех детей, но был более выражен у недоношенных детей: –9,90 [–11,00; –9,30] ммоль/л, против –8,30 [–10,25; –7,05] ммоль/л у доношенных (рис. 2). В дальнейшем

была отмечена тенденция к нормализации показателя, также более выраженная у доношенных новорожденных: через 24 ч наблюдения до –3,65 [–6,35; –1,75] ммоль/л в группе доношенных и –3,50 [–5,60; –2,00] ммоль/л – у недоношенных новорожденных. В конечной точке наблюдения (через 72 ч) средний показатель BE составил –1,3 [–1,4; –2,7] ммоль/л у доношенных и –1,7 [–1,7; –3,2] ммоль/л у недоношенных детей.

В то же время трем доношенным детям в связи с декомпенсацией метаболического ацидоза потребовалось введение 4% раствора бикарбоната натрия в дозе, рассчитанной по формуле  $SBE \cdot \text{масса тела} \cdot 0,4$ . Двое из них перенесли тяжелую церебральную ишемию.

Таким образом, у новорожденных с церебральной ишемией II–III степени, получивших ком-

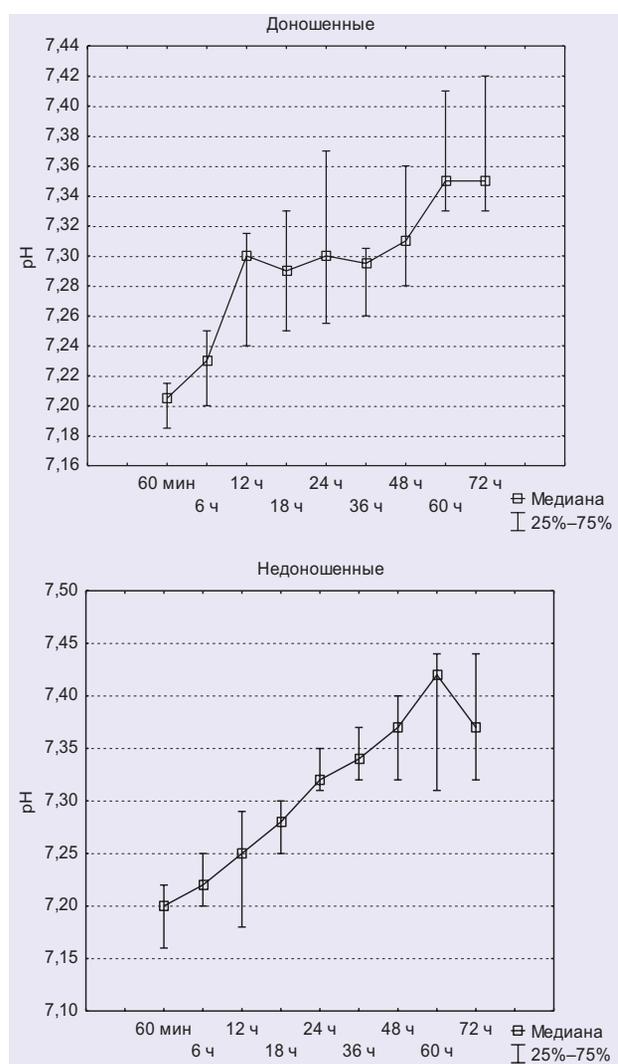


Рис. 1. Динамика рН крови у доношенных и недоношенных новорожденных с церебральной ишемией II–III степени, получивших Цитофлавин в схеме комплексной терапии.

Fig. 1. pH dynamics of blood in mature and premature infants with cerebral ischemia of II–III grade, treated with Cytoflavin in complex therapy regimen.

плексную терапию в первые часы жизни, отмечена положительная динамика основных показателей кислотно-основного состояния (рН и ВЕ). Тенденция к купированию признаков метаболического ацидоза была более выражена у доношенных новорожденных.

В связи с малым размером выборки определить статистическую достоверность результатов не представилось возможным. Вместе с тем полученные данные позволяют предположить, что включение в схему терапии раствора Цитофлавина оказывает положительное влияние на восстановление активности ферментов, обеспечивающих антиоксидантное действие и коррекцию утилизации кислорода тканями, что особенно важно у новорожденных с ишемическими явлениями ЦНС. Полученные результаты говорят о целесообразности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

## Обсуждение

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является результатом сочетания патофизиологических и молекулярных механизмов, обусловленных в первую очередь гипоксией, ишемией, цитотоксичностью или комбинацией этих условий. Локальный ответ на гипоксию в значительной степени определяется гетерогенностью развивающегося головного мозга, особенностями архитектоники и морфологии церебральных сосудов. Последствия острой ишемии и степень ее повреждающего воздействия определяются прежде всего тяжестью и длительностью снижения кровотока [11, 12]. Недостаточность окислительного фосфорилирования, активация анаэробного гликолиза и снижение уровня макроэргических соединений в клетках нервной ткани приводят к энергодефициту и нарушениям метаболизма возбуждающих нейротрансмиттеров. Результатом измененного метаболизма является накопление лактата, жирных кислот (арахидоновой кислоты), аминокислот (глутамат), кислородных радикалов, простагландинов, лейкотриенов, цитокинов (интерлейкины и т.д.). В условиях гипоксии/ишемии при неполном восстановлении кислорода образуются высокореактивные, а потому токсичные, свободные радикалы или продукты, их генерирующие, патологическое действие которых связано с влиянием на структурное состояние и функции биологических мембран. Нарастание метаболического ацидоза способствует активации плазменных протеаз, провоспалительных факторов, что ведет к повреждению клеточных мембран, развитию дисэлектролитемии, усугубляет поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек, надпочечников с развитием полиорганной недостаточности [13]. Своевременно начатая терапия метаболических нарушений способствует купированию ацидоза на ранних этапах гипоксии/ишемии.

В состав препарата Цитофлавин входят сукцинат натрия, инозин (рибоксин), рибофлавин и никотинамид, оказывающие комплексное корригирующее воздействие на внутриклеточный энергетический обмен как в условиях тканевой гипоксии ишемии, так и в период постишемической реперфузии, характеризующейся активацией процессов свободнорадикального окисления. Сукцинат натрия (естественный эндогенный субстрат клетки) повышает кругооборот в цикле трикарбоновых кислот, увеличивая объем энергии, необходимой для синтеза АТФ и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, улучшает тканевое дыхание, увеличивая отдачу кислорода тканям, усиливает антиоксидантную функцию системы глутатиона. Рибоксин (инозин), являясь агонистом пуриnergических рецепторов, приводит к выработке дополнительного количества энергии независимо от ее гликолитического образования. Также за счет метаболитов аденозина может происходить активация гликолиза, что на определенное время служит

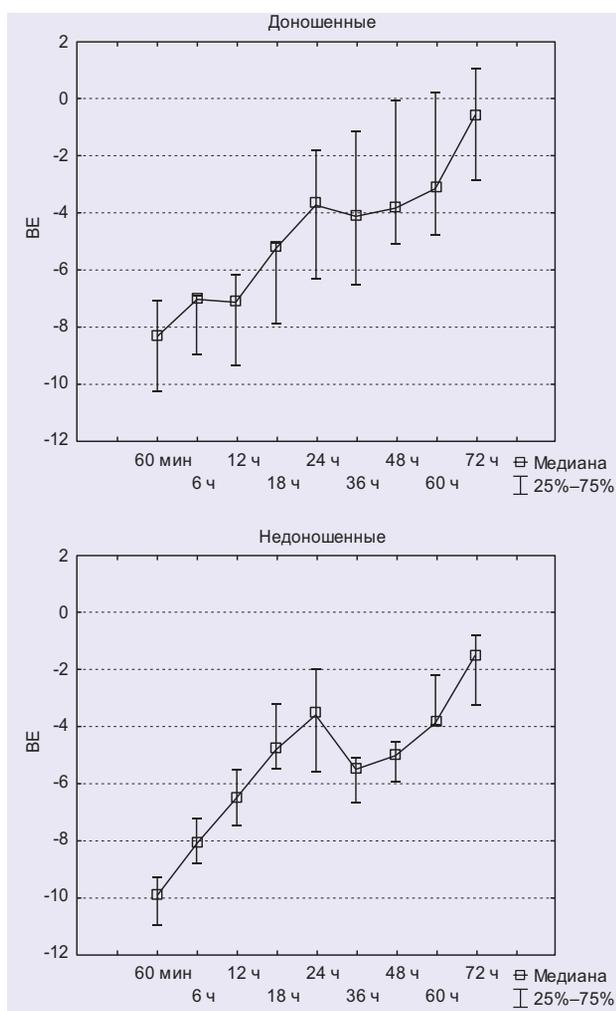


Рис. 2. Динамика уровня буферных оснований (ВЕ, ммоль/л) у доношенных и недоношенных новорожденных с церебральной ишемией II–III степени, получивших Цитофлавин в схеме комплексной терапии.

Fig. 2. Dynamics of base excess levels (BE, mmol/l) in mature and premature infants with cerebral ischemia of II–III grade, treated with Cytoflavin in complex therapy regimen.

эффективным источником энергии при дополнительных инфузиях экзогенной глюкозы. Рибоксин эффективно реализует образование дополнительного количества энергии, гиперполяризует мембраны за счет усиления транспорта ионов калия из клеток, вызывает вазодилатацию церебральных и коронарных микрососудов, оказывает инотропное действие на миокард. Рибофлавин усиливает как антиоксидантное (за счет поддержания системы глутатиона), так и антигипоксическое (за счет флавиновых ферментов) действия. Никотинамид – амидный метаболит никотиновой кислоты, предшественник коферментов дегидрогеназ НАД и НАДФ, соотношение которых служит главным регуляторным механизмом цикла трикарбоновых кислот и отчасти окислительного фосфорилирования. Кроме того, никотинамид является селективным ингибитором образующегося при тканевой ишемии фермента поли-АДФ-рибозилсинтетазы, участвующего в инициировании клеточного апоптоза.

Таким образом, суммарные эффекты компонентов цитофлавина обуславливают его фармакологическую активность при церебральной ишемии, а именно обеспечивают активацию и течение взаимосвязанных метаболических реакций в цикле трикарбоновых кислот с увеличением синтеза АТФ в условиях его дефицита, стимулируют гликолиз, опосредованно активируют системы защиты от свободнорадикального повреждения, апоптоза. Механизм «защелачивающего» действия Цитофлавина заключается в эффектах сукцината, являющегося готовым субстратом для более поздних реакций цикла Кребса. Кроме того, полное превращение органических кислот до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  служит дополнительным механизмом «защелачивания» крови [14].

Инфузии бикарбоната натрия, использующиеся в настоящее время для купирования метаболического ацидоза, сопряжены с рядом неблагоприятных эффектов: гипернатриемией, гиперволемией (что особенно неблагоприятно при наличии гипоксического повреждения сердца и почек), гиперосмолярностью (что повышает риск поражения головного мозга), гипокальциемией (судороги, депрессия миокарда, снижение сердечного выброса), снижением рН в спинномоз-

говой жидкости, повышением в венозной крови  $\text{pCO}_2$  (венозная гиперкарбия) и усугублением внутриклеточного ацидоза (особенно у пациентов с неадекватной вентиляцией). Несмотря на бесспорное повышение артериального рН, инфузия раствора бикарбоната натрия не улучшает сократительную функцию миокарда, болюсное введение может транзиторно повысить внутричерепное давление, что означает повышение риска внутрижелудочкового кровоизлияния. Экстравазация препарата или введение его в артерию с остановившимся кровотоком вызывает тяжелые некрозы тканей [15].

Мы предполагаем, что алкализующий эффект Цитофлавина в нашем наблюдении, наряду с проводимой респираторной, инфузионной терапией, способствовал нормализации кислотно-основного состояния и дал возможность в части случаев избежать необходимости применения бикарбоната натрия или уменьшить длительность его введения. Малый объем выборки не позволил получить статистически полноценную оценку комплексному действию Цитофлавина у новорожденных с гипоксическим ишемическим поражением ЦНС, но выявленные положительные тенденции в сроках купирования метаболических нарушений в сочетании с малыми объемами инфузии и хорошей переносимостью явились поводом для планирования дальнейших более масштабных исследований.

## Заключение

В результате ретроспективного анализа эффектов включения препарата Цитофлавин в схему комплексной терапии новорожденных (доношенных и недоношенных) с церебральной ишемией II–III степени отмечена положительная тенденция купирования метаболического ацидоза в виде уменьшения дефицита оснований через 24 ч и повышения рН (уровень 7,30 достигался к возрасту 12 ч у доношенных новорожденных и 24 ч – у недоношенных). Выявленные положительные тенденции в сроках купирования метаболического ацидоза в сочетании с малыми объемами инфузии и хорошей переносимостью являются основанием для планирования дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *J Neurotrauma* 2009; 26(3): 437–443. DOI: 10.1089/neu.2008.0678.
2. Busl K.M., Greer D.M. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *Neurorehabilitation* 2010; 26(1): 5–13. DOI: 10.3233/NRE-2010-0531
3. Иванов Д.О. Нарушения кислотно-основного состояния. Руководство по перинатологии. Под ред. Д.О. Иванова. СПб: Информ-Навигатор 2015; 1216. [Ivanov D.O. Violations of the acid-base state. Guideline of Perinatology. D.O. Ivanov (ed.). SPb: Inform-Navigator 2015; 1216. (in Russ)]
4. Скоромец А.П., Шугарева Л.М., Шумилина С.В., Горелик Ю.В. Повышение эффективности терапии новорожденных доношенных детей с тяжелой асфиксией в родах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(4): 83–88. DOI: 10.17116/jnevro20161163283-88. [Skoromec A.P., Shugareva L.M., Shumilina S.V., Gorelik Yu.V. The improvement of treatment efficacy in newborn full-term infants with severe birth asphyxia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2016; 116(4): 83–88. DOI: 10.17116/jnevro20161163283-88. (in Russ.)]
5. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей. СПб, 2005; 36. [Afanas'ev V.V. Cytoflavin in intensive care. Manual for doctors. SPb, 2005, 36. (in Russ.)]
6. Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Тимонина О.В. Классификация перина-

- тальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. *Вопр практич педиатр* 2006; 1(5): 38–70. [Burkova A.S., Volodin N.N., Zhurba L.T., Medvedev M.I., Rogatkin S.O., Timonina O.V. Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences in children of the first year of life. Methodical recommendations of the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. *Vopr praktich pediater* 2006; 1(5): 38–70. (in Russ.)]
7. Бульон В.В., Хныченко Л.С., Сапронов Н.С., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2000; 129: 2: 149–151. [Bul'on V.V., Khnychenko L.K., Sapronov N.S., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E. Correction of postischemic reperfusion injury complications by cytoflavin. *Biull Eksp Biol Med* 2000; 129(2): 149–151. (in Russ.)]
  8. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Маргания М.Ш., Серова Н.Д. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2011; 111(1): 27–32. [Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtiareva M.G., Grebennikova O.V., Marganiia M.Sh., Serova N.D. Current approaches to cerebroprotective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2011; 111(1): 27–32. (in Russ.)]
  9. Рогаткин С.О., Володин Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. *Фарматека* 2004; 1: 72–83. [Rogatkin SO, Volodin NN. Modern approaches to the complex therapy of perinatal CNS lesions in newborns. *Farmateka* 2004; 1: 72–83. (in Russ.)]
  10. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксиканты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология* 2014; 10(3): 59–74. DOI:10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infusion Antihypoxants in Children with Critical Conditions. *Obshchaya Reanimatologiya/General Reanimatology* 2014; 10(3): 59–74. DOI:10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. (in Russ.)]
  11. Law J. Cerebral perfusion, metabolism and outcome. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 132–139.
  12. Рогаткин С.О., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Володин Н.Н., Сизова Ю.А., Асмолова Г.А., Серова Н.Д. Клинико-электроэнцефалографическая оценка состояния недоношенных детей в течение первого года жизни при терапии с использованием цитофлавина. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова* 2011; 111(5): 16–23. [Rogatkin S.O., Degtiareva M.G., Grebennikova O.V., Volodin N.N., Sigova Yu.A., Asmolova G.A., Serova N.D. Clinical-encephalographic evaluation of preterm children treated with cytoflavin during the first year of life. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2011; 111(5): 16–23. (in Russ.)]
  13. Дегтярева Е.А., Романцов М.Г., Жданова О.И., Михеев А.А., Авакян А.А. Цитофлавин как средство коррекции постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей. *Профилактич и клинич медицина* 2010; 2(35): 37–40. [Degtiareva E.A., Romancov M.G., Zhdanova O.I., Miheev A.A., Avakjan A.A. Cytoflavin as a means of correcting posthypoxic myocardial damage in newborns. *Profilaktich i klinich meditsina* 2010; 2(35): 37–40. (in Russ.)]
  14. Цитофлавин: опыт применения в неонатологии. Информационное письмо для врачей неонатологов. Под ред. С.О. Рогаткина, Е.А. Дегтярева, М.Г. Романцова. СПб 2013; 28. [Cytoflavin: experience in neonatology. Information for neonatologists. S.O. Rogatkin, E.A. Degtiarev, M.G. Romancov (eds). SPb 2013; 28. (in Russ.)]
  15. Завьялов А.Е., Мешков М.В., Илинская Л.М., Курдеко И.В., Миллер Ю.В. Принципы инфузионной терапии у детей. Учебно-методическое пособие. Барнаул 2010; 35. [Zav'jalov A.E., Meshkov M.V., Ilinskaja L.M., Kurdeko I.V., Miller Ju.V. Principles of infusion therapy in children. *Textbook*. Barnaul 2010; 35. (in Russ.)]

Поступила 17.11.17

Received on 2017.11.17

*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.*

## Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период

С.И. Малявская<sup>1</sup>, В.Г. Карамян<sup>2</sup>, Г.Н. Кострова<sup>1</sup>, А.В. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск;

<sup>2</sup>ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический родильный дом им. К. Н. Самойловой», Архангельск, Россия

## Assessment of vitamin D level in the umbilical cord blood of the Arkhangelsk city infants born in winter time

S.I. Malyavskaya<sup>1</sup>, V.G. Karamyan<sup>2</sup>, G.N. Kostrova<sup>1</sup>, A.V. Lebedev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk;

<sup>2</sup>Arkhangelsk Clinical Maternity Hospital named after K. N. Samojlova, Arkhangelsk, Russia

Для оптимального роста и развития ребенка необходима нормальная обеспеченность витамином D. Уровень витамина D у новорожденного ребенка напрямую зависит от обеспеченности этим витамином матери, являющейся для него единственным источником витамина. Цель исследования: оценить обеспеченность витамином D новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период.

Определение 25(OH)D в сыворотке крови 55 новорожденных и их матерей проводили методом иммуноферментного анализа в лаборатории Архангельской детской областной клинической больницы. В результате проведенного исследования только у 4 (7%) детей отмечен нормальный уровень витамина D, 20 (36%) детей имели уровень, соответствующий дефициту; у 14 (26%) детей выявлена недостаточность этого витамина, у 17 (31%) – тяжелый дефицит. Полученные данные свидетельствуют о необходимости оптимизации мероприятий по профилактике дефицита витамина D у беременных женщин и обосновывают назначение препаратов витамина D новорожденным г. Архангельска с первых дней жизни.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, обеспеченность витамином D, недостаточность, дефицит, пуповинная кровь, беременные, Арктическая зона.

**Для цитирования:** Малявская С.И., Карамян В.Г., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 46–50. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–46–50

For the child's optimal growth and development, the normal provision with vitamin D is required. The vitamin D levels in newborn depend directly on the mother's provision with this vitamin, who is a single vitamin source for the child. The purpose of the study is to assess the provision with vitamin D in newborns of Arkhangelsk city in winter.

25(OH)D determination in the blood serum of 55 newborns and their mothers was carried out using the method of the enzyme-linked immunosorbent assay at the laboratory of Arkhangelsk Children's Regional Clinical Hospital. Resulting from the test carried out, only 4 (7%) children had the normal level of vitamin D, 36% (20 children) had the level corresponding to the deficiency; 14 (26% children) had the insufficiency of this vitamin, 17 (31% children) had a severe deficiency. The data obtained indicate the necessity to optimize the activities on the vitamin D deficiency prophylaxis in the pregnant women and support the prescription of vitamin D drugs to the newborns of Arkhangelsk city from the first days of the life.

**Key words:** newborns, provision with vitamin D, insufficiency, deficiency, umbilical cord blood, pregnant women, Arctic zone.

**For citation:** Malyavskaya S.I., Karamyan V.G., Kostrova G.N., Lebedev A.V. Assessment of vitamin D level in the umbilical cord blood of the Arkhangelsk city infants born in winter time. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 46–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–46–50

Современные подходы превентивной медицины обосновывают актуальность оптимальной обеспеченности ребенка всеми макро- и микронутриентами в первые 1000 дней жизни с целью формирования основ здоровья и профилактики развития

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Малявская Светлана Ивановна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2521-0824

Кострова Галина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Северного государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-3132-6439

Лебедев Андрей Викторович – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1865-6748

163000 Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51

Карамян Виктория Григорьевна – гл. врач Архангельского клинического родильного дома им. К. Н. Самойловой

163060 Архангельск, ул. Тимме, д.1

заболеваний [1]. Важность нормального плазменного уровня витамина D в ранние периоды жизни ребенка, являющиеся критическими с точки зрения влияния на здоровье в долгосрочной перспективе, не вызывает сомнений [2].

Установлено, что низкий уровень витамина D в пуповинной крови ассоциирован с риском нарушений здоровья в детстве и подростковом возрасте, включая не только рахит, но и инфекционные, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, психические расстройства и пр. [3–6]. Понимание педиатрическим сообществом значимости роли витамина D, давно вышедшей за рамки представлений, связанных с рахитом, а также глобальность проблемы дефицита витамина D создают актуальность разработки методических рекомендаций профилактики и коррекции дефицита витамина D

в разные периоды жизни и особенно во время беременности и лактации.

Витамин D – активный гормон, относящийся к группе секостероидов. Поступление его в организм возможно двумя способами: образование в коже под действием солнечных лучей УФ-спектра или поступление с пищей. Высокая актуальность дефицита витамина D во всем мире обусловлена широким распространением причин, приводящих к его развитию: низкий уровень потребления витамина с продуктами питания и недостаток солнечного УФ-излучения. Так, в регионах, расположенных выше 37° градусов широты, образование витамина D в коже большую часть года ограничено, так как лучи УФ-спектра почти не достигают земли; в районах, близких к экватору, синтез витамина D лимитирован пигментацией кожи и использованием закрытой одежды, защитных кремов. Образ жизни современного человека связан с ограниченным временем, проводимым вне помещений в светлое время суток. Вестернизированное питание не предполагает использования достаточного количества пищевых источников витамина D [7].

Метаболизм витамина D в организме связан с несколькими этапами его активации. Первый этап гидроксирования происходит в печени с образованием 25(OH)D – основной циркулирующей формы, которую принято использовать для определения уровня витамина D в организме. Эта стадия может страдать при заболеваниях печени, в том числе у грудных детей.

Второй метаболический этап происходит преимущественно в почках и в меньшей степени в других органах и тканях (сердце, головной и спинной мозг, кожа, репродуктивная система, скелетные мышцы). При этом образуется физиологически активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D, который связывается с соответствующими рецепторами. Рецепторы к витамину D являются регуляторами транскрипции генов, которые влияют на широкий спектр процессов, включая костный метаболизм, процессы клеточного роста и дифференцировки, метаболизм глюкозы, иммунную систему [7].

Во время беременности обмен витамина D имеет свои особенности, обусловленные огромной транспортной и метаболической ролью плаценты. Формирование плаценты к 4-й неделе гестации обеспечивает транспорт 25(OH)D плоду, и его концентрация в крови у плода достигает 87% от концентрации в кровотоке матери. Плацента играет огромную роль в превращении 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D (который не способен проникать через плаценту) за счет активности 1α-гидроксилазы, благодаря чему возможно увеличение содержания 1,25(OH)<sub>2</sub>D у матери и плода до 2 раз [8–10]. Повышенная концентрация 1,25(OH)<sub>2</sub>D способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, предотвращает развитие преэклампсии и прежде-

временные роды, участвует в регуляции секреции половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) [11, 12]. После родов отмечается значительное снижение уровня 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Новорожденные дети находятся в группе риска по развитию дефицита витамина D ввиду относительно высокой потребности в нем. Особенно риску подвергаются дети, родившиеся в осенне-зимний период в высоких широтах, так как и беременные женщины, и младенцы ограничены в синтезе этого витамина в коже. Особенности метаболизма витамина предусматривают четкую зависимость обеспеченности витамином D ребенка от его уровня у матери, обуславливая важность адекватных мер по профилактике гиповитаминоза до и во время беременности. Вместе с тем после родов ребенок лишается возможности получать 25(OH)D от матери. Единственным его источником становится грудное молоко (или детские смеси при искусственном вскармливании). К сожалению, грудное молоко современных женщин не содержит достаточного количества витамина D для обеспечения потребностей ребенка: в 1 л грудного молока содержится не более 80 МЕ витамина D [13]. Поэтому единственной мерой по профилактике развития дефицита витамина D и у матери, и у новорожденного является использование его препаратов.

Исследования, посвященные оценке обеспеченности витамином D новорожденных детей, немногочисленны, проведены преимущественно зарубежными авторами. В условиях г. Архангельска, расположенного на территории арктической зоны РФ, относящейся к зоне УФ-дефицита, подобное исследование проведено впервые.

Цель настоящего исследования: оценить обеспеченность витамином D новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период.

### Характеристика детей и методы исследования

Исследование осуществлено в декабре 2016 г., тип исследования – поперечный. Оценка обеспеченности витамином D новорожденных проводилась путем определения уровня 25(OH)D в пуповинной крови у 55 новорожденных детей на базе ГБУЗ АО «Архангельский клинический родильный дом им. К.Н. Самойловой».

Критерии включения в исследование: проживание матерей в Архангельской области; наличие информированного согласия матери на участие в исследовании.

Критерии невключения: тяжелые заболевания новорожденного, потребовавшие реанимационных мероприятий в родильном зале, отказ матери от участия в исследовании.

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

Пуповинную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом в одноразовые системы Vacutainer (Bodywin, Китай) после пересечения пуповины. Взятие крови у матери осуществляли из вены в родильном зале. Кровь центрифугировали при 2000 об. в течение 10 мин. Затем отбиралась сыворотка, которая до отправки в лабораторию хранилась в стеклянной пробирке с идентификационным номером при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Лабораторное количественное определение 25(OH)D в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия) в лаборатории Архангельской детской областной клинической больницы. Предел определения – 1,9 нг/мл. Обеспеченность витамином D оценивали на основании следующих критериев: нормальным считали содержание 25(OH)D в пределах 30–80 нг/мл, 20–30 нг/мл соответствовали недостаточности, 10–19 нг/мл – дефициту, а менее 10 нг/мл – тяжелому дефициту [14].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATA (StataCorp., США). Анализ нормальности распределения значенных исследованных признаков выполнен при помощи критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиля). В случае номинальных переменных для вычисления зависимостей между ними применяли кросстабуляционный анализ, статистическую

значимость определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст матерей составил  $28,94 \pm 5,19$  года, медиана возраста – 29 лет, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 44 года. Анализ выборки показал, что 20 (36,4%) детей родились от первых родов, 30 (54,5%) – от вторых, 5 (9,1%) – от третьих и последующих родов. Недоношенными родились 7 (12,7%) детей, 48 (87,3%) родились в сроке гестации от 37 до 42 нед, 2 ребенка (3,64%) были зачаты методом экстракорпорального оплодотворения. Все дети родились естественным путем.

Масса детей при рождении составила  $3292,7 \pm 628,5$  г. У 30 (54,5%) из 55 детей по данным медицинской документации, в периоде пребывания в родильном доме зафиксированы следующие заболевания и состояния: задержка роста плода – у 7 (12,7%), врожденная кардиопатия – у 6 (10,9%), внутриутробная инфекция – у 5 (9,1%), неонатальная желтуха – у 8 (14,5%), ранний неонатальный сепсис – у 2 (3,6%), гемолитическая болезнь новорожденных – у 4 (7,3%), врожденная анемия – у 1 (1,8%), крупная масса для срока гестации – у 1 (1,8%).

Данные об уровне витамина D у новорожденных детей представлены на рис. 1. Лишь у 4 (7%) детей отмечен нормальный уровень витамина D ( $>30$  нг/мл).

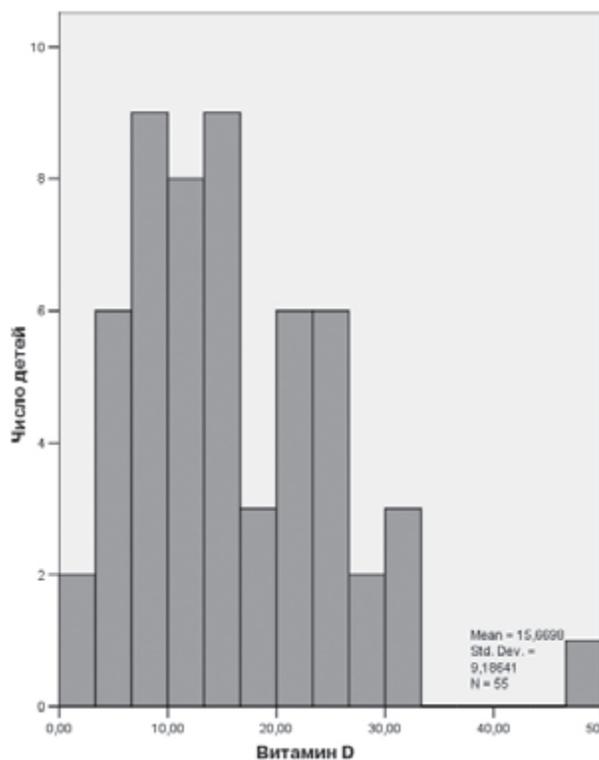


Рис. 1. Уровни витамина D (нг/мл) в пуповинной крови у обследованных новорожденных.

Fig. 1. Neonates vitamin D levels (ng/ml).

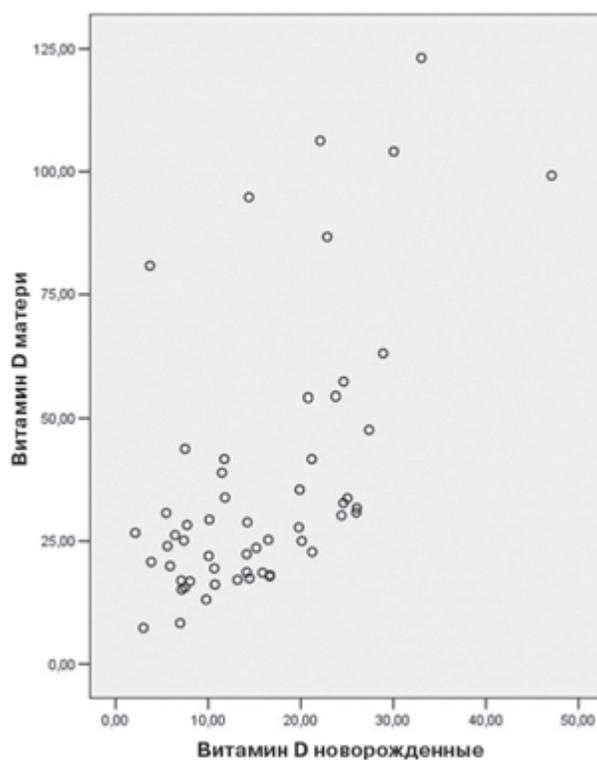


Рис. 2. Взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в крови у матерей и новорожденных.

Fig. 2. Correlation between level 25(OH)D of mothers and neonates.

Большинство детей – 20 (36%) имели уровень витамина D от 10 до 20 нг/мл, что соответствует дефициту. Тяжелый дефицит (0–10 нг/мл) зафиксирован у 17 (31%) новорожденных, недостаточность (20–30 нг/мл) – у 14 (26%). Медиана 25(OH) D составила 14,23 (7,5–22,1) нг/мл. Зависимости уровня 25(OH) D от наличия отклонений в состоянии здоровья новорожденных, пола, гестационного возраста, антропометрических показателей детей не обнаружено.

Медианный уровень 25(OH)D в крови у матерей составил 27,8 (18,7–41,7) нг/мл, он был достоверно выше, чем у новорожденных ( $p=0,000$ ). Отмечена положительная корреляционная связь между уровнем витамина D у матерей и новорожденных:  $r=0,563$ ,  $p=0,000$  (рис. 2).

### Обсуждение результатов и заключение

Полученные результаты указывают на высокую частоту дефицита витамина D среди новорожденных г. Архангельска. Это соотносится с результатами исследований, проведенных в разных странах [15–17] и в Российской Федерации [18–20] и связано с недо-

статочными мерами профилактики дефицита витамина D у беременных женщин. Продемонстрировано значительное влияние обеспеченности витамином D матери на показатели 25(OH)D у новорожденного, отмеченное ранее другими исследователями, что еще раз указывает на важнейшую роль уровня 25(OH)D в крови у матери (являющейся единственным для плода источником этого витамина) в формировании обеспеченности витамином D ребенка. Полученные данные актуализируют необходимость использования адекватной сапплементации препаратами витамина D беременных женщин.

С учетом того, что период полувыведения 25(OH) D составляет 2–3 нед, можно прогнозировать развитие тяжелого дефицита витамина D у всех новорожденных обследованной группы к концу первого месяца жизни без применения адекватных доз препаратов витамина D. Таким образом, результаты исследования указывают на целесообразность использования препаратов витамина D у новорожденных в условиях г. Архангельска, рожденных в осенне-зимний период, с первых дней жизни.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. United Nations Standing Committee on Nutrition. Double burden of malnutrition – A common agenda. 33rd Annual Session of the Standing Committee on Nutrition. Geneva, Switzerland: United Nations, 2006. <https://www.unscn.org/files/Statements>
2. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition: Implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005; 25: 2–6. DOI: 10.1038/sj.jp.7211308.
3. Harrison P.J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (4): 593–624. DOI: 10.1093/brain/122.4.593.
4. Belderbos M.E., Houben M.L., Wilbrink B., Lentjes E., Bloemen E.M., Kimpfen J.L., Rovers M., Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127: e1513–1520. DOI: 10.1542/peds.2010-3054
5. Baiz N., Dargent-Molina P., Wark J.D., Souberbielle J.C., Annesi-Maesano I., EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 147–153. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.017
6. Hyponen E., Laara E., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1
7. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (7): 720–755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
8. Olmos-Ortiz A., Avila E., Durand-Carbajal M., Diaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients* 2015; 7 (1): 443–480. DOI: 10.3390/nu7010443
9. Urrutia R.P., Thorp J.M. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24 (2): 57–64. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3283505ab3.
10. Dawodu A., Wagner C.L. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide – a paradigm shift. *Paediatr Int Child Health* 2012; 32 (1): 3–13. DOI: 10.1179/1465328111Y.0000000024
11. Greer F.R. 25-Hydroxyvitamin D: Functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 529–533.
12. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N., Holick M.F., Powers R.W., Roberts J.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (9): 3517–3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
13. Захарова И.Н., Громова О.А. Что нужно знать педиатру о витамине D: Новые данные о диагностике и коррекции его недостаточности в организме. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2015; 94 (6): 1–7. [Zaharova I.N., Gromova O.A. What you need to know the pediatrician about vitamin D: New data on the diagnosis and correction of its deficiency in the body. *Pediatriya* 2015; 94 (6): 1–7. (in Russ)]
14. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
15. Eldjerou L.K., Cogle C.R., Rosenau E.H., Lu X., Bennett C.A., Sugrue M.W., Hoyne J., Lambert A., Ashley L. et al. Vitamin D effect on umbilical cord blood characteristics: a comparison between African Americans and Caucasians. *Transfusion* 2015; 55: 1766–1771. DOI: 10.1111/trf.13124
16. Jacquemyn Y., Ajaji M., Karepouan N. Vitamin D levels in maternal serum and umbilical cord blood in a multi-ethnic population in Antwerp, Belgium. *Facts Views Vis Obgyn* 2013; 5: 3–5.
17. Vinkhuyzen A.A., Eyles D.W., Burne T.H., Blanken L.M., Kruithof C.J., Verhulst F., Jaddoe V.W., Tiemeier H., McGrath J.J. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 161–167. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018
18. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита. *Вестник современной клинической медицины* 2016; 9 (2): 61–64. [Mal'cev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh. Vitamin D provision in infants and cor-

rection of its deficiency. Vestnik sovremennoj klinicheskoj meditsiny 2016; 9 (2): 61–64. (in Russ)]

19. *Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Алавердян Л.С., Касьянова А.Н., Бобрышев Д.В. и др.* Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. Медицинский вестник Северного Кавказа 2015; 10: 2: 159–163. [Klimov L.Ja., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Alaverdyan L.S., Kasyanova A.N., Bobryshev D.V. et al. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2015; 10: 2: 159–163. (in Russ)]

Поступила 05.10.2017

*Источник финансирования:*

*Исследование проведено при технической и финансовой поддержке ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России.*

*Конфликт интересов:*

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

20. *Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В., Евсеева Е.А.* Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 68–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–68–76. [Zaharova I.N., Klimov L.YA., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., Majkova I.D., Kas'yanova A.N., Anisimov G.S., Bobryshev D.V., Evseeva E.A. Vitamin D provision in infants. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61: 6: 68–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–68–76. (in Russ)]

Received on 2017.10.05

*Source of financing:*

*The study was carried out with the technical and financial support of the Northern State Medical University, Arkhangelsk.*

*Conflict of interest:*

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

## Состояние верхних отделов пищеварительного тракта при различных вариантах базисной терапии бронхиальной астмы у детей

Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, Е.В. Сергеева

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

## The conditions of upper gastrointestinal tract in the presence of various types of basic treatment of children's bronchial asthma

D.V. Pechkurov, A.A. Tyazheva, E.V. Sergeeva

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

**Цель исследования:** изучить состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с бронхиальной астмой при различных вариантах базисной терапии. Проведено клинично-инструментальное обследование детей с бронхиальной астмой, получавших в течение 3 лет и более базисную противовоспалительную терапию, включавшую ингаляционные глюкокортикостероиды (1-я группа,  $n=33$ ) либо противовоспалительные кромоновые препараты (2-я группа,  $n=33$ ).

Почти у всех детей с бронхиальной астмой имелись гастроэнтерологические жалобы, чаще абдоминальные боли, у детей 1-й группы достоверно чаще отмечалась изжога. При эндоскопическом обследовании у 97% детей 1-й группы выявлена патология пищеварительного тракта. У большинства больных 1-й группы при микроскопии биоптата слизистой желудка обнаружены грибковые поражения; в собственном слое слизистой оболочки желудка определялась значительная лимфо-плазмозитарная или эозинофильная инфильтрация. Кроме того, у детей 1-й группы чаще выявлялся *H. pylori*, а степень инвазии была выше.

Приведенные данные указывают на необходимость мер, ограничивающих попадание стероидов в пищеварительный тракт, а также необходимость использования лекарственных средств, уменьшающих повреждающее воздействие ингаляционных глюкокортикостероидов на слизистые.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, хронический гастрит, *H. pylori*, ингаляционные глюкокортикостероиды, кромоновые препараты.

**Для цитирования:** Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Сергеева Е.В. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта при различных вариантах базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 51–56. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-51-56

The purpose of the study is to investigate the state of the upper gastrointestinal tract (UGIT) in various types of basic treatment of children's bronchial asthma. There was conducted a clinical-instrumental survey of children with bronchial asthma. They have been receiving a basic anti-inflammatory therapy inhaled glucocorticosteroids (IGCS) (1<sup>st</sup> group,  $n=33$ ) or anti-inflammatory cromone drugs (2<sup>nd</sup> group,  $n=33$ ) for 3 years and more.

Most of the children with the bronchial asthma complained about the gastrointestinal problems, mostly abdominal pain; the heartburn was recorded reasonably oftener in the children of 1<sup>st</sup> group. While conducting endoscope survey, 97% of children of 1<sup>st</sup> group were revealed having the UGIT pathology. As the result of microscopy of gastric mucosa biptic sample, most of the patients of 1<sup>st</sup> group appeared having fungal infection; the significant lymphoplasmacytic or eosinophilic infiltration in own layer of the gastric mucosa was determined. Moreover, *H. pylori* was revealed more frequently for the children of 1<sup>st</sup> group, and the level of invasion was higher. The data given indicate the need for measures limiting the entry of steroids into GIT, as well as the use of medicines that reduce damaging effect of IGCS on the mucous layers.

**Key words:** children, bronchial asthma, chronic gastritis, *H. Pylori*, inhaled glucocorticosteroids, cromone drugs.

**For citation:** Pechkurov D.V., Tyazheva A.A., Sergeeva E.V. The conditions of upper gastrointestinal tract in the presence of various types of basic treatment of children's bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 51–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-51-56

**Б**лезни органов дыхания и пищеварения стабильно занимают ведущие места в структуре патологии детского возраста [1–3]. Обращает на себя внимание высокая частота сочетанного поражения обеих систем, что не только взаимно

отягощает течение заболеваний, но и затрудняет их лечение, обуславливает полипрагмазию, ухудшает прогноз [4–6]. Механизмы коморбидности таких поражений активно изучаются, они разнообразны и включают в себя инфекционные факторы, аллергическое воспаление, нервно-рефлекторные влияния [7, 8].

Безусловное первенство по своей распространенности, тяжести, возможности инвалидизации и опасности для жизни среди болезней органов дыхания в детской популяции принадлежит бронхиальной астме [9]. Распространенность этого заболевания у детей и подростков в различных регионах России варьирует от 0,5 до 5 % [10].

© Коллектив авторов, 2018

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

Тяжева Алена Александровна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8552-1662

Сергеева Елена Валерьевна – преподаватель кафедры общей и клинической патологии Самарского государственного медицинского университета 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

В структуре хронической гастроэнтерологической патологии у детей преобладает гастрит, преимущественно хеликобактерной этиологии [11, 12]. Имеющиеся данные о взаимосвязи между *H. pylori* и аллергической патологией неоднозначны. В работе В.Х. Сосюры и соавт. (2012) такая связь отрицается, а в исследованиях ряда зарубежных авторов показан превентивный эффект персистенции *H. pylori* в плане развития аллергической патологии [13–15]. Не вызывает сомнения патогенетическая связь бронхиальной астмы с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что подтверждено в ряде согласительных документов последних лет [10, 16].

Терапия бронхиальной астмы включает в себя, как правило, препараты, раздражающие слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта, способствующие моторным и секреторным расстройствам. При длительном приеме ксантиновых производных и кортикостероидов существует возможность возникновения хронических воспалительных изменений слизистой оболочки, они снижают резистентность мукозального барьера к инфекциям [17]. Таким образом, изучение особенностей состояния верхних отделов пищеварительного тракта при бронхиальной астме могло бы способствовать более эффективному ведению таких пациентов и оптимизировать схемы диагностики и лечения. В связи с этим актуальным представляется вопрос о степени поражения верхних отделов пищеварительного тракта при различных вариантах базисной терапии бронхиальной астмы у детей.

**Цель исследования:** изучить состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с бронхиальной астмой при различных вариантах базисной терапии.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено клинко-инструментальное обследование 66 детей с бронхиальной астмой (возраст детей от 6 до 17 лет, средний возраст 13,2 + 2,4 года), госпитализированных в отделение детской пульмонологии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина и получавших в течение 3 лет и более базисную противовоспалительную терапию. В зависимости от состава терапии дети были разделены на две равные по численности группы сравнения. В 1-ю группу вошли пациенты с тяжелой и среднетяжелой формами бронхиальной астмы, получавшие в составе базисной терапии ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид) в дозе от 375 до 750 мкг в сутки; 2-ю группу составили дети со среднетяжелой и легкой формами бронхиальной астмы, которым проводилось противовоспалительное лечение кромоновыми препаратами. Диагноз бронхиальной астмы устанавливали в соответствии с критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» [10].

Состояние верхних отделов пищеварительной системы оценивалось по результатам общеклинических, иммуноферментных и специальных (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией) методов исследования. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка оценивались согласно Сиднейской классификации (1990), при этом учитывалось отсутствие или наличие воспаления и его активность, признаки атрофии, кишечной метаплазии [18]. С целью идентификации *H. pylori* в биопсийном материале использовали окраску по методу Гимзы.

Для оценки функции внешнего дыхания больным проводилась спирометрия с помощью аппарата SPIRO ANALYZER ST-250 (Fucuda Sangyo). Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), пиковую скорость выдоха (ПСВ), максимальную объемную скорость потока воздуха на уровне 75%, 50%, 25% ФЖЕЛ, индекс Тиффно.

В работе применялись параметрические и непараметрические статистические методы: расчет основных числовых статистических характеристик, сравнение средних для количественных данных с помощью однофакторного дисперсионного анализа, попарного сравнения с помощью t-критерия Стьюдента. Для определения взаимосвязи между двумя качественными признаками применялся анализ таблиц сопряженности. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакетов программ Statistica 6.0, SPSS.

#### Результаты и обсуждение

У детей с бронхиальной астмой отмечался высокий уровень отягощенной наследственности по аллергической патологии (74,2%), в том числе у 29 (87,8%) детей 1-й группы и 20 (60,6%) 2-й группы имелась наследственная отягощенность по одному или нескольким атопическим заболеваниям.

В структуре бронхиальной астмы преобладала среднетяжелая форма заболевания – 45 (68,3%) детей: 27 больных 1-й группы и 18 больных 2-й группы. Тяжелая форма диагностирована у 6 (9,1%) больных, легкая – у 15 (22,7%). У большинства обследованных был подтвержден атопический характер заболевания высоким уровнем общего и специфических IgE в сыворотке крови. Средний уровень общего IgE был повышен в обеих группах в 2,5 раза и более по сравнению с возрастной нормой и составил 722,6±685,0 и 585,9±408,7 МЕ/мл в 1-й и 2-й группах соответственно (различия недостоверны,  $p > 0,05$ ).

Почти у всех детей с бронхиальной астмой имелась та или иная гастроэнтерологическая симптоматика. Наиболее частым симптомом была абдоминальная боль, эпизоды которой отмечались у 9 из 10 больных (табл. 1). Боли в животе у обследованных детей в 60% случаев были средней интенсивности, носили эпи-

зодический характер, отмечались с периодичностью 1–2 раза в месяц. У детей 2-й группы абдоминальные боли не были связаны со временем суток, а у пациентов 1-й группы, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды, чаще возникали в вечерние часы и после приема пищи. У детей 1-й группы достоверно чаще отмечалась изжога, несколько чаще имелись жалобы на тошноту и дисфункции кишечника. В этой группе ухудшение течения патологии верхних отделов пищеварительного тракта происходило, как правило, в осенний и весенний периоды, а для 2-й группы сезонность не была характерна.

Для объективной оценки состояния верхних отделов пищеварительного тракта всем больным была проведена эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка. У 56 (85%) детей с бронхиальной астмой выявлены признаки поражения верхних отделов пищеварительного тракта. Абдоминальные боли и диспепсические расстройства у этих больных сочетались с эритематозными изменениями слизистой гастродуоденальной зоны и высокой рефлюксной активностью. Преимущественно это были дети 1-й группы, у которых во всех случаях эндоскопически имели место изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом у 31 (94%) ребенка были констатированы выраженные эритематозные изменения слизистой оболочки, у 1 ребенка впервые была выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, еще у 1 – эрозивный бульбит (рис. 1).

У половины (54,5%) больных имели место нарушения моторики в виде дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов. Во 2-й группе умеренные поверхностные поражения слизистой оболочки были обнаружены у 23 (69,6%) детей, дуоденогастральный рефлюкс – у 3 (9%). Несмотря на то что эндоскопически кандидоз верхних отделов пищеварительного тракта выявлен только у 15,2% детей, при микроскопии биоптата слизистой антрального отдела желудка грибковые поражения были найдены у 21 (63,6%) ребенка 1-й группы и 10 (30,3%) пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

При морфологическом исследовании биоптатов антрального отдела желудка обследованных нами детей установлена воспалительная инфильтрация собственного слоя слизистой, выраженная в различной степени в разных группах (рис. 2). В собственном слое слизистой оболочки желудка у абсолютного большинства больных 1-й группы выявлялась значительная лимфоплазмочитарная инфильтрация с наличием внутриэпителиальных лейкоцитов и лимфоцитов, это расценивалось нами как показатель активности воспалительного процесса. У пациентов 2-й группы воспалительные изменения были выражены слабее, умеренная лимфоплазмочитарная инфильтрация имела место в половине случаев. Примечательно, что при этом болевой абдоминальный синдром встречался в группах сравнения с одинаковой частотой, по-видимому, во 2-й группе он чаще имел функциональную природу. Эозинофильная инфильтрация была наиболее выражена у детей 1-й группы с тяжелой формой бронхиальной астмы (у 67%), реже имела место и у пациентов 2-й группы (18,2%).

Больше чем у половины (52%) больных 1-й группы были обнаружены выраженные гиперпластические изменения поверхностного эпителия с полиобразными ветвистыми валиками и удлиненными извитыми ямками, что было расценено как фовеолярная гиперплазия. По мнению Л.И. Аруина, фовеолярная гиперплазия слизистой встречается в основном при химических и медикаментозных гастритах [18]. V. Dukes и S.T. Holgate (1994) отмечали высокую частоту фовеолярной гиперплазии у больных бронхиальной астмой, получающих периодические курсы системных глюкокортикостероидов, с тенденцией к уменьшению гиперплазии через 3–5 лет после отмены препарата. Мы также предполагаем, что выявленные изменения могут быть связаны с побочными эффектами ингаляционных глюкокортикостероидов.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка показало наличие и других признаков хронического воспалительного процесса у детей 1-й группы наблюдений (подэпителиальный отек и дистрофия эпителия – более чем у 30% пациентов). Нами была выявлена статистически значимая связь

Таблица 1. Распространенность симптомов поражения желудочно-кишечного тракта в группах сравнения  
Table 1. Prevalence of gastrointestinal symptoms in comparison groups

Симптом	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=33)		Всего (n=66)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Тошнота	11	33,3±8,2	9	27,3±7,8	20	30,3±5,7
Изжога*	6	18,2±4,8	2	6,1±4,2	8	12,1±5,0
Отрыжка	5	15,2±6,3	6	18,2±6,7	11	16,7±6,5
Боль в животе	28	84,8±6,2	32	97,0±3,0	60	90,1±5,2
Дисфункции кишечника	10	30,3±8,0	9	27,3±7,8	19	28,8±5,6

Примечание. \* – различие между группами по данному симптому достоверно ( $p < 0,05$ ).

между наличием лимфоплазмозитарной, эозинофильной инфильтрации, фовеолярной гиперплазии и базисной противовоспалительной терапией ( $p < 0,05$ ). Хронический воспалительный процесс слизистой оболочки желудка был более выражен у детей с тяжелой формой бронхиальной астмы, получавших больше лекарственных препаратов, в том числе ингаляционных глюкокортикостероидов, с лечебной и профилактической целью.

Частоту и степень инвазии слизистой оболочки желудка *H. pylori* оценивали качественно и количественно на препаратах, окрашенных по методу Гимзы. У детей, длительно получавших ингаляционные

глюкокортикостероиды, *H. pylori* выявлялся чаще, а степень инвазии была выше, во всех случаях различия между группами были достоверны (табл. 2). Такую связь мы объясняем побочными эффектами многолетней глюкокортикостероидной терапии. Очевидно, на фоне длительного воздействия глюкокортикостероидов на слизистую оболочку желудка снижаются ее защитные свойства, облегчаются условия для инвазии и персистенции *H. pylori*. Таким образом, можно говорить о сочетанном патогенетическом влиянии на верхние отделы пищеварительного тракта длительной медикаментозной терапии и инва-

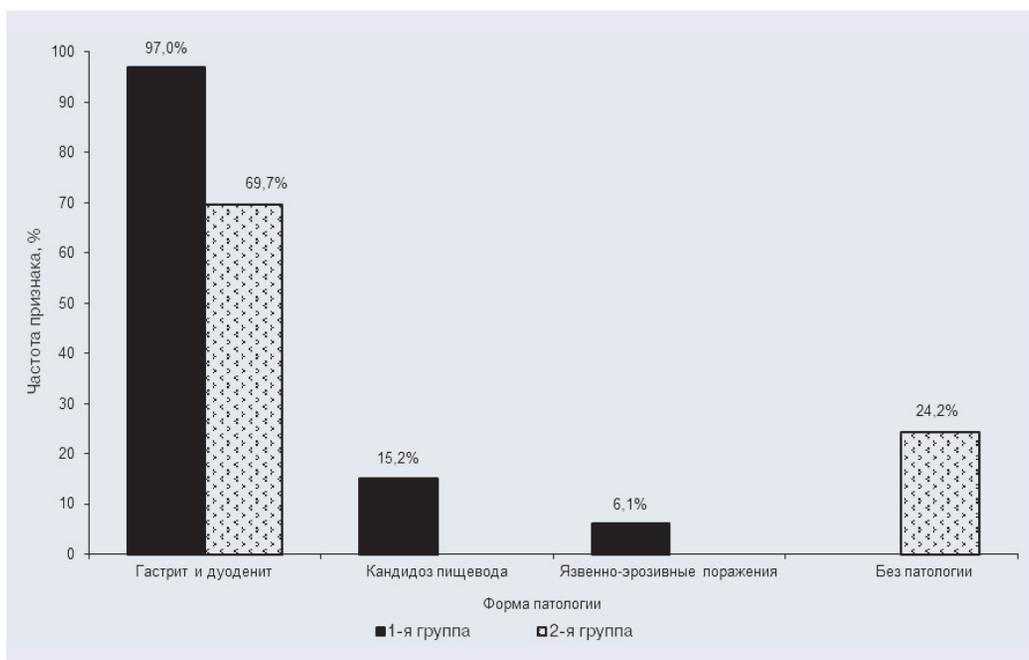


Рис. 1. Эндоскопические изменения в желудочно-кишечном тракте в группах сравнения.  
Fig. 1. Endoscopic changes of digestive tract in comparison groups.

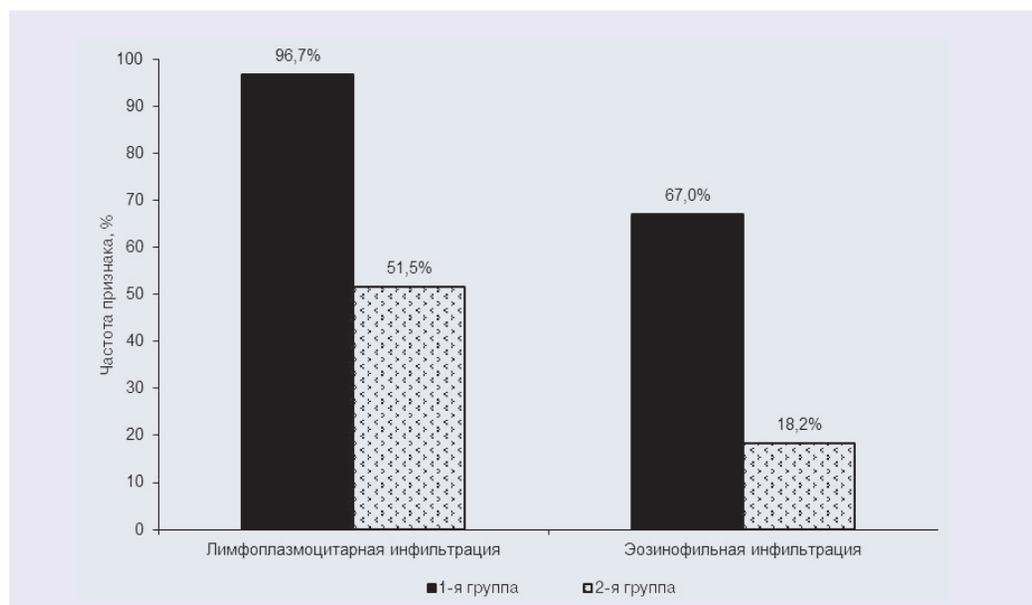


Рис. 2. Особенности воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка в группах сравнения.  
Fig. 2. Features of inflammatory infiltration of a mucosa of a stomach in comparison groups.

**Таблица 2. Частота и степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка детей с бронхиальной астмой, получавших различную базисную терапию**

**Table 2. The frequency and degree of colonization of *H. pylori* in the gastric mucosa of children with bronchial asthma who received various basic therapies**

Обсемененность/ степень	1-я группа		2-я группа		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабая степень	1	3,0	6	18,2	10	10,1
Умеренная	22	66,6	4	12,1	26	26,2
Выраженная	5	15,2	0	0	5	5,1
Не выявлено	5	15,2	23	69,7	58	58,6
Всего выявлено	28	84,8	10	30,3	41	41,4

зии *H. pylori*. Возникает ситуация «порочного круга», когда у детей с тяжелой бронхиальной астмой, длительно получающих ингаляционные глюкокортикостероиды, инвазия *H. pylori* усиливает и поддерживает воспаление слизистой оболочки желудка.

Больше половины (59,1%) больных бронхиальной астмой имели жалобы на першение в горле и подкашливание, даже в период ремиссии заболевания. Соскоб с корня языка на кандиды дал положительный результат у 39 пациентов, из них большую часть составили больные 1-й группы – 28 и 11 детей 1-й и 2-й групп соответственно. Таким образом, отмечена статистически значимая связь между получаемой больными терапией и наличием фарингомикоза ( $p < 0,05$ ).

Итак, нет сомнений, что современная стратегия ведения пациентов с бронхиальной астмой, включающая длительное использование ингаляционных глюкокортикостероидов, обеспечила значительный прогресс в плане контроля над основными проявлениями заболевания. Однако приведенные в статье данные, а также работы других авторов показывают, что эта группа препаратов не является абсолютно безопасной. При минимальных системных побочных эффектах ингаляционные глюкокортикостероиды, попадая на слизистую оболочку ротовой полости и верхних отделов пищеварительного тракта, вызывают поражение в форме кандидоза, гастрита сочетанной этиологии, облегчают инвазию и персистенцию *H. pylori*. В связи

с этим нужно помнить о средствах, уменьшающих стероидную нагрузку, таких как антагонисты лейкотриеновых рецепторов, длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты, кромоны, моноклональные антитела к IgE.

Меры, которые могли бы снизить напряженность данной проблемы, на наш взгляд, можно разделить на две группы. Первая включает в себя способы, ограничивающие попадание стероидов в пищеварительный тракт. При назначении детям с бронхиальной астмой ингаляционных глюкокортикостероидов необходимо совершенствовать обучение пациентов и их родителей правильной технике ингаляций, использовать новейшие технологии введения лекарственных средств, ограничивающие попадание стероидов на слизистые оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, а также следует производить обработку ротовой полости после ингаляций. Вторая – применение лекарственных средств, уменьшающих повреждающее воздействие ингаляционных глюкокортикостероидов на слизистые оболочки. По-видимому, обосновано применение в этих случаях ингибиторов протонной помпы, мукоцитопротекторов, может обсуждаться вопрос об антихеликобактерной терапии. Такие больные нуждаются в целенаправленном наблюдении за состоянием верхних отделов пищеварительного тракта, гастроэнтерологическом обследовании, включающем неинвазивный тест на *H. pylori*, посев на кандиды; эзофагогастродуоденоскопию с биопсией.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Батошаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61(4): 59–69. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69. [Batozhargalova B.C., Mizernitsky Yu.L., Podol'naja M.A. Metanalysis of the prevalence of asthma-like symptoms and bronchial asthma in Russia (according to the results of the ISAAC program) Ros vestn perinatol i pediater 2016; 61(4): 59–69. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69 (in Russ)]
2. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Аверьянова Ю.В., Алхасов А.Б., Ашманов К.Ю. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М 2017; 535. [Bel'mer S.V., Razumovskij A.Yu., Havkin A.I., Aver'janova Yu.V., Alhasov A.B., Ashmanov K.Yu. et al. Diseases of the stomach and duodenum. Moscow 2017; 535. (in Russ)]
3. Печкуров Д.В., Шербаков П.Л., Каганова Т.И., Плохова В.А., Королева Т.В. Диагностика хронического гастрита у детей: какой метод ближе к «золотому стандарту»? Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2004; 83(6): 4–8. [Pechkurov D.V., Shherbakov P.L., Kaganova T.I., Plokhova V.A., Koroleva T.V. Diagnosis of chronic gastritis in children: which method is closer to the «Golden Standard»? Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2004; 83(6): 4–8. (in Russ)]
4. Каган Ю.М., Мизерницкий Ю.Л., Хавкин А.И. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение

- бронхиальной астмы у детей. Аллергология 2006; 1: 29–32. [Kagan Yu.M., Mizernitsky Yu.L., Havkin A.I. Influence of gastroesophageal reflux disease on the course of bronchial asthma in children. Allergologija 2006; 1: 29–32. (in Russ)]
5. Кириллов С.М., Кириллов М.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: сравнительный анализ. Пульмонология 2010; 5: 85–97. [Kirillov S.M., Kirillov M.M. Pathology of the digestive system in patients with bronchial asthma: a comparative analysis. Pul'monologija 2010; 5: 85–97. (in Russ)]
  6. Шматок М.И. Интегральная оценка развития риска патологии гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. Информатика и системы управления 2008; 2(16): 184–185. [Shmatok M.I. Integral assessment of the risk of gastroduodenal pathology in patients with bronchial asthma. Informatika i sistemy upravlenija 2008; 2(16): 184–185. (in Russ)]
  7. Лямина С.В., Маев И.В., Юренев Г.Л., Малышев И.Ю. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд клинициста и патофизиолога. Тер архив 2011; 83(6): 73–80. [Ljamina S.V., Maev I.V., Yurenev G.L., Malyshev I.Yu. Bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: a view of the clinician and pathophysiological. Ter arhiv 2011; 83(6): 73–80. (in Russ)]
  8. Домбровский С.В., Почивалов А.В., Кондусова Ю.В. Диагностика и частота хеликобактерного гастрита у детей с бронхиальной астмой. Системный анализ и управление в биомедицинских системах 2009; 8(2): 406–409. [Dombrovskij S.V., Pochivalov A.V., Kondusova Yu.V. Diagnosis and frequency of Helicobacter pylori in children with bronchial asthma. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah 2009; 8(2): 406–409. (in Russ)]
  9. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М: «Практика» 2011; 149–168. [Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma. In: Chronic diseases of lungs at children. N.N.Rozinova, Yu.L. Mizernitsky (eds). Moscow: «Praktika» 2011; 149–168. (in Russ)]
  10. Чучалин А.Г., Баранов А.А., Балаболкин И.И., Абелевич М.М., Астафьева Н.Г., Ашерова И.К. и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М 2012; 180. [Chuchalin A.G., Baranov A.A., Balabolkin I.I., Abelevich M.M., Astaf'eva N.G., Asherova I.K. et al. The national program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention». Moscow 2012; 180. (in Russ)]
  11. Печкуров Д.В. Эпидемиология гастроэнтерологических заболеваний у детей: достоверность ретроспективного анализа. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2004; 83(2): 22–23. [Pechkurov D.V. Epidemiology of gastroenterological diseases in children: reliability of retrospective analysis. Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2004; 83(2): 22–23. (in Russ)]
  12. Тяжеева А.А., Печкуров Д.В., Вернер В.В. Эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки желудка у детей с синдромом диспепсии, ассоциированным с *H.pylori*. Вопросы детской диетологии 2016; 14(2): 82–83. [Tjazheva A.A., Pechkurov D.V., Verner V.V. Endoscopic and morphological features of the gastric mucosa in children with dyspepsia syndrome associated with *H. pylori*. Voprosy detskoj dietologii 2016; 14(2): 82–83. (in Russ)]
  13. Сосюра В.Х., Шершевская А.Я. Helicobacter pylori и бронхиальная астма у детей. Рос мед журн 2012; 4: 28–29. [Sosjura V.H., Shershevskaja A.Ja. Helicobacter pylori and bronchial asthma in children Ros med zhurn 2012; 4: 28–29. (in Russ)]
  14. Oertli M., Müller A. Helicobacter pylori targets dendritic cells to induce immunotolerance, promote persistence and confer protection against allergic asthma. Gut Microbes 2012; 3: 566–571. DOI: 10.4161/gmic.21750
  15. Arnold I.C., Dehzad N., Reuter S., Martin H., Becher B., Taube C., Müller A. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. J Clin Invest 2011; 121: 3088–3093. DOI: 10.1172/JCI45041
  16. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В., Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Гурова М.М. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(1): 1–22. [Privorotskij V.F., Luppova N.E., Bel'mer S.V., Apenchenko Yu.S., Basalaeva N.V., Gurova M.M. et al. Working protocol of diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 59(1): 1–22. (in Russ)]
  17. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. Практич пульмонолог 2014; 1: 57–64. [Arhipov V.V. Clinical pharmacology of inhaled glucocorticosteroids. Praktich pul'monol 2014; 1: 57–64. (in Russ)]
  18. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения Архив патологии 2009; 71(4): 11–17. [Aruin L.I., Kononov A.V., Mozgovoj S.I. International classification of chronic gastritis: what to take and what is in doubt. Arhiv patologii 2009; 71(4): 11–17. (in Russ)]

Поступила 21.11.17

Received on 2017.11.21

**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.

## Альвеолярный геморрагический синдром у детей

А.Е. Богорад, Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий, Н.С. Лев, М.В. Костюченко, С.Э. Дьякова, Л.В. Соколова, П.П. Захаров, И.Е. Зорина, П.А. Шатоха

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

## Alveolar hemorrhagic syndrome in children

A.T. Bogorad, N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitsky, N.S. Lev, M.V. Kostyuchenko, S.E. Dyakova, L.V. Sokolova, P.P. Zakharov, I.E. Zorina, P.A. Shatokha

Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Рассматриваются этиологические факторы, клинические проявления и диагностические признаки редкого в педиатрической клинической практике альвеолярного геморрагического синдрома на примере группы больных с орфанной патологией легких, наблюдавшихся в клинике пульмонологии института. Преобладающее число пациентов представлено детьми с редким заболеванием — идиопатическим гемосидерозом легких, в связи с чем обсуждаются клинические проявления альвеолярного геморрагического синдрома при этой патологии. Приведен алгоритм диагностических мероприятий и результаты длительных наблюдений (включая исходы заболевания) за детьми, получающими различные варианты иммуносупрессивной терапии.

**Ключевые слова:** дети, кровохарканье, альвеолярный геморрагический синдром, идиопатический гемосидероз легких, иммуносупрессивная терапия.

**Для цитирования:** Богорад А.Е., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С., Костюченко М.В., Дьякова С.Э., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Шатоха П.А. Альвеолярный геморрагический синдром у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 57–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-57-65

The article considers the etiological factors, clinical manifestations and diagnostic signs of the alveolar hemorrhagic syndrome, which is rare in the pediatric clinical practice, using the example of the group of the patients with orphan lung pathological condition observed in the Pulmonology Clinic of the Institute. The prevailing number of the patients consists of the children with the rare disease; that is the idiopathic pulmonary hemosiderosis. That is why the clinical manifestations of the alveolar hemorrhagic syndrome in the presence of this pathological condition are discussed, the algorithm of the diagnostic measures and the long-term observation results (including the disease outcomes) for the children received the different variants of the immunosuppressive therapy are presented.

**Key words:** children, hemoptysis, alveolar hemorrhagic syndrome, idiopathic pulmonary hemosiderosis, immunosuppressive therapy.

**For citation:** Bogorad A.T., Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L., Lev N.S., Kostyuchenko M.V., Dyakova S.E., Sokolova L.V., Zakharov P.P., Zorina I.E., Shatokha P.A. Alveolar hemorrhagic syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(1): 57–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-57-65

**А**львеолярный геморрагический синдром — редкий, жизнеугрожающий клинический синдром, характеризующийся накоплением крови во внутриальвеолярном пространстве вследствие диффузного повреждения структур легочной микроциркуляции (легочные артериолы, вены, альвеолярные капилляры). В литературе для обозначения этого синдрома используются синонимы: диффузное

альвеолярное кровоизлияние, диффузное внутриальвеолярное кровотечение, внутрилегочное кровоизлияние.

Патофизиологические нарушения при легочных кровотечениях определяются уровнем сосудистого повреждения. В норме кровоснабжение респираторного тракта обеспечивается двумя системами — бронхиальным и легочным кровообращением.

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Богорад Анна Евсеевна — к.м.н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Розина Надежда Николаевна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Лев Наталия Сергеевна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. отделением пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Захаров Петр Петрович — к.м.н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Шатоха Полина Александровна — научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Бронхиальное кровообращение, охватывающее дыхательные пути до уровня респираторных бронхиол, характеризуется высоким давлением и малым объемом (около 1% объема сердечного выброса). Так как объем трахеобронхиального дерева не превышает 150 мл, то даже небольшой объем крови создает обструкцию дыхательных путей и способен вызвать асфиксию; в таких ситуациях анемия, как правило, не развивается.

В противоположность этому легочный кровоток на протяжении от правого желудочка до легочных ацинусов характеризуется низким давлением и высокой емкостью. Низкое давление в легочной системе кровообращения вызывает выделение малого объема крови и не всегда сопровождается кровохарканьем. Длительная кровопотеря малых объемов приводит к развитию анемии и нарушениям газообмена. [1]

Морфологические изменения при альвеолярном геморрагическом синдроме могут носить как общий, так и специфический характер. М. Park предлагает выделять три гистопатологических паттерна при диффузном альвеолярном кровоизлиянии у детей: альвеолярный геморрагический синдром, ассоциированный с васкулитом или капилляритом, — наиболее частый, характерный для системных заболеваний и васкулитов; альвеолярный геморрагический синдром, не сопровождающийся воспалением или васкулитом, характерный, в частности, для идиопатического гемосидероза легких; альвеолярный геморрагический синдром, ассоциированный с другими процессами или состояниями, сопровождающийся прямым выходом эритроцитов в ткань легкого без признаков васкулита, свойственный токсическим или лекарственным повреждениям [2].

Так, при синдроме Гудпасчера в альвеолярных макрофагах обнаруживают гемосидерин, наблюдается утолщение стенок альвеол и пролиферация альвеолоцитов II; в стенках альвеол выявляют иммунные комплексы, содержащие IgG и комплемент. При гранулематозе Вегенера имеют место признаки некротизирующего васкулита в сочетании с гранулематозным воспалением [3]. При идиопатическом легочном гемосидерозе обнаруживаются очаги легочного интерстициального фиброза на различных стадиях, кровоизлияния в альвеолы, выраженный гемосидероз (зерна гемосидерина в альвеолярных стенках и во внутриальвеолярных макрофагах), гиперплазия и слущивание альвеолярных эпителиоцитов, выраженная очаговая дилатация капилляров в стенках альвеол [4] (рис. 1).

Общепринятой классификации альвеолярного геморрагического синдрома не существует — традиционно выделяют первичный и вторичный синдромы [3], иммунный и неиммунный варианты; иммунную основу удается выявить в 19–42% случаев [5–8]. В основу классификации легочных кровоизлияний у детей, предложенной А. Mandal A и P. Sahi, положен этиологический фактор [9].

Причиной развития альвеолярного геморрагического синдрома могут быть различные заболевания как собственно легочные, так и системные (табл. 1). У детей наиболее частыми причинами этого синдрома являются:

- идиопатический гемосидероз легких;
- васкулиты и системные заболевания;
- целиакия;
- коагулопатии;
- трансплантационные осложнения;
- кардиоваскулярная патология.

Важно подчеркнуть, что все указанные болезни сопровождаются диффузным внутриальвеолярным кровотечением. В отличие от этого при ряде заболеваний возникают локализованные легочные кровоизлияния, которые морфологически выглядят как очаговый альвеолярный геморрагический синдром. В детском возрасте причиной последних могут быть:

- воспалительные заболевания бронхов (бронхоэктазы, особенно при наследственных заболеваниях — первичной цилиарной дискинезии, муковисцидозе);
- воспалительные заболевания легких (абсцесс легкого, пневмония, туберкулез);
- пороки развития легочных сосудов, легких и бронхов (легочная секвестрация, бронхогенные кисты и др.);
- инородные тела.

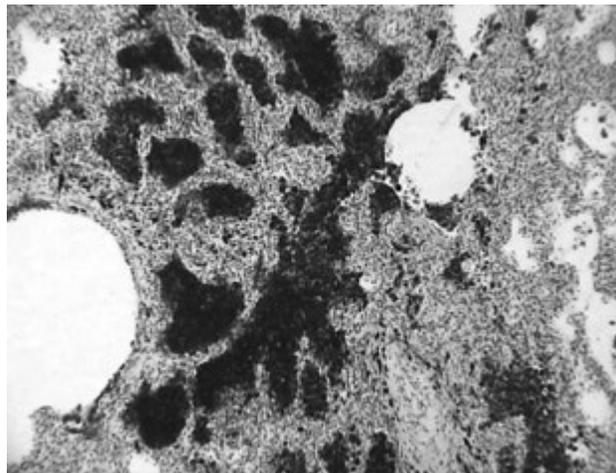


Рис. 1. Микроскопия участка легкого ребенка с идиопатическим гемосидерозом.

В расширенном интерстиции на фоне фиброза определяются скопления макрофагов, заполненных гемосидерином. Препарат из коллекции кафедры патологической анатомии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета. Окраска гематоксилином и эозином. x 100.

Fig. 1. Microscopy of the area of the lung of a child with idiopathic pulmonary hemosiderosis. In the extended interstitium on a background fibrosis the accumulations of macrophages filled of hemosiderine are determined. Preparation from the collection of department of pathoanatomy of pediatric faculty of the Russian state medical university. Hematoxylin and eosin stain. x 100.

Альвеолярный геморрагический синдром может возникать в любом возрасте; частота зависит от этиологического фактора — заболевания, которое проявляется альвеолярным кровотечением. В детском возрасте развитие альвеолярного геморрагического синдрома наблюдается, как правило, при редких (орфанных) болезнях [10]. Так, распространенность идиопатического гемосидероза легких, одной из основных причин развития альвеолярного геморрагического синдрома у детей, по данным разных авторов, находится в диапазоне от 0,24 до 1,23 на 1 000 000 населения; отмечают преобладание среди больных пациентов женского пола [11]; распространенность синдрома Гудпасчера составляет 0,5–1:1 000 000 [9]; кривая возрастного распределения болезни имеет бимодальный характер с пиками на уровне 18–30 и 50–65 лет.

Альвеолярный геморрагический синдром характеризуется триадой признаков: кровохарканье, двусторонние инфильтраты в легких и анемия. Даже при наличии двух из перечисленных признаков следует заподозрить диффузное легочное кровоизлияние.

### Характеристика детей и методы исследования

В клинике пульмонологии нашего института мы наблюдали проявления альвеолярного геморрагического синдрома у 17 детей: у 15 (7 мальчиков и 8 девочек) имел место идиопатический гемосидероз легких, у 1 пациента — синдром Гудпасчера, 1 ребенок страдал микроскопическим полиангиитом. Возраст начала заболевания пациентов с идиопатическим гемосидерозом легких варьировал в широком диапазоне: минимальный составил 1,5 г., максимальный — 13 лет; у большинства детей начальные проявления

Таблица 1. Причины альвеолярного геморрагического синдрома (адаптировано из Lazor R. [1])

Table 1. Aetiology of alveolar haemorrhage syndrome (adapted from Lazor R. [1])

Группы заболеваний	Частые причины	Редкие причины
Системные васкулиты	Гранулематоз Вегенера Микроскопический полиангиит	Пурпура Шенлейн–Геноха Синдром Черджа–Стросс Синдром Бехчета Криоглобулинемия, ассоциированная с гепатитом С. Изолированный легочный капиллярит, узелковый периартериит, болезнь Такаясу
Системные болезни соединительной ткани	Системная красная волчанка	Ревматоидный артрит, системный склероз, смешанная болезнь соединительной ткани, идиопатические воспалительные миопатии
Другие иммунные заболевания	Синдром Гудпасчера	Иммунокомплексный гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром, IgA-нефропатия, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, непереносимость белка коровьего молока
Инфекционные болезни	Лептоспироз	Инвазивный аспергиллез, системный кандидоз, легионеллез, инфекции, вызванные <i>Staphylococcus mycoplasma</i> , <i>Cytomegalovirus</i> , <i>Herpes simplex</i> , ВИЧ, грипп H1N1, малярия, глистные инвазии
Лекарственные поражения легких		Амиодарон, азатиоприн, карбамазепин, Д-пенициламин, циклоспорин, метотрексат, нитрофурантоин, хинидин, сиролимус, ритуксимаб, сунитиниб и др.
Токсические поражения легких	Кокаин	Изоцианаты, тримеллитовый ангидрид, углеводородные производные
Внутрисосудистые метастазы		Ангиосаркома, саркома Капоши, хориокарцинома, множественная миелома и др.
Трансплантационные осложнения	Трансплантация костного мозга	Трансплантация органов
Нарушения гемостаза		ДВС-синдром, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром, гемофилия, антикоагулянты
Сосудистые заболевания легких		Идиопатическая (первичная) и тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная веноокклюзивная болезнь, легочный капиллярный гемангиоматоз
Болезни сердца		Митральный стеноз, левожелудочковая недостаточность, миксома левого желудочка
Иные		Острый респираторный дистресс синдром, идиопатический гемосидероз легких, амилоидоз, лимфангиолейомиоматоз, саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, жировая эмболия

заболевания приходились на 3–4-й год жизни; 9 из 11 пациентов заболели в возрасте до 7 лет. У больного с синдромом Гудпасчера заболевание дебютировало в 16-летнем возрасте, у пациентки с микроскопическим полиангиитом — в 8-летнем.

### Результаты и обсуждение

Характер течения заболевания до установления диагноза у наблюдавшихся детей различался: у большинства больных заболевание протекало с рецидивами альвеолярного геморрагического синдрома, чередующимися с периодами ремиссии, когда клинические симптомы болезни отсутствовали. У 2 пациентов наблюдалось хронически прогрессирующее течение.

У всех 17 больных отмечались острые или подострые признаки альвеолярного геморрагического синдрома. Поводом для обращения за медицинской помощью у всех пациентов были тяжелые проявления альвеолярного геморрагического синдрома, требовавшие проведения интенсивной терапии, респираторной поддержки. Вместе с тем при ретроспективной оценке симптомов было отмечено, что тяжелым проявлениям у 15 детей предшествовали в течение длительного времени (от 2 нед до 4 мес; у 1 ребенка — в течение 1,5 года) такие симптомы, как быстрая утомляемость, одышка, кашель, кровохарканье, гематурия (у 1 ребенка). Недооценка указанной симптоматики в большинстве случаев явилась следствием недостаточной осведомленности медицинских работников о возможности развития альвеолярного геморрагического синдрома, в 1 случае — в связи с отсутствием адекватной оценки состояния ребенка родителями и, как следствие, их длительным необращением за медицинской помощью.

Таким образом, проявления острого альвеолярного геморрагического синдрома крайне тяжелые: требуется остановка кровотечения, коррекция нарушений газообмена. При подостром синдроме отмечаются одышка, кашель, кровохарканье различной степени, анемия в сочетании с внелегочными проявлениями, характерными для основного заболевания.

Частота и объем кровохарканья могут различаться. У детей нередко трудности возникают на этапе оценки самого симптома кровохарканья: иногда примесь крови появляется в рвотных массах, особенно это касается пациентов раннего возраста, и в этом случае необходимо уточнить источник кровопотери [10–12]. Среди наблюдавшихся нами 11 пациентов с идиопатическим гемосидерозом легких у 2 отмечалась «кровоавая рвота».

У всех детей наряду с кровохарканьем отмечались жалобы на слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель, одышка при нагрузке, боли в груди (у 2 детей), потеря массы (у 10 детей).

Анемия при диффузном альвеолярном кровоизлиянии — гипохромная желездефицитная, с анизопокилоцитозом, в отличие от нормохромной,

нормоцитарной при бронхиальной кровопотере. У наблюдавшихся нами больных в периоде обострения заболевания показатель гемоглобина снижался до 35–40 г/л.

В ситуациях, когда клинические симптомы и анамнестические данные позволяют заподозрить альвеолярный геморрагический синдром, необходимо:

- оценить объем кровопотери (в случае тяжелого альвеолярного геморрагического синдрома требуется помещение больного в отделение реанимации и/или интенсивной терапии; после стабилизации основных функций или при нетяжелом течении синдрома переходят к его этиологической диагностике);
- установить этиологический фактор;
- определить характер и объем необходимой терапии.

У наблюдавшихся нами больных диагностика включала рутинные клинические и биохимические исследования крови, мочи, коагулограмму, серологические тесты для выявления васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани, тесты на целиакию; определение уровня общего иммуноглобулина Е (может быть высоким при синдроме Черджа–Стросс, аспергиллезе, аллергии к белку коровьего молока), эхокардиографию (исключение пороков сердца). Важное значение имел подробно собранный анамнез, позволяющий установить взаимосвязь альвеолярного геморрагического синдрома с внешнесредовыми воздействиями, инфекциями, имеющимися заболеваниями легких [13].

Патогномоничным признаком легочного кровотечения считают обнаружение сидерофагов (макрофагов, содержащих гемосидерин) в ткани легкого (при исследовании биопсийного материала), мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, желудочном аспирате (рис. 2). Гемосидерин появляется в альвеолярных макрофагах через 48–72 ч от момента кровоизлияния и сохраняется в легких до 4–8 нед [14]. У детей обнаружение более >35% сидерофагов является высокоспецифичным подтверждением диагноза альвеолярного геморрагического синдрома [10, 13, 15].

Особое значение имеют результаты рентгенологического исследования. Рентгенологическая картина может быть достаточно разнообразной и зависит от стадии и характера основного заболевания, тяжести альвеолярного геморрагического синдрома. Так, при обострении идиопатического гемосидероза легких в ранние сроки (до 5–6 дней) на рентгенограммах грудной клетки выявляются признаки слабоинтенсивной, гомогенной инфильтрации с преимущественной локализацией в прикорневых, верхних и нижних отделах легких, корни при этом остаются интактными, визуально это напоминает крылья бабочки (рис. 3, А, Б). В динамике процесса появляется характерная пятнистая инфильтрация, покрывающая все поле легкого, или тени в виде инфильтратов, поражающих сегмент или долю легкого.

Эти изменения рассасываются через 10–14 дней (рис. 3, В). В позднем периоде формируется фиброз: легочная прозрачность снижается, легочной рисунок изменяется по ячеисто-петлистому типу с обеих сторон, появляются четко очерченные мелкоочаговые тени в верхних и преимущественно нижних отделах. Эти изменения носят стойкий характер и не имеют обратного развития [16]. Компьютерная томография с высоким разрешением позволяет, наряду с более четким выявлением мелкоочаговых теней, получить дополнительную информацию о состоянии паренхимы легкого, а также судить о структуре бронхиального дерева, что важно при проведении дифференциального диагноза (рис. 4).

Функциональное исследование легких нецелесообразно проводить в остром периоде альвеолярного геморрагического синдрома из-за выраженной одышки и общей тяжести состояния; при подостром и хроническом вариантах выявляются преимущественно рестриктивные нарушения и гипоксемия. Ранее в ряде работ отмечали повышение диффузионной способности легких по монооксиду углерода, что связывали с повышенным поглощением его находящимися в ткани легкого эритроцитами. Однако этот факт не нашел своего дальнейшего подтверждения и на настоящий момент полагают, что данный тест не имеет диагностической значимости и нет необходимости в его проведении при остром альвеолярном геморрагическом синдроме [1].

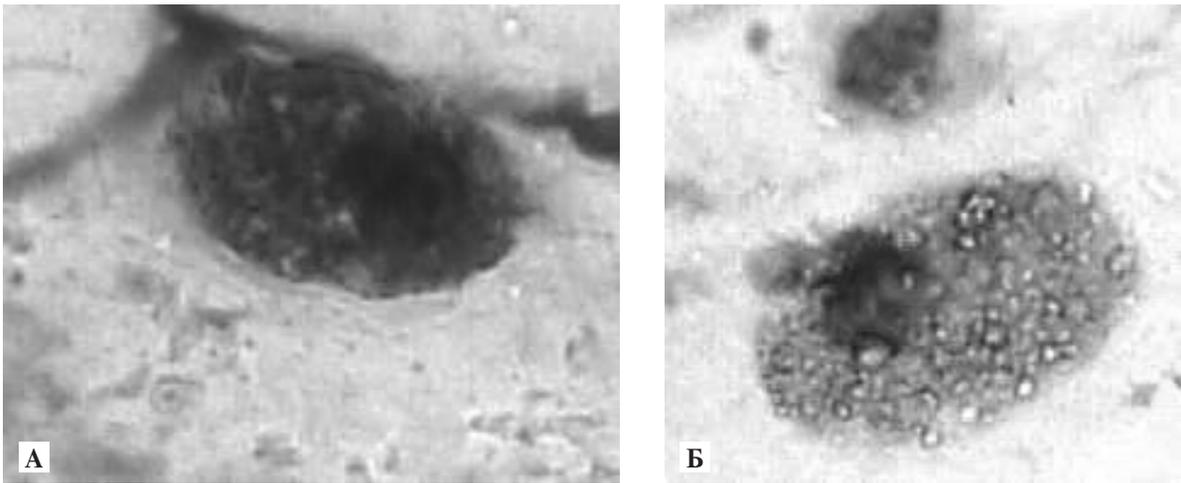


Рис. 2. Макрофаг в бронхиальном смыве.

А – цитоплазма заполнена «старыми» включениями гемосидерина; Б – в цитоплазме видны «свежие» включения гемосидерина. Нативный препарат с дополнительной окраской по Романовскому. x 900.

Fig. 2. On the left (A). The macrophage in the bronchial lavage fluid. A cytoplasm is filled by the «old» particles of hemosiderin. Native preparation with the additional colouring on Romanovsky (Wright's stain). x 900. On the right (B). The macrophage in the bronchial lavage fluid of a child. The «fresh» particles of hemosiderin is visible in a cytoplasm. Native preparation with the additional colouring on Romanovsky (Wright's stain). x 900.

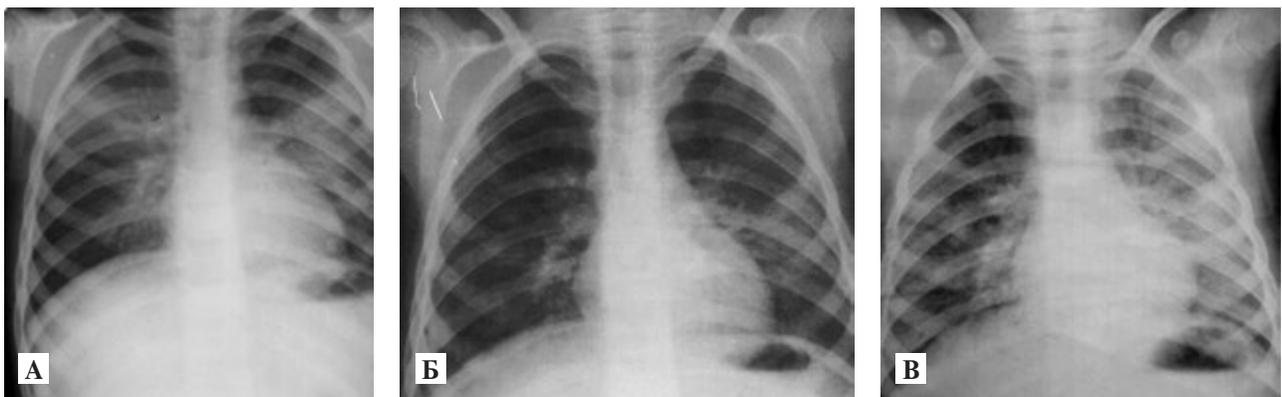


Рис. 3. Идиопатический гемосидероз легких. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции.

А – снижение пневматизации с обеих сторон в виде «крыльев бабочки»;

Б – диффузное снижение пневматизации с обеих сторон за счет слабоинтенсивных мелкоочаговых теней;

В – массивные очагово-инфильтративные тени, сливающиеся между собой в левом легком.

Fig. 3. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. The chest X-ray.

A. Lowering of the pneumatization of the lung as «wings of butterfly».

Б. Diffuse bylateral lowering of the pneumatization of the lung, due to low intense small size opacities.

В. Massive meeting opacities in the left lung.

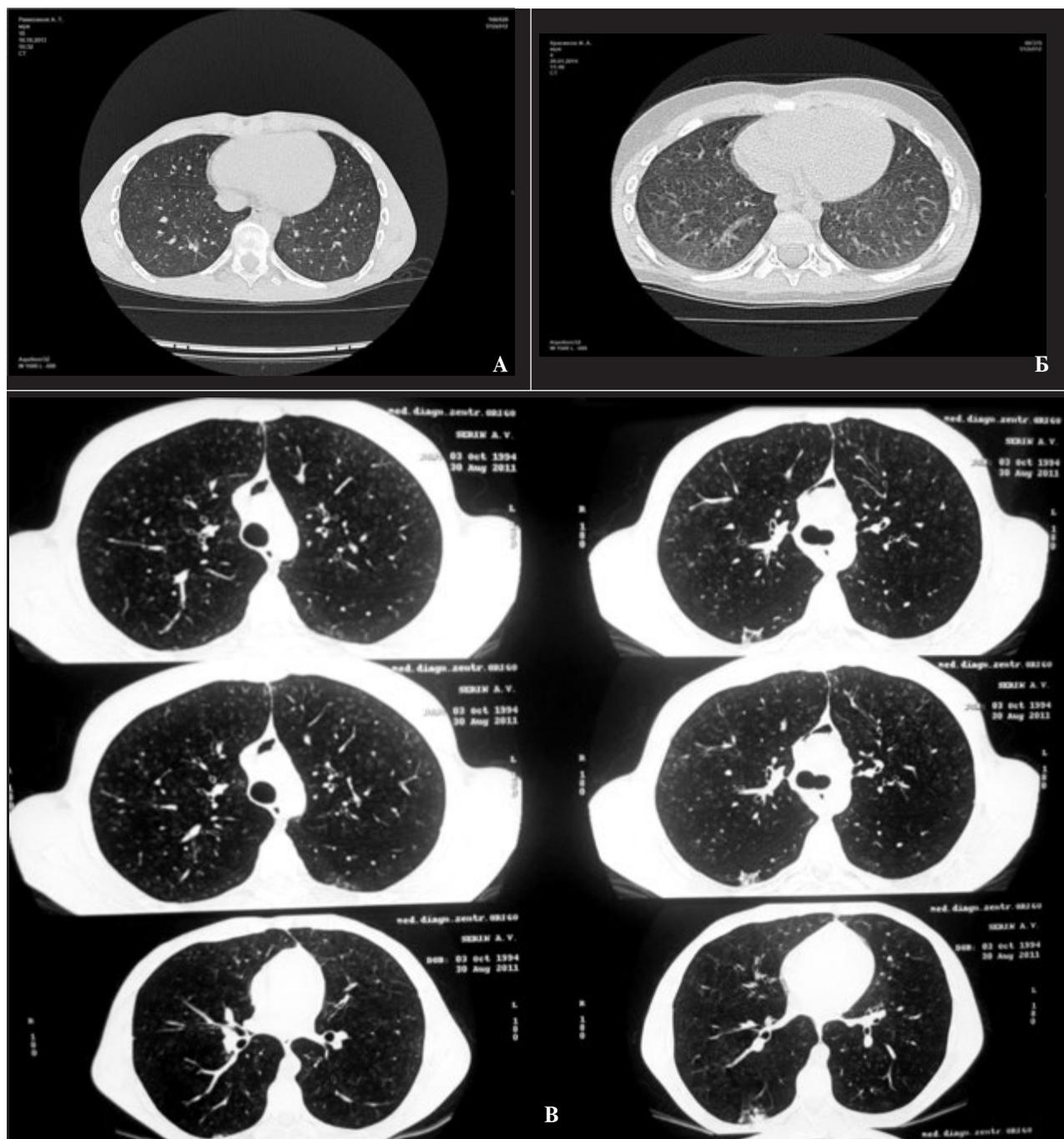


Рис. 4. Изменения на мультиспиральной компьютерной томограмме легких.

А – Идиопатический гемосидероз легких. Множественные, диффузно расположенные мелкие неотчетливые перибронховаскулярные нодозные уплотнения средней плотности;

Б – Идиопатический гемосидероз легких. Снижение пневматизации легочных сегментов из-за выраженной отечности интерстиция;

В – Синдром Гудпасчера. Множественные внутридольковые очаги по типу матового стекла с нечеткими контурами с обеих сторон.

Fig. 4. С T-scans

A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Multiples diffuse small size nodes of a middle density. meopacities with unclear border.

Б. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Diffuse byilateral lowering of the pneumatisation of the lung, due to the interstitial oedema.

В. Goodpasture syndrome. Multiples byilateral «ground glace» opacities with unclear border.

Бронхоскопия с исследованием бронхоальвеолярного лаважа требуется для подтверждения наличия альвеолярного кровоизлияния/кровотечения, обнаружения его источника, установления причины. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа макроскопически имеет геморрагический характер, содержит большое количество сидерофагов [6, 17].

Биопсия легкого применяется в тех случаях, когда выше перечисленные методы не позволяют установить точный диагноз заболевания (рис. 5). Легочная биопсия может проводиться открытым способом, с использованием видеоторакоскопии (VATS) трансбронхиально или трансторакально (два первых способа позволяют с наибольшей вероятностью получить образцы, пригодные для морфологической диагностики).

Ведение пациентов основано на оценке причины развития альвеолярного геморрагического синдрома и его тяжести. Лечение детей строится исходя из двух основных факторов — причины и тяжести кровотечения. Цели терапии — предотвращение глубоких нарушений газообмена, остановка кровотечения, воздействие на причинные факторы заболевания. Тяжелые формы альвеолярного геморрагического синдрома требуют интенсивной терапии и респираторной поддержки, коррекции нарушений свертывающей системы (при их наличии).

Характер терапии определяется причиной альвеолярного геморрагического синдрома. Уже на первом этапе диагностики возможно определить природу синдрома — иммунную или неиммунную, что имеет значение для стартовой терапии. При неиммунных вариантах синдрома необходимо проведение фармакотерапии, направленной на ликвидацию причинного фактора (сердечная недостаточность, инфекция, нарушения коагуляции и др.).

В ретроспективном исследовании С. Picard и соавт. продемонстрировано, что предикторами иммунной природы альвеолярного геморрагического синдрома

у иммунологически состоятельных больных являются: время от первых симптомов болезни до появления альвеолярного геморрагического синдрома — 11 сут и более, утомляемость и/или потеря массы тела более 5% в течение 1 мес, артралгии/артриты; протеинурия более 1 г/л [18].

При альвеолярном геморрагическом синдроме иммунной природы лечение базируется на использовании глюкокортикостероидов и/или иммунодепрессантов; в ряде случаев (например, при синдроме Гудпасчера) — в сочетании с проведением эфферентной терапии (плазмаферез). Общие принципы проведения иммуносупрессивной терапии включают инициальный курс не менее 3–6 мес, длительную поддерживающую терапию (1–2 года), постепенное снижение дозы и, если возможно, отмену препарата. Конкретные схемы лечения определяются этиологией основного заболевания.

Наш опыт применения иммуносупрессивной терапии у пациентов с идиопатическим гемосидерозом легких (табл. 2) включал использование преднизолона и циклофосфида или их сочетанное применение; у 1 ребенка кратковременно (в течение 2 мес) применяли азатиоприн. Доза преднизолона составляла 1–2 мг/кг в сутки, длительность стартового курса — от 2 до 4 мес, далее, в случае достижения клинико-рентгенологической стабилизации процесса, начинали постепенное снижение дозы препарата. При недостаточном эффекте от монотерапии дополнительно к лечению подключали циклофосфамид 2 мг/кг в сутки в виде внутривенных инфузий через день в течение 2 нед под контролем показателей клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи; при получении эффекта продолжали терапию с переходом на пероральную форму препарата (эндоксан).

Прогноз при идиопатическом гемосидерозе легких у детей сложный: у 2 из 11 наблюдавшихся детей отмечено развитие тяжелого альвеолярного геморрагическо-

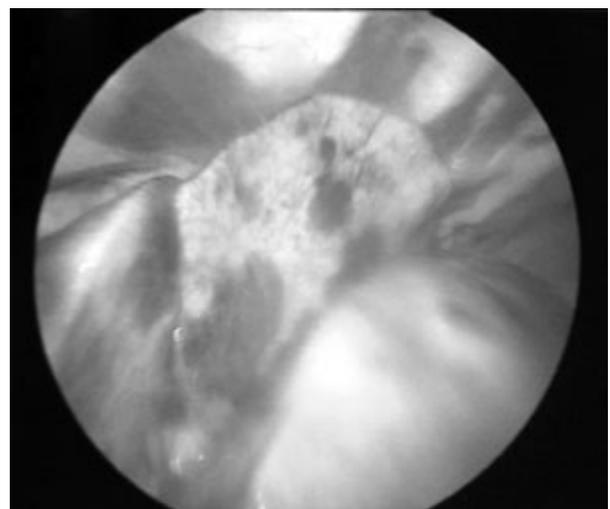


Рис. 5. Идиопатический гемосидероз легких. Фрагменты видеоторакоскопического исследования (пояснения в тексте).  
 Fig. 5. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Fragment of the videothoracoscopic image (explanations are in text).

Таблица 2. Характер и длительность иммуносупрессивной (ИС) терапии и исходы у наблюдавшихся пациентов с идиопатическим гемосидерозом легких

Table 2. Options and duration of the immunosuppressive therapy and outcomes of the patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis

№	Пол	Возраст к началу заболевания	Возраст установления диагноза	Характер ИС терапии	Длительность ИС терапии	Длительность наблюдения	Исход
1	Ж	2 года 9 мес	3 года 6 мес	П(+)	4 года +	6,5 года	Ремиссия 3,5 года П (-) 2,5 года
2	Ж	1,5 года	3 года	П(+)	14 лет + –	15 лет	Ремиссия 2 года П (-) 1 год
3	Ж	12 лет 2 мес	12 лет 4 мес	П(+), Ц(+), А(+)	2 года +	13 лет	Ремиссия 10 лет П(-), Ц(-), А(-)
4	Ж	9 лет 4 мес	9 лет 6 мес	П(+), Ц(+)	3 года +		Ремиссия 3 года П(-), Ц(-) 2 года
5	Ж	7 лет	8 лет	П(+), Ц(+)	10 лет + –	10 лет	Ex let
6	Ж	3,5 года	4,5 года	П(+), Ц(+)	6 мес +	6 мес	Ex let
7	М	2,5 года	4 года	П(+)	6 лет +-	6 лет	Ремиссия 1 год П(+)
8	М	5 лет 2 мес	5 лет 7 мес	П(+)	3 года +	3 года	Ремиссия 1 год П(+)
9	М	3,5 года	3 года 7 мес	П(+), Ц(+)	3 года 10 мес +	3 года 10 мес	Ремиссия 1 год П(+)
10	М	12,5 лет	13 лет	П(+), Ц(+)	4,5 года +	8 лет	Ремиссия 4 год П(-), Ц(-) 3,5 года
11	М	7,5 лет	8 лет 8 мес	П(+)	1 год 9 мес +	1 год 9 мес	П(+)

Примечание. П – преднизолон; Ц – циклофосфамид; А – азатиоприн. + приверженность терапии; + – недостаточная приверженность терапии.

го синдрома, приведшего к летальным исходам. У большинства детей при наличии приверженности лечению удается добиться стабилизации состояния и последующей полной отмены иммуносупрессивных препаратов. В целом исходы альвеолярного геморрагического синдрома зависят от особенностей течения и характера основного заболевания [19].

### Заключение

Таким образом, альвеолярный геморрагический синдром охватывает широкий спектр разнообразных причин, характеризуется различной тяжестью, вплоть до развития жизнеугрожающих состояний.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Lazor R. Alveolar haemorrhage syndromes. In: Orphan Lung Diseases. J.F. Cordier (ed.). ERS Monographs, 2011; 15–31.
- Park M.S. Diffuse alveolar hemorrhage. Tuberc Respir Dis 2013; 74: 151–162. DOI: 10.4046
- Самсонова М.В., Черняев А.Л. Атмосфера. Альвеолярный геморрагический синдром и кровотечения в легких. Пульмонология и аллергология 2013; 3: 66–69. [Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Alveolar hemorrhage syndrome and pulmonary hemorrhage. Pulmonologiya i Allergologiya 2013; 3: 66–69. (in Russ)]
- Пальцев М.А., Анчиков Н.М. Патологическая анатомия. М: Медицина 2001; 464–465. [Palcev M.A., Anichkov N.M. Pathological anatomy. Moscow: Meditsina 2001; 464–465. (in Russ)]
- Picard C., Parrot A., Mayaud C., Cadranel J. Hemorragies intra-alveolaires de l'adulte d'origine immunitaire [Immune-

- mediated intra-alveolar haemorrhage in the adult]. *Rev Mal Respir* 2006; 23(Suppl. 1): 3S61–3S73.
6. Jin S.M., Yim J.J., Yoo C.G., Kim Y.W., Han S.K., Shim Y.S., Lee S.M. Aetiologies and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage presenting as acute respiratory failure of uncertain cause. *Respirology* 2009; 14: 290–294. DOI: 10.1111
  7. Picard C., Parrot A., Mayaud C., Cadranet J. Hemorragies alveolaires en dehors des situations d'immunodepression: prise en charge diagnostique et therapeutique [Diffuse alveolar haemorrhage in the immunocompetent host: diagnostic and therapeutic management]. *Presse Med* 2009; 38: 1343–1352. DOI: 10.1016
  8. Cottin V. Hemorragies alveolaires [Alveolar haemorrhages: observation]. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 5S28–5S38.
  9. Mandal A., Sahi P.K. Pulmonary hemorrhage in children. *Pulmonary and Critical Care Medicine* 2016; 1(4): 1–6. DOI:10.15761
  10. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2015; 240. [Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. Orphan pulmonary diseases in children. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2015; 240. (in Russ)]
  11. Ohga S., Takahashi K., Mizazaki S., Kato H., Ueda K. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. *European Journal of Pediatrics* 1995; 154(12): 994–995.
  12. Simon D.R., Aronoff S.C., Del Vecchio M.T. Etiologies of hemoptysis in children: A systematic review of 171 patients. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(2): 255–259. DOI: 10.1002
  13. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред). Хронические заболевания легких у детей. М: «Практика» 2011; 224. [Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. (eds). Chronic pulmonary diseases in children. Moscow: Praktika 2011; 224. (in Russ)]
  14. Kahn F.W., Jones J.M., England D.M. Diagnosis of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 155–160.
  15. Salih Z.N., Akhter A., Akhter J. Specificity and sensitivity of hemosiderin-laden macrophages in routine bronchoalveolar lavage in children. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1684–1686.
  16. Костюченко М.В. Атлас рентгенодиагностики острых и хронических неспецифических заболеваний легких у детей. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2014; 56–57. [Kostyuchenko M.V. Atlas of X-ray diagnosis of acute and chronic pulmonary diseases in children. Yu.L. Mizernitsky (ed.). Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2014; 56–57. (in Russ)]
  17. Rabe C., Appenrodt B., Hoff C., Ewig S., Klehr H.U., Sauerbruch T. et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care* 2010; 25: 230–235. DOI: 10.1016
  18. Picard C., Cadranet J., Porcher R., Prigent H., Levy P., Fartoukh M. et al. Alveolar haemorrhage in the immunocompetent host: a scale for early diagnosis of an immune cause. *Respiration* 2010; 80: 313–320. DOI: 10.1159
  19. Kiper N., Göçmen A., Özçelik U., Dilber T., Anadol D. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979–1994): Prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatric Pulmonology* 1999; 27(3): 180–184.

Поступила 20.11.17

Received on 2017.11.17

**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.

## Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга

В.Л. Грицинская, И.Л. Никитина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Somatometric physical development indicators of school children in Saint-Petersburg city

V.L. Gritsinskaya, I.L. Nikitina

V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia, Saint-Petersburg, Russia

Показатели физического развития в разрезе социально-гигиенических исследований являются важными параметрами здоровья детского населения и индикаторами социального благополучия общества. С целью определить современные тренды физического развития детей методом случайной выборки в различных районах г. Санкт-Петербурга обследованы 6207 школьников (3225 мальчиков и 2982 девочки) в возрасте от 7 до 17 лет. Проведена соматометрия (длина, масса тела и окружность грудной клетки) и рассчитаны средние арифметические величины ( $M$ ) и ошибки средних величин ( $m$ ).

Отмечено, что во всех возрастных группах, исключая 11–12-летних детей, у мальчиков показатели длины тела выше, чем у девочек. Пубертатное ускорение роста у девочек наблюдается в период от 9 до 13 лет; у мальчиков – стартует после 11 лет и пролонгировано до 15 лет. Масса тела у девочек во всех группах ниже, чем у мальчиков; лишь в возрасте от 11 до 13 лет масса тела практически сравнивается с показателями у мальчиков-сверстников. Значения окружности грудной клетки во всех возрастных группах также у мальчиков выше, чем у девочек. Анализ ежегодного прироста соматометрических показателей выявил на 11-м году жизни значительное снижение величины прибавки длины тела у мальчиков и девочек и массы тела у мальчиков, что требует дополнительного анализа причинных факторов.

Выявленные тренды физического развития школьников в условиях мегаполиса требуют углубленного анализа факторов, определяющих эти тенденции, с последующей разработкой и проведением профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** дети, физическое развитие, соматометрические показатели, длина тела, масса тела, окружность грудной клетки.

**Для цитирования:** Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70

The physical development indicators in the context of the social and hygienic researches are important health parameters of the children's population and indices of the social well-being of the society. With the purpose to define the modern trends of the children physical development using the random sampling technique, 6,207 school children (3,225 boys and 2,982 girls) aged from 7 to 17 years were examined in the various districts of Saint-Petersburg. The somatometry (body height, weight and ribcage circle) was carried out and the arithmetic mean values ( $M$ ), and error in means ( $m$ ) were calculated.

The data analysis has shown that in all age groups, except for 11–12-year-old children, the indicators of the body height are higher for the boys than those for the girls. The pubertal growth acceleration of the body height in girls becomes perceptible during the period from 9 to 13 years of age; in boys, it starts after 11 years and it is prolonged up to 15 years of age. The girls' body weight is lower in all groups than that in the boys; only at the age from 11 to 13 years, the body weight is practically equal to the indicators of the boys of the same age. The ribcage circle indicators are also higher in boys than in girls in all age groups. The analysis of the annual somatometric indicator increase has revealed the considerable decrease in the value of gain in the body height in both the boys and girls on the 11<sup>th</sup> year of life as well as the body weights that demands the additional analysis of cause factors.

The revealed trends of the physical development of schoolchildren in the conditions of the megalopolis demand the in-depth analysis of the factors defining these tendencies with the subsequent development and carrying out of the preventive measures.

**Key words:** children, physical development, somatometric indicators, body height, body weight, ribcage circle.

**For citation:** Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L. Somatometric physical development indicators of school children in Saint-Petersburg city. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 66–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70

**П**роблема охраны здоровья подрастающего поколения является приоритетным направлением государственной политики. Особого внимания заслуживает здоровье школьников, поскольку в этом

© В.Л. Грицинская, И.Л. Никитина, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Грицинская Вера Львовна – д.м.н., проф. кафедры детских болезней, вед. научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; ORCID: 0000-0002-8290-8674  
Никитина Ирина Леоровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней, рук. научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; ORCID: 0000-0003-4013-0785  
197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

возрастном периоде происходящие сложные физиологические перестройки в организме ребенка сочетаются с повышенной физической, интеллектуальной и психо-эмоциональной нагрузкой. Общеизвестно, что уровень физического развития детей – важный результирующий показатель влияния факторов окружающей среды, образа жизни и образовательных технологий на их здоровье [1, 2]. Простота, доступность и высокая информативность методов оценки физического развития придает соматометрическим показателям значение объективного критерия физического и репродуктивного благополучия подрастающего поколения [3]. Соматометрический

скрининг регламентирован как обязательный этап комплексной оценки состояния здоровья школьников, цель которого – выявление детей и подростков с отклонениями в росте и развитии [4]. Опубликованные результаты мониторинга физического развития школьников, проживающих в различных регионах страны, свидетельствуют о неблагоприятных тенденциях роста и развития детей, среди которых наиболее значимыми являются стирание гендерных различий соматометрических показателей, грацилизация телосложения, рост дисгармоничных вариантов развития [5–10]. Учитывая выявленные тенденции роста и развития детского населения страны, важной задачей профилактической медицины определен мониторинг основных соматометрических показателей [11].

Цель исследования: выявить современные тренды физического развития школьников г. Санкт-Петербурга путем анализа основных соматометрических показателей.

### Характеристика детей и методы исследования

Методом случайной выборки в различных районах г. Санкт-Петербурга обследованы 6207 школьников (3225 мальчиков и 2982 девочки) в возрасте от 7 до 17 лет. В ходе обследования в соответствии с унифицированной методикой проведено измерение основных соматометрических показателей: длины тела, массы тела и окружности грудной клетки. Обследование школьников осуществлялось в начале учебного года. На участие детей и подростков в исследовании было получено информированное согласие законных представителей ребенка; а для подростков старше 15 лет – и их личное согласие.

Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ «STATISTICA v.10.0® STATSOFT, США». Все базы данных проверены на нормальность распределения выборки с помощью критерия Колмогорова. По результатам измерений были рассчитаны средние арифметические величины ( $M$ ), ошибки средних ( $m$ ), наименьшие и наибольшие значения (min и max) показателей длины тела, массы тела и окружности грудной клетки. Значимость межгрупповых различий соматометрических признаков определялась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента; различия результатов считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Основным, наиболее жестко генетически детерминированным показателем физического развития является длина тела (рост). Показатели длины тела обследованных школьников представлены в таблице. У мальчиков и девочек в соответствии с общебиологическими закономерностями отмечается увеличение длины тела с возрастом. В возрастных группах 7–10 и 13–17 лет у мальчиков длина тела больше,

чем у девочек, причем в большинстве случаев разница показателей имеет статистическую значимость. У 11–12-летних девочек длина тела превышает значения длины тела у мальчиков-сверстников, но разница показателей статистически значима только у 12-летних школьников. Графический анализ динамики показателей длины тела у школьников (рис. 1) выявил сглаживание полового диморфизма в препубертатном возрасте; наблюдается уменьшение интервала между перекрестами показателей длины тела в пубертатном возрасте.

Анализ ежегодного прироста длины тела у школьников позволил выявить особенности пубертатного скачка роста у учащихся (рис. 2). Ускорение роста у девочек отмечается в возрасте старше 9 лет, уменьшение ежегодных приростов длины тела – после 12-летнего возраста; максимальный прирост длины

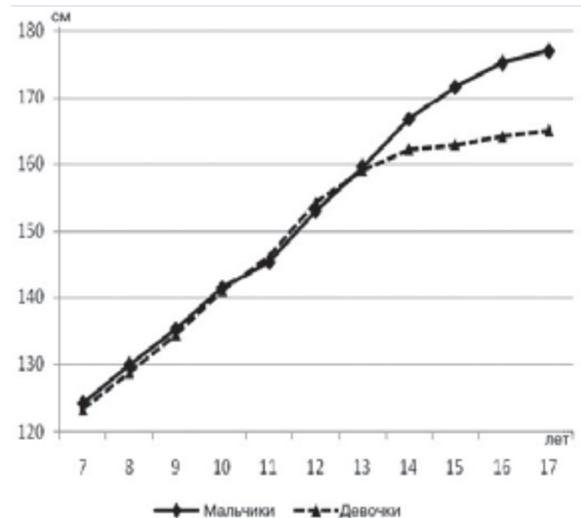


Рис. 1. Динамика показателей длины тела у школьников. (Собственные данные).

Fig. 1. Dynamics of body length indices in schoolchildren. (Your own data)

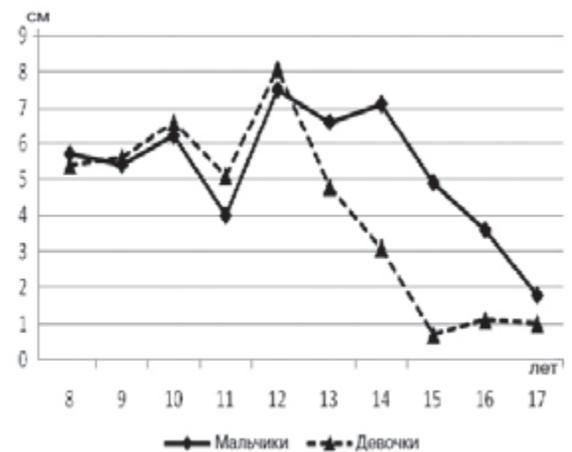


Рис. 2. Динамика ежегодных приростов длины тела у школьников. (Собственные данные).

Fig. 2. Dynamics of annual body length increases in schoolchildren. (Your own data).

тела (8,1 см) происходит на 12-м году жизни. К 14-летнему возрасту девушки достигают практически дефинитивных показателей роста, и в последующие годы прирост длины тела не превышает 1 см. У мальчиков максимальные прибавки роста (6,6–7,5 см) приходятся на возраст от 11 до 14 лет, в дальнейшем величина ежегодных приростов уменьшается, но менее значимо, чем у девочек. В возрасте от 8 до 12 лет у девочек ежегодные прибавки длины тела выше (5,6–6,6–5,1–8,1 см), чем у мальчиков (5,4–6,2–4,0–7,5 см); во всех остальных группах прибавки роста у мальчиков превышали показатели у сверстниц. Обращает внимание тот факт, что на 11-м году жизни происходит снижение ежегодной прибавки длины тела одновременно у мальчиков (4,0 см) и у девочек (5,1 см) со значительным увеличением прибавки длины тела в последующий год.

Масса тела (вес) также является одним из основных показателей физического развития и отличается высокой чувствительностью к воздействию различных факторов внешней среды. Отмечается законо-

мерное увеличение массы тела с возрастом у обследованных школьников (см. таблицу). Лишь в возрасте от 11 до 13 лет масса тела у девочек сравнивается с показателями у мальчиков; во всех остальных возрастных группах масса тела у мальчиков статистически значимо выше. Графический анализ показателей массы тела (рис. 3) продемонстрировал отсутствие перекреста показателей у мальчиков и девочек. У девочек начиная с 15-летнего возраста масса тела практически стабилизируется, у мальчиков – продолжается интенсивное увеличение показателей.

Анализ ежегодного прироста массы тела представлен на рис. 4. Лишь в возрасте от 10 до 12 лет прибавки массы тела за год у девочек выше (4,2–7,0 кг), чем у мальчиков (2,2–6,7 кг); во всех остальных возрастных группах прирост массы тела у мальчиков выше (2,8–5,8 кг), чем у сверстниц (0,4–4,8 кг). У девочек ежегодные прибавки массы тела на 10-м (4,3 кг) и 11-м годах жизни (4,2 кг) выравниваются; затем на 12-м году жизни отмечается пубертатный скачок прироста массы тела (7,0 кг) с последующим значи-

Таблица. Показатели длины, массы тела и окружности грудной клетки у школьников, *M* (min–max)

Table. Indicators of length, body weight and circumference of the chest in schoolchildren

Возраст	Пол	Число обследованных	Длина тела, см			Масса тела, кг		Окружность грудной клетки, см			
			<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>			
7 лет	М	365	124,2	123,9–124,5	>0,05	25,88	25,61–26,15	<0,001	58,2	57,0–58,4	>0,05
	Д	338	123,4	123,1–123,7		24,50	24,27–24,73		58,1	57,7–58,5	
8 лет	М	295	129,9	129,6–130,2	<0,05	28,68	28,38–28,98	<0,001	62,8	62,4–63,2	<0,001
	Д	275	128,8	128,5–129,1		27,11	26,81–27,41		60,6	60,2–61,0	
9 лет	М	246	135,3	134,9–135,7	>0,05	32,06	31,65–32,47	<0,01	64,5	64,0–65,0	>0,05
	Д	229	134,4	134,0–134,8		30,47	30,07–30,87		63,6	63,1–64,1	
10 лет	М	303	141,5	141,1–141,9	>0,05	36,72	36,26–37,18	<0,01	68,3	67,7–68,9	<0,05
	Д	286	141,1	140,7–141,5		34,77	34,29–35,25		66,0	65,4–66,6	
11 лет	М	249	145,4	145,0–145,8	>0,05	38,89	38,35–39,43	>0,05	71,0	70,3–71,7	>0,05
	Д	209	146,2	145,7–146,7		39,02	38,36–39,68		70,0	69,2–70,8	
12 лет	М	385	153,0	152,6–153,4	<0,05	45,58	45,07–46,09	>0,05	73,2	72,5–73,9	>0,05
	Д	314	154,3	153,9–154,7		45,99	45,39–46,59		72,8	71,9–73,7	
13 лет	М	474	159,6	159,2–160,0	>0,05	51,18	50,64–51,72	>0,05	76,9	76,1–77,7	>0,05
	Д	438	159,1	158,8–159,4		50,76	50,28–51,24		77,0	76,2–77,8	
14 лет	М	466	166,7	166,3–167,1	<0,001	57,0	56,40–57,60	<0,01	79,8	79,0–80,6	<0,05
	Д	382	162,2	161,9–162,5		54,88	54,36–55,40		77,2	76,3–78,1	
15 лет	М	213	171,6	171,0–172,2	<0,001	61,73	60,86–62,60	<0,001	83,3	82,2–84,4	<0,01
	Д	253	162,9	162,5–163,3		56,53	55,93–57,13		79,3	78,5–80,1	
16 лет	М	123	175,2	174,5–175,9	<0,001	65,66	64,53–66,79	<0,001	86,7	85,9–87,5	<0,001
	Д	145	164,1	163,7–164,5		56,95	56,17–57,73		80,0	79,2–80,8	
17 лет	М	106	177,0	176,4–177,6	<0,001	70,51	69,38–71,64	<0,001	88,5	87,8–89,2	<0,001
	Д	112	165,0	164,5–165,5		57,36	56,44–58,28		80,5	79,7–81,3	

Примечание. М – мальчики; Д – девочки.

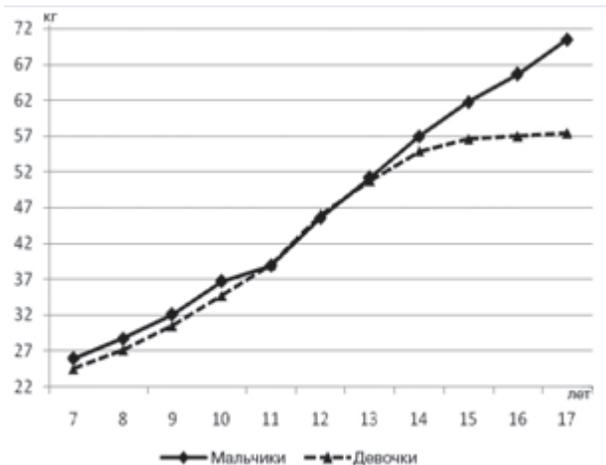


Рис. 3. Динамика показателей массы тела у школьников. (Собственные данные).

Fig. 3. Dynamics of body weight indices in schoolchildren. (Your own data).

тельным снижением ежегодного нарастания массы (4,8–0,4 кг). У мальчиков на 11-м году жизни отмечается самая низкая прибавка массы тела (2,2 кг); выявленное снижение скорости увеличения массы тела совпадает со снижением ежегодного прироста длины тела. На 12-м году жизни у мальчиков наблюдается значительное увеличение ежегодного прироста массы тела (6,7 кг); в последующие годы темпы прибавки массы снижаются, но остаются значительно выше (5,8–3,9 кг), чем у девочек. Сохраняющие высокие прибавки массы тела в пубертатный и постпубертатный периоды на фоне уменьшения прибавок длины тела у мальчиков, возможно, являются предпосылкой роста распространенности ожирения у подростков мужского пола.

По показателям окружности грудной клетки в определенной степени можно судить о гармоничности физического развития и функциональном состоянии органов грудной клетки детей и подростков. Показатели окружности грудной клетки у обследованных школьников представлены в таблице. У мальчиков школьного возраста значения окружности грудной клетки выше, чем у девочек; причем в большинстве возрастных групп разница показателей статистически значима. Графический анализ значений окружности грудной клетки, (рис. 5) показал отсутствие перекреста показателей у мальчиков и девочек, что также свидетельствует о нивелировании полового диморфизма у школьников в препубертатном возрасте.

### Заключение

Результаты проведенного исследования обозначили региональные и возрастно-половые особенности физического развития школьников мегаполиса. На основании полученных данных сделаны следующие выводы:

1. На фоне закономерного биологически обусловленного увеличения длины и массы тела пубертат-

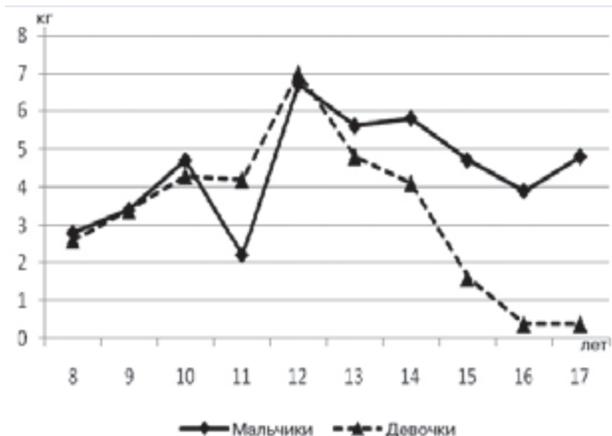


Рис. 4. Динамика ежегодных приростов массы тела у школьников. (Собственные данные).

Fig. 4. Dynamics of annual body weight gain in schoolchildren. (Your own data).

- ный скачок роста у девочек регистрируется раньше и занимает менее продолжительное время, чем у мальчиков.
2. Отмечается нивелирование полового диморфизма у школьников в пре- и пубертатном возрасте, выражающееся в отсутствии перекреста графических кривых массы тела, окружности грудной клетки и уменьшении интервала между перекрестами показателей длины тела у мальчиков и девочек.
3. Выявленное снижение на 11-м году жизни ежегодных прибавок длины тела у мальчиков и девочек и массы тела у мальчиков требует дополнительного анализа и поиска причинной обусловленности.
4. Представленные соматометрические показатели у школьников могут быть использованы в качестве регионального ориентира при интерпретации результатов диспансеризации детского населения г. Санкт-Петербурга.

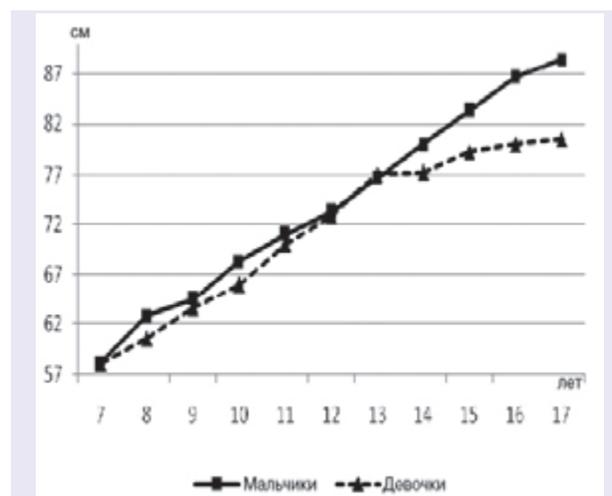


Рис. 5. Динамика показателей окружности грудной клетки у школьников. (Собственные данные).

Fig. 5. Dynamics of chest circumference in schoolchildren. (Your own data).

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К. Значение здоровья подростков в формировании их гармоничного развития. Гигиена и санитария 2015; 94(6): 58–62. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Suhareva L.M., Rapoport I.K. The value of the health of adolescents in shaping their harmonious development. Gigiena i sanitariya 2015; 94(6): 58–62. (in Russ)]
2. Шербак В.А., Ильина Н.Н., Никитина И.Л., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Емельянова О.Н. и др. Детские болезни. Чита, 2008; 947. [Scherbak V.A., Ilina N.N., Nikitina I.L., Gaymolenko I.N., Tihonenko O.A., Emelyanova O.N. et al. Childhood diseases. Chita, 2008; 947. (in Russ)]
3. Скоблина Н.А., Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Современные тенденции физического развития детей и подростков. Здоровье населения и среда обитания 2013; 8(245): 9–12. [Skoblina N.A., Kuchma V.R., Milushkina O.Yu., Bokareva N.A. Current trends of the physical development of children and adolescents. Zdorove naseleniya i sreda obitaniya 2013; 8(245): 9–12. (in Russ)]
4. Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Физическое развитие детей России: определение путей оценки и выявления проблемных ситуаций в росте и развитии подрастающего поколения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2013; 4: 3–6. [Maksimova T.M., Lushkina N.P. The physical development of children in Russia: the specification of means to evaluate and identify the problematic situation in process of growing and development of oncoming generation. Problemyi sotsialnoy gigieniyi, zdravooхранeniya i istorii meditsiny 2013; 4: 3–6. (in Russ)]
5. Дынный В.А., Начетова Т.А., Удовикова Н.А. Антропометрическая характеристика школьниц 7–18 лет городской и сельской местности. Современная педиатрия 2016; 6(78): 51–55. [Dyinnik V.A., Nachetova T.A., Udovikova N.A. Anthropometric characteristic features of schoolgirls, aged 7–18 years, residing in urban and rural areas. Sovremennaya pediatriya 2016; 6(78): 51–55. (in Russ)]
6. Березин И.И., Гаврюшин М.Ю. Современные тенденции физического развития школьников г.Самары. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья 2016; 2: 17–23. [Berezin I.I., Gavryushin M.Yu. Contemporary trends of physical development of schoolchildren in Samara. Voprosyi shkolnoy i universitetskoy meditsiny i zdorovya 2016; 2: 17–23. (in Russ)]
7. Грицинская В.Л., Сенди С.С. Особенности физического развития и питания школьников Республики Тыва. Вопросы детской диетологии 2012; 10(1): 6–8. [Gritsinskaya V.L., Sendi S.S. Specificities of physical development and nutrition of schoolchildren of the Republic of Tuva. Voprosyi detskoy dietologii 2012; 10(1): 6–8. (in Russ)]
8. Жданова О.А. Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(1): 87–93. [Zhdanova O.A. Comparative characteristics of physical developmental indices in children from the Voronezh Region in 1997–1999 and 2011–2014. Ros vestn perinatol i pediater 2017; 62(1): 87–93. (in Russ)]
9. Грицинская В.Л. Характеристика физического развития и питания школьников городского и сельского населения Красноярского края. Вопросы детской диетологии 2012; 10(5): 8–11. [Gritsinskaya V.L. A characteristic of physical development and nutrition of schoolchildren of the urban and rural population of the Krasnoyarsk krai. Voprosyi detskoy dietologii 2012; 10(5): 8–11. (in Russ)]
10. Калужный Е.А., Крылов В.Н., Кузьмичев Ю.Г., Сабурцев А.И., Сабурцев С.А., Михайлова С.В. Физиологические характеристики современных школьников. Современные проблемы науки и образования 2014; 4: 508. [Kalyuzhnyy E.A., Krylov V.N., Kuzmichyov Yu.G., Saburtsev A.I., Saburtsev S.A., Mihaylova S.V. Physiological characteristics of the modern of schoolchildren. Sovremennyye problemyi nauki i obrazovaniya 2014; 4: 508. (in Russ)]
11. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Скоблина Н.А. Современные направления профилактической работы в образовательных организациях. Гигиена и санитария 2014; 93(6): 107–111. [Kuchma V.R., Milushkina O.Yu., Bokareva N.A., Skoblina N.A. Modern trends of preventive work in educational institutions. Gigiena i sanitariya 2014; 93(6): 107–111. (in Russ)]

Поступила 01.12.17

Received on 2017.12.01

**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.

## Болезнь Фабри у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения

А.Н. Семячкина<sup>1</sup>, Е.А. Николаева<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>2</sup>, М.Н. Харабадзе<sup>1</sup>, Ю.И. Давыдова<sup>1</sup>,  
С.В. Боченков<sup>1</sup>, Р.Г. Курамагомедова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

## Fabry's disease in children: analysis of personal observations, treatment possibilities

A.N. Semyachkina<sup>1</sup>, E.A. Nikolaeva<sup>1</sup>, E.Yu. Zakharova<sup>2</sup>, M.N. Kharabadze<sup>1</sup>, Yu.I. Davydova<sup>1</sup>,  
S.V. Bochenkov<sup>1</sup>, R.G. Kuramagomedova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Research Centre of medical Genetics, Moscow, Russia

Статья посвящена редкому заболеванию из группы лизосомных болезней накопления – болезни Фабри. Заболевание связано с нарушением метаболизма сфинголипидов, обусловлено накоплением в тканях и клетках организма глоботриозилцерамида (Gb<sub>3</sub>) и других сфинголипидов, характеризуется прогрессирующей и тяжестью течения. Анализируются результаты обследования 6 больных детей 2 мальчика и 4 девочки в возрасте от 5 до 17 лет из 3 семей. Обращает на себя внимание отягощенность родословных большим числом случаев заболевания – 16 больных в 3 семьях, включая 6 детей. Диагноз болезнь Фабри всем 6 детям был поставлен на основании генеалогического анализа и биохимического и молекулярно-генетического обследования. Активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах крови была существенно снижена у двух мальчиков, незначительно снижена у двух сестер, а у двух девочек оказалась нормальной. При молекулярно-генетическом анализе были идентифицированы три мутации в экзоне 5 гена *GLA*. Установлено, что первыми клиническими симптомами заболевания у детей следует считать поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, почек и органа зрения, снижение функции потовых желез; появление ангиокератом, по-видимому, характерно только для мальчиков. Заслуживает внимания наличие неспецифической симптоматики дисплазии соединительной ткани.

Подчеркивается важность ранней диагностики болезни Фабри, что крайне необходимо для своевременного (до появления клинической симптоматики) начала патогенетического лечения ферментозамещающим препаратом.

**Ключевые слова:** дети, болезнь Фабри, ген *GLA*, диагностика, медико-генетическое консультирование, лечение, агалсидаза альфа.

**Для цитирования:** Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Захарова Е.Ю., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И., Боченков С.В., Курамагомедова Р.Г. Болезнь Фабри у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 71–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-71-77

The article is devoted to the rare disease of the lysosomal storage disease group – Fabry's disease. The disease is associated with the sphingolipids dysmetabolism, is caused by the accumulation of the globotriosylceramide (Gb<sub>3</sub>) and other sphingolipids in the organism tissues and cells; it is characterized by the progression and severity of the course.

The diagnostic results of 6 patient children aged from 5 to 17 years are analyzed; 2 boys and 4 girls from 3 families. The hereditary burden with a large number of the disease cases, 16 patients in 3 families including 6 children, comes under notice. All 6 children were diagnosed with Fabry's disease based on the genealogical analysis as well as biochemical and molecular genetic examination. The activity of  $\alpha$ -galactosidase A enzyme in the blood leukocytes was significantly decreased in two boys, insignificantly decreased in two sisters, and was normal in two girls. When performing the molecular genetic analysis, 3 mutations in exon 5 of *GLA* gene were identified. It has been established that the damages of cardiovascular system and nervous system, kidneys and visual organ, depression of the perspiratory gland function shall be considered as the first clinical signs of the disease in the children; it seems likely that the angiokeratoma appearance is characteristic only for boys. The presence of the non-specific symptoms and signs of the connective tissue dysplasia is noteworthy. The emphasis is made towards the importance of the early Fabry's disease diagnosis, as it is essential for the timely (prior to appearance of the clinical symptoms and signs) beginning of the pathogenic treatment with the enzyme replacement drug.

**Key words:** children, Fabry's disease, *GLA* gene, diagnosis, genetic counselling, treatment, agalsidase alfa.

**For citation:** Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Zakharova E.Yu., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I., Bochenkov S.V., Kuramagomedova R.G. Fabry's Disease in Children: Analysis of Personal Observations, Treatment Possibilities. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 71–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-71-77

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Семячкина Алла Николаевна – д.м.н., гл. н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., рук. отдела клинической генетики НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Харабадзе Малвина Нодарьевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Давыдова Юлия Игоревна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Боченков Сергей Викторович – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Курамагомедова Рабият Газимагомедовна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Захарова Екатерина Юрьевна – д.м.н., рук. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра  
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

**Ш**ирокий спектр нозологических форм лизосомных болезней накопления (более 50), их выраженный клинический полиморфизм, нередкое фенотипическое сходство, тяжесть и прогрессиентность течения обуславливают сложность ранней безошибочной идентификации патологии. Это в первую очередь относится к заболеваниям, имеющим в детском возрасте едва заметную клиническую симптоматику, но быстро прогрессирующую у подростков и взрослых, приводя к ухудшению качества их жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Разработка и внедрение патогенетической генно-инженерной ферментозамещающей терапии для таких болезней делает их раннюю и точную диагностику особенно актуальной. Наиболее ярким примером таких заболеваний является болезнь Фабри, связанная с нарушением метаболизма сфинголипидов.

Болезнь Фабри впервые описана в 1898 г. независимо друг от друга двумя учеными-дерматологами из разных стран: J. Fabry из Германии и W. Anderson из Англии. Авторы описали кожные изменения в сочетании с признаками поражения других органов у двух пациентов мужского пола (мальчика и взрослого мужчины). Сведения о частоте болезни варьируют от 1:47 000 до 1:117 000 новорожденных [1, 2].

Заболевание обусловлено мутациями в гене *GLA*, кодирующем синтез фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. Ген *GLA* локализован на длинном плече хромосомы X – Xq22; он состоит из 7 экзонов и имеет размер 12 кбайт. К настоящему времени идентифицировано более 600 мутаций в гене *GLA*, большинство из которых являются семейными. Наиболее часто встречаются миссенс (76,4%) и нонсенс-мутации (16,4%). Более протяженные делеции и инсерции выявляются значительно реже [3].

Тип наследования болезни Фабри – X-сцепленный. Следует отметить, что у женщин, имеющих мутантный ген, также могут быть тяжелые клинические проявления; это, по мнению ряда исследователей, обусловлено особенностями инактивации хромосомы X [4].

Формирование клинической симптоматики болезни связано с накоплением в тканях и клетках организма фракции сфинголипидов – глоботриозилцерамида ( $Gb_3$ ). В организме здорового человека  $Gb_3$  является продуктом распада стареющих эритроцитов; под воздействием фермента  $\alpha$ -галактозидазы А он расщепляется на лактозу и лактозилцерамид. У человека с болезнью Фабри  $Gb_3$  накапливается в клетках кровеносных сосудов, вегетативной нервной системы, почечных клубочков и канальцев, миокарда, роговицы, гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани, что приводит к нарушению функции этих ведущих органов и систем организма. Установлено, что клинические признаки заболевания могут проявляться уже в первые годы жизни ребенка, а накопление патологического субстрата начинается

еще во внутриутробном периоде [5]. Однако большинство исследователей утверждают, что выраженная клиническая симптоматика болезни Фабри чаще всего проявляется в подростковом и юношеском возрасте и заболевание может протекать как мульти-системное поражение, а также как изолированный моносистемный вариант [6]. Наиболее часто встречаются следующие клинические симптомы:

- неврологические симптомы: акропарестезии, гипогидроз, цереброваскулярные нарушения;
- поражение почек: микроальбуминурия, микропротеинурия, снижение концентрационной и фильтрационной способности почек, хроническая печеночная недостаточность;
- симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: нарушения ритма сердца, повышение артериального давления, гипертрофическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность;
- кожные проявления болезни: ангиокератомы;
- поражение органа зрения и слуха: вертексная кератопатия («мутовчатое» помутнение роговицы), катаракта, нейросенсорная тугоухость;
- поражение желудочно-кишечного тракта: схваткообразные боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул, тошнота, рвота, снижение аппетита, дефицит массы тела.

Таким образом, в патологический процесс при болезни Фабри могут вовлекаться практически все жизненно важные органы и системы.

С 2001 г. для пациентов с болезнью Фабри стала возможной патогенетическая ферментозаместительная терапия генно-инженерными препаратами. Внедрение этого вида лечения явилось несомненным прорывом в ведении больных. В настоящее время существуют два ферментозамещающих препарата для лечения болезни Фабри: агалсидаза альфа (Реплагал) и агалсидаза бета (Фабразим). Оба препарата зарегистрированы в России для внутривенного микроструйного введения. Реплагал получен с использованием культуры фибробластов кожи человека и вводится из расчета 0,2 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 2 нед. Фабразим произведен с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток яичников китайского хомячка. Он вводится в дозе 1,0 мг/кг также 1 раз в 2 нед. Оба медикамента предназначены для регулярного пожизненного применения. Безопасность и эффективность обоих ферментозамещающих препаратов подтверждена рядом рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [7]. А. Mehta и соавт [8] провели сравнительный анализ клинической эффективности препаратов агалсидазы альфа и бета, не обнаружив при этом существенных различий.

Наряду с патогенетической терапией, используется симптоматическое лечение, направленное на уменьшение болевого синдрома (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты,

местные анестетики), улучшение функций сердечно-сосудистой системы и почек (антиаритмические и гипотензивные лекарственные средства, имплантация водителей ритма, коронарное шунтирование, гемодиализ и трансплантация почек), профилактику инсультов и транзиторных ишемических атак (антикоагулянты) [9]. Для ликвидации ангиоокератом используют жидкий азот, электрокоагуляцию, хирургические методы и лазеротерапию.

**Цель исследования:** провести анализ характерных (в том числе ранних) признаков болезни Фабри, привлечь внимание педиатров и врачей других специальностей к пациентам детского возраста с комплексом слабовыраженных симптомов поражения ведущих органов и систем организма.

### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением отдела клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева находились 6 детей (из трех семей) в возрасте от 5 до 17 лет с болезнью Фабри: 2 мальчика и 4 девочки. Во всех случаях заболевание носило семейный характер и было унаследовано от родителей: 4 детей (2 мальчика и 2 девочки) унаследовали заболевание от матерей; 2 сводные сестры — от отца. При анализе родословных трех семей с болезнью Фабри (рис. 1–3) обращала внимание их отягощенность большим числом случаев заболевания — 16 больных в трех семьях, включая 6 детей. Из 10 взрослых больных 2 мужчин находятся на гемодиализе (II,4 см. на рис. 2; II,6 на рис. 3), две женщины перенесли ишемические инсульты в возрасте 18 и 24 лет (II,4; II,5 на рис. 1). Из 16 больных патогенетическую терапию генноинженерным ферментозамещающим препаратом агалсидаза альфа (Реплагал) получают 9 больных, среди которых 3 детей.

Диагноз болезнь Фабри 5 детям был поставлен на основании генеалогического анализа (наличие заболевания у взрослых членов семьи) и целенаправленного биохимического и молекулярно-генетического

обследования (лаборатория генетики наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и лаборатория ДНК-диагностики Научного центра здоровья детей). У одного ребенка из семьи №1 болезнь Фабри была заподозрена онкологом и подтверждена в лаборатории МГНЦ.

Активность лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах периферической крови определяли по стандартной методике с использованием хромогенных и флюорогенных субстратов [10]. Полученные значения сравнивали с референсными показателями активности фермента.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов с помощью набора реактивов для выделения DNA Prep 100 (DIAtom™) по инструкции производителя. Амплификацию всех экзонов гена *GLA* проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим прямым нерадиоактивным секвенированием по Сенгеру.

### Результаты и обсуждение

Показатели активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах периферической крови пробандов и результаты ДНК-диагностики суммированы в табл. 1. Как следует из табл. 1, активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах крови была существенно снижена у двух мальчиков из семьи №1 и незначительно — у сводных сестер из семьи №3. У двух девочек 7 и 12 лет из №1 и №2 семей соответственно активность фермента была нормальной.

При молекулярно-генетическом анализе были идентифицированы три мутации в гене *GLA*, в том числе две миссенс-мутации (семьи №1 и №3) и одна дупликация (семья №2). Все мутации находились в экзоне 5.

Характерные для болезни Фабри клинические признаки, выявленные при обследовании наблюдавшихся нами детей, представлены в табл. 2. Очевидно, что первыми клиническими симптомами заболевания у детей с болезнью Фабри следует считать поражение сердечно-сосудистой и нервной

Таблица 1. Показатели активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах периферической крови и молекулярно-генетические данные у детей с болезнью Фабри ( $n=6$ )

Table 1. Activity of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A in peripheral blood leukocytes and molecular genetic data in children with Fabry disease ( $n=6$ )

№ семьи	Фамилия, имя больного	Возраст, пол	Активность фермента $\alpha$ -галактозидазы А, мкмоль/л/ч (норма от 1,89 мкмоль/л/ч)	Мутации в гене <i>GLA</i>
1	З.Г.	11 лет, М	0,52	c.782G>T; p.Gly261Val
	Т.М.	5 лет, М	0,51	
	Х.М.	7 лет, Ж	В пределах референсных значений	
2	А.Г.	12 лет, Ж	В пределах референсных значений	NM_000169.2: c.723 dup.T
3	М.Б.	17 лет, Ж	1,86	c.644A>G; p.Asn215Ser
	П.Б.	16 лет, Ж	1,82	

систем, почек и органа зрения, снижение функции потовых желез. Вовлечение в патологический процесс кожных покровов и желудочно-кишечного тракта в детском возрасте встречается реже (у 1 из 6 больных), а появление ангиокератом, по-видимому, характерно только для мальчиков и не было отмечено нами у девочек.

Наряду с типичными признаками болезни, у ряда детей были выявлены неспецифические симптомы. Наиболее часто отмечались остеопороз (у 4 детей) и признаки дисплазии соединительной ткани (у 5 больных): повышение подвижности почек, гипермобильность суставов, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника I степени, плоскостопие. Кроме того, у детей были отмечены миопия/гиперметропия слабой и средней степени (3 детей), лимфоаденопатия и анемия легкой степени (1 ребенок).

Терапию ферментозамещающим препаратом агалсидаза альфа (Реплагал) получали 3 детей с болезнью Фабри. Трех больным было выдано заключение о необходимости пожизненного лечения ферментозамещающим препаратом Реплагал.

В качестве иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни мальчика с семейным случаем болезни Фабри.

**Клиническое наблюдение.** Мальчик З., 10,5 лет, поступил в отделение клинической генетики впервые по поводу установленного молекулярно-генетическим методом диагноза болезни Фабри. Родители предъявляли жалобы на низкий рост ребенка, утомляемость, беспокойный сон, боли в области кистей и стоп, как правило, в вечернее и ночное время, наличие геморрагической сыпи на коже, преимущественно в области ягодиц.

При анализе родословной установлено, что родители езиды по национальности, брак неродственный, отец – здоров. Мать ребенка страдает болезнью Фабри; в возрасте 18 лет перенесла ишемический инсульт. В семье имеется еще 4 больных родственника с болезнью Фабри: родная сестра матери, также перенесшая ишемический инсульт в 22 года, двое ее детей и бабушка пробанда по материнской линии (см. рис.1). Как уже отмечалось, диагноз болезни Фабри был заподозрен у мальчика онкологом и подтвержден в лаборатории МГНЦ, там же были идентифицированы мутации гена *GLA* еще у 5 больных членов семьи.

Мальчик от первой беременности, протекавшей с ОРВИ в легкой форме (дважды во II и III триместрах). Роды в срок, физиологические. Масса тела

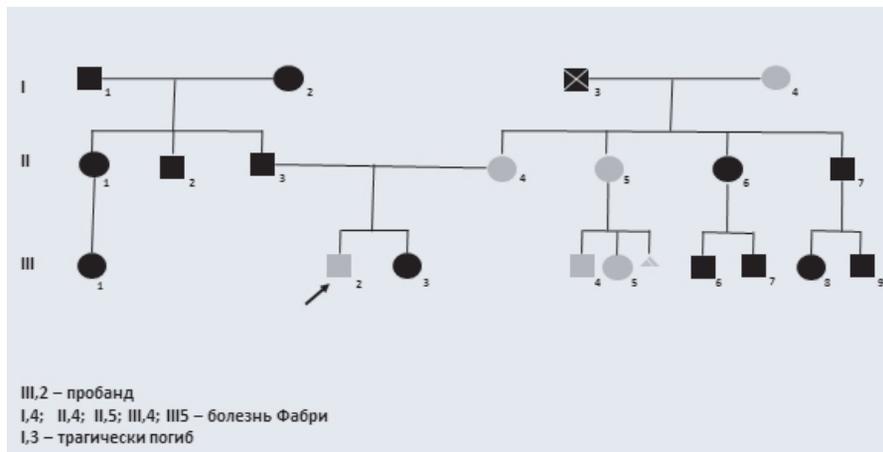


Рис. 1. Родословная семьи №1 с болезнью Фабри.  
Fig. 1. Pedigree of the family number 1 with Fabry disease.

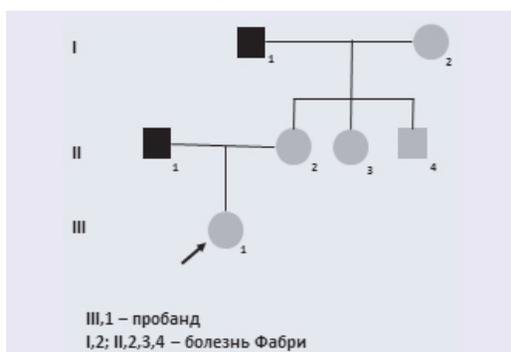


Рис. 2. Родословная семьи №2 с болезнью Фабри.  
Fig. 2. Pedigree of the family number 2 with Fabry disease.

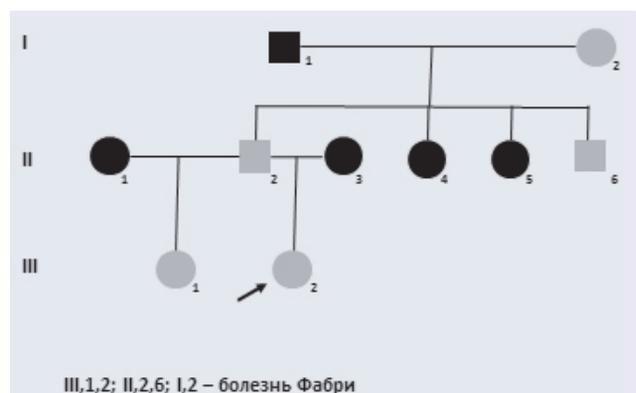


Рис. 3. Родословная семьи №3 с болезнью Фабри.  
Fig. 3. Pedigree of the family number 3 with Fabry disease.

Таблица 2. Характерные признаки заболевания у наблюдавшихся детей с болезнью Фабри (n=6)  
Table 2. Typical signs of disease in children with Fabry disease (n=6)

Признаки болезни	Число больных
Гипогидроз	2
Акропарестезии	2
Головная боль напряжения	1
Нарушения сна	1
Периодическое повышение температуры	1
Ангиокератомы	1
Нарушения сердечного ритма	1
Пролабирование клапанов сердца	4
Гастрит, гастроудоденит, гастроэзофагеальный рефлюкс	1
Хроническая болезнь почек, I стадия	2
Вортексная кератопатия – «мутовчатое» помутнение роговицы	2

при рождении 3250 г, длина тела – 53 см. При рождении отмечалось повышение тонуса в верхних конечностях. Раннее развитие без отклонений от нормы: голову стал держать с 2 мес жизни, сидеть – с 6 мес жизни, ходить – с 14 мес жизни. Речь появилась с 1 года.

С рождения до 4 лет наблюдался у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии. В возрасте 4 лет впервые 1–2 раза в год стали возникать эпизоды периодических подъемов температуры до 38°C продолжительностью до 2 мес. В это же время обратили внимание на увеличение лимфоузлов, преимущественно подмышечных и подключичных. При обследовании у ребенка обнаружена анемия легкой степени. В 7 лет на фоне приема антибиотиков появились элементы геморрагической сыпи в области левой ягодицы. С 7 до 9 лет отмечалось нарастание интенсивности кожных высыпаний, в связи с чем мальчик был проконсультирован онкологом, который диагностировал ангиокератоз левой пояснично-ягодичной области, лимфоаденопатию неясной этиологии и впервые предположил наличие у ребенка болезни Фабри. В лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» было выявлено снижение активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах до 0,52 мкмоль/л/ч (при норме от 1,89 мкмоль/л/ч) и в экзоне 5 гена *GLA* обнаружена миссенс-мутация с.782G>T (p.Gly261Val) в гомозиготном состоянии, связанная с болезнью Фабри (см.табл.1). По поводу данного заболевания ребенок был госпитализирован в НЦЗД, где было выдано заключение о необходимости пожизненного назначения мальчику патогенетического лечения генно-инженерным ферментозамещающим препаратом Реплагал (агальсидаза альфа) в дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела внутривенно 1 раз в 2 нед.

При поступлении ребенка в нашу клинику его со-

стояние расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были низкими гармоничными: длина тела 134 см (3–10-й перцентиль), масса тела 29,8 кг (10–25-й перцентиль). Обращали на себя внимание следующие фенотипические особенности: короткая шея, полные губы, гиперподвижность плечевых суставов, сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника I степени, плоскостопная установка стоп, наличие ангиокератом на ягодицах и верхней трети левого бедра (рис. 4, 5). Психомоторное развитие мальчика соответствовало норме.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило нарушение внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса; синдром ранней реполяризации желудочков; повышение электрической активности левого желудочка; нарушение процессов реполяризации в виде инверсии/сглаженности зубца  $T_{III}$ , aVF. Стоя: миграция суправентрикулярного водителя ритма от синусового до предсердного, незначительная аритмия с периодами умеренной брадикардии, частота сердечных сокращений 61–71 в минуту. По данным эхокардиографии обнаружены следующие нарушения: участки некомпактного миокарда до 2 мм по нижней стенке и переднеперегородочному сегменту левого желудочка в базальном отделе; расширение левой коронарной артерии до 5 мм; дисфункция хорд митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 1+. Размер левого желудочка соответствовал верхней границе нормы.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек обнаружило нормальные размеры печени с обычной экзогенностью паренхимы; утолщение стенок воротной вены и ее ветвей; аномалию формы и увеличение желчного пузыря с утолщением его стенок; увеличение мезентериальных, парааортальных лимфоузлов и лимфоузлов в воротах печени; увеличение и диффузные изменения

поджелудочной железы; косвенные признаки гастрита (содержимое в желудке и двенадцатиперстной кишке натошак); спленомегалию; увеличение объема почек с наличием многокамерной кисты в правой почке.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга патологических изменений магистральных артерий не обнаружено; выявлена умеренная асимметрия и извитость интракраниальных отделов позвоночных артерий. В результате рентгенологического исследования костной системы установлен умеренный остеопороз, отставание костного возраста. По данным эзофагогастродуоденоскопии диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита, бульбит, дуоденит.

Окулистом была выявлена гиперметропия слабой степени с гиперметропическим астигматизмом, «веерообразное» помутнение роговицы обоих глаз.

Клинические анализы крови свидетельствовали о небольшой железодефицитной анемии (гемоглобин 106–112 г/л). В клинических анализах мочи отклонений от нормы не обнаружено. При биохимическом исследовании установлено небольшое снижение уровня сывороточного железа – 6,3 мкмоль/л (норма 6,6–28,3 мкмоль/л) и повышение содержания С-реактивного белка до 19 мг/л (норма до 5,0 мг/л). В биохимическом анализе мочи зарегистрированы повышенные показатели клиренса неорганических фосфатов (3,42; норма 0,8–3,2) и уратов (0,76; норма 0,26–0,44).

Консультация нефролога установила наличие у ребенка вторичного (на фоне болезни Фабри) поражения почек: хроническая болезнь почек, I стадия; нефромегалия; солитарная киста правой почки. Дерматолог подтвердил диагноз ангиокератомы.

Таким образом, у ребенка имелись следующие клинические проявления болезни Фабри: эпизоды повышения температуры, снижение потоотделения, ангиокератомы, акропарестезии, преимущественно в ночное время, признаки поражения сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта и глаз. Диагноз подтвержден выявлением низкой активности  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах и патогенной мутации в гене *GLA*. Наличие лимфаденопатии, периодические эпизоды повышения температуры, сопровождающиеся увеличением СОЭ, железодефицитная анемия легкой степени обуславливали необходимость проведения дифференциального диагноза с онкологическими и инфекционными заболеваниями. Консультация детского гематолога-онколога, нормальные морфологические показатели биоптата лимфатического узла позволили исключить у мальчика злокачественное новообразование. При дополнительном обследовании был исключен ряд инфекционных болезней: токсоплазмоз, боррелиоз, эхинококкоз, бруцеллез, туберкулез.

В клинике мальчик получал патогенетическую ферментозамещающую терапию препаратом Репла-

гал (агалсидаза альфа) в дозе 0,2 мг на 1 кг массы тела (2 флакона препарата на одно внутривенное микроструйное введение), медикаментозные препараты, направленные на улучшение сердечно-сосудистой деятельности (панангин, магнерот), опорно-двигательного аппарата (альфа D<sub>3</sub>-Тева, остеогенон), желудочно-кишечного тракта (диета, желчегонная и ферментная терапии). В результате применения комплекса лечебных мероприятий отмечена положительная динамика, проявляющаяся увеличением глубины и продолжительности сна мальчика, практически полным исчезновением акропарестезий, повышением аппетита и эмоционального тонуса ре-



Рис. 4. Мальчик 10,5 лет с болезнью Фабри.  
Fig. 4. Boy of 10.5 years old with Fabry disease



Рис. 5. Ангиокератомы на ягодицах и верхней трети левого бедра у мальчика 10,5 лет с болезнью Фабри.  
Fig. 5. Angiokeratomes on the buttocks and the upper third of the left thigh in a boy 10,5 years old with Fabry disease.

бенка, нарастанием двигательной активности и интереса к окружающему. По данным функциональных методов исследования исчезли косвенные признаки гастродуоденита (отсутствие содержимого в желудке и двенадцатиперстной кишке натощак).

В настоящее время 5 из 6 больных в этой семье получают ферментозамещающий препарат Реплагал (среди них 3 детей, включая пробанда). Бабушка мальчика по материнской линии жалоб не предъявляет и патогенетическую терапию не получает.

Семье проведено эффективное медико-генетическое консультирование, сообщено о высоком риске (50%) повторного рождения у супружеской пары детей с болезнью Фабри. Тетке пробанда по материнской линии (II,5 на рис. 1), страдающей болезнью Фабри и имеющей двоих детей с этой патологией, было осуществлено эффективное медико-генетическое консультирование. На сроке 11 нед беременности у женщины был взят биоптат хориона, на материале которого проведена ДНК-диагностика и установлен мужской пол плода. В гене *GLA* обнаружена миссенс-мутация с.782G>T; p.Gly261Val, харак-

терная для больных членов этой семьи. О результатах молекулярно-генетического исследования женщина была поставлена в известность, после чего она приняла решение о прерывании беременности.

### Заключение

Разработка патогенетической ферментозамещающей терапии болезни Фабри обуславливает важность ее ранней диагностики. По нашим данным, к ранним признакам болезни относятся немотивированная гипертермия, гипофункция потовых желез, кожные изменения. Заслуживает внимания наличие неспецифической симптоматики дисплазии соединительной ткани. Налаженная биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика дает возможность установить диагноз пациентам с начальными проявлениями. В такой ситуации патогенетическая терапия способна предупредить прогрессирование болезни. Как показано в приведенном примере, выявление у пробанда мутации в гене *GLA* служит основанием для обследования других членов родословной и оказания им действенной медико-генетической помощи.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E., de Jong J.G., van Weely S., Niezen-Koning K.E., van Diggelen O.P. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151–156.
2. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carrey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–254. Doi:10.1001/jama.281.3.249.
3. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1994; 3(2):1030150111.
4. Lyon M.F. Gene action in X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961; 190: 372–373.
5. Vedder A.S., Strijland A., vd Bergh Weerman M.A., Florquin S., Aerts J.M., Hollak C.E. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 106–111. Doi: 10.1007/s10545-006-0196-0.
6. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30
7. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S., Wilcox W.R., Whitley C.B., McDonald M., Finkel R. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86.
8. Mehta A., Beck M., Kampmann C., Frustaci A., Germain D.P., Pastores G.M., Sunder-Plassmann G. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase – alfa and agalsidase – beta. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 114–115. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.07.002.
9. Sestito S., Ceravolo F., Concolino D. Anderson-Fabry disease in children. *Curr Pharm Des* 2013; 19(33): 6037–6045.
10. Blau N., Duran M., Gibson K.M. Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer book, Springer Verlag Berlin Heiderberg, 2008; 860.

Поступила 05.12.17

Received on 2017.12.05

#### Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения»

#### Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment»

#### 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.

## Наследственные синдромы, ассоциированные с врожденными пороками сердца, в Азербайджане

Н.А. Гаджиева

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

## Hereditary syndromes associated with the congenital heart diseases in Azerbaijan

N.A. Gadzhieva

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Данная статья посвящена изучению частоты встречаемости и структуры генетических синдромов, ассоциированных с врожденными пороками сердца, в Азербайджане. Проанализированы результаты обследования 430 детей с врожденными пороками сердца, которые находились в детском отделении НХЦ им. акад. М.А. Топчубашова в период 2010–2015 гг. Показано, что частота хромосомной и моногенной патологии среди указанного контингента составляет  $6,5 \pm 1,2\%$  (28 детей). Хромосомные синдромы были диагностированы у 20 ( $4,7 \pm 1,0\%$ ) детей, моногенные – у 8 ( $1,9 \pm 0,7\%$ ). Хромосомная патология наиболее часто была представлена синдромом Дауна (12 пациентов). Из многогенных синдромов наиболее частым был синдром гетеротаксии (у 4 детей). Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на мультифакториальный генез большинства врожденных пороков сердца и роль неблагоприятных факторов антенатального периода, генетическая составляющая оказывает весьма важное влияние на распространенность пороков.

**Ключевые слова:** дети, врожденный порок сердца, хромосомная патология, синдром Дауна, моногенные синдромы, синдром гетеротаксии.

**Для цитирования:** Гаджиева Н.А. Наследственные синдромы, ассоциированные с врожденными пороками сердца в Азербайджане. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 78–80. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-78-80

This article is devoted to the study of the incidence and structure of the genetic syndromes associated with congenital heart diseases in Azerbaijan. The results of observation of 430 children with congenital heart diseases, which have been stayed in the Child Department of Scientific Surgery Center named after Academician M.A. Topchubashov during 2010–2015 period, have been analyzed. It was demonstrated that the incidence of the chromosomal and monogenic pathological conditions is  $6.5 \pm 1.2\%$  (28 children) among the above population. The chromosomal syndromes were diagnosed in 20 ( $4.7 \pm 1.0\%$ ) children, monogenic ones – in 8 ( $1.9 \pm 0.7\%$ ) children. The chromosomal pathological condition was mostly presented with the Down's syndrome (in 12 patents). As to the monogenic syndromes, it was mostly the heterotoxic syndrome (4 children). These data testify that in spite of the multifactorial genesis of the most of the congenital heart diseases and role of the unfavorable factors of the antenatal period, the genetic component influences with a great importance upon the prevalence rate of the malformations.

**Key words:** children, congenital heart disease, chromosomal pathological condition, Down's syndrome, monogenic syndromes, heterotoxic syndrome.

**For citation:** Gadzhieva N.A. Hereditary syndromes associated with the congenital heart diseases in Azerbaijan. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 78–80 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-78-80

В последнее десятилетие большинство авторов сходятся во мнении, что частота врожденных пороков сердца (согласно МКБ-10  $Q_{20}$ – $Q_{28}$ ) варьирует от 19 до 75 на 1000 родившихся живыми [1–3], при этом тяжелые врожденные пороки регистрируются с частотой 19,1–23,9 на 1000 рождений [4]. Большое значение в диагностике и определении генеза пороков сердца имеют фетальная и постнатальная эхокардиография, клинические и генетические методы исследования [4]. По данным литературы, в 25–40% случаев пороки сердца встречаются в ассоциации с другими аномалиями и могут быть составной частью хромосомного или моногенного синдрома [5, 6]. Раннее установление диагноза и его молекулярное подтверждение необходимы для определения жизни конкретного пациента и репродуктивного прогноза в семье [5–7].

© Н.А. Гаджиева, 2018

Адрес для корреспонденции: Гаджиева Наргиз Агакеримовна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней I Азербайджанского медицинского университета Аз1022 Баку, ул. Бакиханова, 24.

**Цель исследования:** изучение у детей частоты встречаемости и структуры генетической патологии, ассоциированной с врожденным пороком сердца, по данным специализированного кардиохирургического отделения.

### Характеристика детей и методы исследования

За период 2010–2015 гг. включительно под наблюдением детского кардиохирургического отделения Научного хирургического центра им. акад. М.А. Топчубашова Министерства здравоохранения Азербайджана находились 430 детей с врожденными пороками сердца. Проводили доплерэхокардиографическое обследование, в том числе коронарную ангиографию, ЭКГ, рентгенографию грудной клетки. Цитогенетическое исследование по стандартной методике и молекулярно-генетическое исследование были выполнены в лаборатории клиники «Биологическая медицина» в клинике Министерства здравоохранения Азербайджана. Дополнительно пациентам

Таблица. Хромосомные и моногенные синдромы, диагностированные у детей с врожденными пороками сердца (n=430)  
Table. Chromosomal and monogenic syndromes diagnosed in children with congenital heart defects (n=430)

Синдромы	Количество детей		Аномалии сердца
	абс.	%±m	
Трисомия 21 (синдром Дауна)	12	2,8±0,8	ДМПП, ДМЖТ, АВК, ТФ
Трисомия 18 (синдром Эдвардса)	2	0,5±0,3	ДМПП, ДМЖТ, ОАП, ТФ, МОМС от ПЖ, КАК, 2АК
Моносомия X (синдром Тернера)	1	0,2±0,2	КА, 2АК, АС, СГЛЖ
Деления 22 q11.2 (синдром Ди Джорджи)	5	1,2±0,5	Перерыв дуги аорты тип В, аномалии дуги аорты, общий артериальный ствол, ТФ, ТМС
Синдром Нуна	3	0,7±0,4	СЛА с дисплазией клапана, ДМПП, АВК, ГКМП, КА
Синдром Алажилия	1	0,2±0,2	СЛА, ТФ, ДМПП, АСЛА
Синдром гетеротаксии	4	0,9±0,5	ДОМС от ПМЖ, d-ТМС, АВК
Всего	28	6,5±1,2	

Примечание. ДМП – дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ОАП – открытый артериальный проток, КА – коарктация аорты; АВК – открытый атриовентрикулярный канал; 2АК – двустворчатый аортальный клапан, АС – стеноз аорты; ТФ – тетрада Фалло; СГЛЖ – синдром гипоплазии левого желудочка; ДОМС от ПЖ – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; ПСЛА – периферический стеноз легочной артерии; ПМК – пролапс митрального клапана; СЛА – стеноз легочной артерии; АВК – открытый атриовентрикулярный канал; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, d-ТМС – d-транспозиция магистральных сосудов.

проводили нейросонографию с последующей консультацией невролога, ультразвуковое исследование внутренних органов, определение инфекционного статуса. Ряд обследований проведен индивидуально, исходя из особенностей клинического статуса больных. Для качественных данных были определены частоты встречаемости факторов в выборке (Р%) и числены их стандартные ошибки ( $\pm m\%$ ).

## Результаты и обсуждение

Как представлено в таблице, различные формы генетической патологии были диагностированы у 28 (6,5±1,2%) из 430 детей с врожденными пороками сердца. При этом хромосомные синдромы (анеуплоидии, микроделеции) наблюдались у 20 (4,7±1,0%) пациентов, моногенные синдромы – у 8 (1,9±0,7%). Наиболее частой хромосомной патологией, ассоциированной с пороками сердца, был синдром Дауна.

У 5 (1,2±0,5%) пациентов был установлен синдром Ди Джорджи. Все дети имели специфический фенотип и конотрункальные пороки сердца. У 1 пациента имел место семейный вариант синдрома.

Среди моногенных состояний наиболее часто встречался синдром гетеротаксии – у 4 (0,9±0,5%) детей. В том числе у 1 ребенка обнаружена аспления.

При сопоставлении полученных нами сведений о частоте встречаемости генетических синдромов среди детей с врожденными пороками сердца с данными других источников можно отметить, что в Азербайджане эта цифра составляет 6,5±1,2%, а по данным литературы в 25–40% случаев пороки сердца встречаются в ассоциации с хромосомными аномалиями или моногенными синдромами. Возможно, это объясняется гиподиагностикой генетически детерминированных синдромов в Азербайджане.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на мультифакториальный генез большинства врожденных пороков сердца и роль неблагоприятных факторов антенатального периода, генетическая составляющая оказывает весьма важное влияние на распространенность пороков. Перспективным направлением следует считать создание эпидемиологического мониторинга и внедрение единой системы генетического регистра. Разработка и внедрение генетических регистров местного и регионального масштаба способны обеспечить возможность планового генетического консультирования семей, проведения профилактических мероприятий, пренатального установления диагноза и своевременного лечения детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Houyel L., Khoshnood B., Anderson R., Lelong N., Thiculin A., Goffinet F., Bonnet D., EPICARD Study group. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. *Orphanet J Kore Dis* 2011; 3: 6–64. DOI: 10.1186/1750-1172-6-64.
2. Richards A.A., Garq V. Genetics of congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6(2): 91–97. DOI: 10.2174/157340310791162703
3. Bhardwaj R., Rai S., Yadav A., Lakhotia S., Agrawal D., Kumar I. Epidemiology of Congenital Heart Disease in India. *Congenit Heart Dis* 2015; 10(5): 437–446. DOI: 10.1111/chd. 12220.

4. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59(6): 7–11 [Belozerov Yu.M., Bregel L.V., Subbotin V.M. The prevalence of congenital heart defects in children at the present stage. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 59(6): 7–11. (in Russ)]
5. Bernstein D. Evaluation of the cardiovascular system. In: Behrman of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2004; 1481–1488.
6. Pierpout M., Basson C., Benson D., Gelb B., Gilgla T., Goldmuntz E. et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge ascientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee. Council of Cardiovascular Disease in the Young endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2007; 115(23): 3015–3038. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183056
7. Антоненко В.Г., Котлукова Н.П., Левченко Е.Г. Микроделеция хромосом 22 CATCH22 как этиологический фактор врожденных пороков сердца. Медицинская генетика 2004; 1: 2–9. [Antonenko V.G., Kotlukova N.P., Levchenko E.G. Chromosomal microdeletion CATCH22 as an etiological factor for congenital heart defects. Meditsinskaya genetika 2004; 1: 2–9. (in Russ)]

Поступила 07.06.17

Received on 2017.06.07

*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.*

## Первичные тубулопатии

И.М. Османов<sup>1</sup>, И.Н. Захарова<sup>2</sup>, О.Б. Кольбе<sup>3</sup>, Э.Б. Мумладзе<sup>2</sup>, Г.Б. Бекмурзаева<sup>1</sup>, Е.В. Тамбиева<sup>1</sup><sup>1</sup>Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва;<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава Российской Федерации;<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

## Primary tubulopathies

I.M. Osmanov<sup>1</sup>, I.N. Zakharova<sup>2</sup>, O.B. Kolbe<sup>3</sup>, E.B. Mumladze<sup>2</sup>, G.B. Bekmurzaeva<sup>1</sup>, E.V. Tambieva<sup>1</sup><sup>1</sup>Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, Moscow;<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation;<sup>3</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Тубулопатии – группа различных по происхождению заболеваний, проявляющихся нарушением канальцевого транспорта органических веществ, воды или электролитов. Представлены клинические наблюдения разных вариантов первичных тубулопатий у детей: несахарный почечный диабет (идентифицирована гемизиготная мутация в гене *AVPR2*), дистальный ренальный тубулярный ацидоз (идентифицирована мутация гена *SLC4A1*) и почечная глюкозурия. Описана динамика клинических симптомов, этапы диагностического поиска и дифференциальной диагностики. Проанализированы трудности при подборе терапии в каждом случае, обсуждена тактика дальнейшего наблюдения.

**Ключевые слова:** дети, тубулопатии, несахарный почечный диабет, дистальный ренальный тубулярный ацидоз, почечная глюкозурия, ген *AVPR2*, ген *SLC4A1*, ген *SLC5A2*, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Османов И.М., Захарова И.Н., Кольбе О.Б., Мумладзе Э.Б., Бекмурзаева Г.Б., Тамбиева Е.В. Первичные тубулопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 81–89. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-81-89

The tubulopathies are a group of the diseases varied in the origin, which manifest with the disorder of tubular transport of the organic matters, water or electrolytes. The article presents the clinical observations of different variants of the primary tubulopathies in the children: the nephrogenic diabetes insipidus (the hemizygous mutation is identified in gene *AVPR2*), distal renal tubular acidosis (*SLC4A1* gene mutation is identified) and renal glycosuria. The dynamics of the clinical signs, phases of the diagnostic search and differential diagnostics have been described. The difficulties in the therapy selection were analyzed for each case; the tactics of the further follow-up was discussed.

**Key words:** children, tubulopathies, nephrogenic diabetes insipidus, distal renal tubular acidosis, renal glycosuria, gene *AVPR2*, gene *SLC4A1*, gene *SLC5A2*, diagnostics, treatment.

**For citation:** Osmanov I.M., Zakharova I.N., Kolbe O.B., Mumladze E.B., Bekmurzaeva G.B., Tambieva E.V. Primary tubulopathies. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(1): 81–89 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-81-89

**Т**убулопатии – группа различных по происхождению заболеваний, проявляющихся нарушением канальцевого транспорта органических веществ, воды или электролитов [1]. Все тубулопатии разделяют на две основные группы: наследственные (первичные) и приобретенные (вторичные).

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Османов Исмаил Магомедтагирович – д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, гл. внештатный нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы Бекмурзаева Гульфижат Баудиновна – врач отделения нефрологии ДКБ им. З.А. Башляевой

Тамбиева Екатерина Валерьевна – к.м.н., зав. отделением нефрологии ДКБ им. З.А. Башляевой

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования

Мумладзе Этьери Борисовна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования

125993 Москва, ул. Баррикадная д.2/1, стр.1

Кольбе Ольга Борисовна – к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова д.1

При первичных тубулопатиях нарушение транспорта веществ по почечным канальцам связано с врожденным дефектом ферментных систем и/или неполноценностью (дисплазией) мембран клеток. Тубулопатии классифицируют в зависимости от локализации транспортного дефекта определенного отдела нефрона [2].

**Проксимальные тубулопатии**

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет)  
Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Синдром Фанкони (Де Тони–Дебре)

Ренальная глюкозурия

Болезнь Дента

**Петлевые тубулопатии**

Синдром Барттера

**Дистальные тубулопатии**

Синдром Гительмана

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Псевдогипоальдостеронизм

Нефрогенный несахарный диабет

Синдром Лидлла.

В зависимости от характера и степени выраженности нарушений канальцевого транспорта клинические признаки тубулопатий могут манифестировать как в первые недели жизни, так и в более позднем возрасте. Несмотря на разнообразие тубулопатий, клинически они проявляются различным сочетанием таких симптомов, как: артериальная гипертензия/гипотензия, полиурия, полидипсия, рахитоподобные изменения, задержка физического развития, а также метаболическими нарушениями в виде ацидоза/алкалоза, патологией натрий-калийного и кальций-фосфорного гомеостаза [3]. Некоторые виды тубулопатий протекают достаточно благоприятно, без выраженных нарушений гомеостаза и не требуют специфической терапии (например, ренальная глюкозурия) [4]. Однако при большинстве первичных тубулопатий уже в грудном возрасте у детей отмечаются возбудимость, рвота, необъяснимые подъемы температуры тела, обусловленные водно-электролитными расстройствами. Эти симптомы зачастую трактуются участковыми педиатрами как проявления других заболеваний. До момента постановки диагноза и начала лечения возможны повторные приступы дегидратации с гипернатриемией, приводящие к судорогам и задержке психического развития.

Многие тубулопатии сопровождаются нефрокальцинозом, рецидивирующей мочекаменной болезнью, прогрессирующее течение которых приводит к потере почечных функций. Нередко первичная канальцевая дисфункция осложняется инфекцией мочевой системы и дети получают длительные курсы антибактериальной терапии без стойкого эффекта. Выраженная полиурия (при нефрогенном несахарном диабете) может вызывать расширение мочевых путей (за счет чрезмерного объема мочи) и развитие почечной недостаточности. Поэтому очень важно вовремя заподозрить и распознать соответствующие метаболические нарушения, связанные с дисфункцией почечных канальцев, для предотвращения тяжелых осложнений и обеспечения нормального физического и нервно-психического развития ребенка.

### Клинический пример 1

Мальчик О., 7 лет. Наблюдается в отделении нефрологии ДГКБ им З.А. Башляевой с трех лет.

Наследственность не отягощена. Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в III триместре, первых своевременных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3630 г, длина 52 см, закричал сразу. Ранний анамнез без особенностей. На грудном вскармливании находился до года, прикорм введен с 6 мес жизни в виде овощного пюре, далее каши, фруктовое пюре, мясо. Из инфекций перенес ОРВИ. Аллергоанамнез не отягощен. Прививки проведены по возрасту. Наблюдался у невролога с задержкой речевого развития с 3 до 5 лет, у офтальмолога –

по настоящее время с диагнозом: диспластичный синдром, сходящееся косоглазие.

На первом году жизни отмечалось частое повышение температуры без явных причин. В анализах мочи и крови воспалительных изменений не было. В разовых анализах относительная плотность мочи составляла: в 6 мес жизни – 1015, в 1 год – 1007, в 3 года – 1000–1002. На втором году жизни обратили внимание на повышенную жажду и частые мочеиспускания у ребенка, нарастающие в динамике, что послужило поводом для первой госпитализации в возрасте 3 лет (2013 г.). При осмотре в отделении: рост 94 см, масса 13,3 кг. Симптомы обезвоживания нет. По органам без особенностей. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст. Стул оформленный. Частота мочеиспусканий 10–15 раз в сутки. Диурез 2–2,5 л, объем выпитой жидкости 3–3,5 л/сут. В клиническом и биохимическом анализах крови нарушений не выявлено; уровень глюкозы, калия, натрия, хлора, фосфора, магния, кальция в пределах нормы. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Шварцу – 90 мл/мин. Кислотно-основное состояние (КОС) без патологии. В общем анализе мочи: реакция 5,5 – 6,5, белка и глюкозы нет, осадок нормальный. Биохимический анализ мочи без отклонений. В анализе мочи по Зимницкому относительная плотность 1000–1002. Проведена проба с сухоедением и с антидиуретическим гормоном (минирином); результат отрицательный – нет повышения относительной плотности мочи и уменьшения полиурии. Консультирован офтальмологом, заключение: косоглазие паралитическое OS сходящееся. Консультирован эндокринологом: данных о наличии эндокринологической патологии нет. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек и мочевого пузыря структурных нарушений не выявлено, расширения собирательных систем и остаточной мочи нет.

Выполнено молекулярно-генетическое обследование методом прямого секвенирования с анализом экзонов 1–3 и примыкающих участков интронов гена *AVPR2*, а также экзонов 1–4 и примыкающих участков интронов гена *AQP2*. В гене *AVPR2* выявлена гомозиготная мутация с.331\_332delCT, р.V111fsX191. В гене *AQP2* мутаций не обнаружено. Учитывая результаты проведенных исследований, был поставлен **диагноз: нефрогенный несахарный диабет, X-сцепленный рецессивный. Хроническая болезнь почек, 1 стадия.**

Рекомендована диета с ограничением соли, адекватная регидратация (не ограничивать прием жидкости по количеству и времени, давать воду каждые 1–2 ч и не менее 2–3 раз ночью). Начата терапия гипотиазидом в дозе 1 мг/кг в сутки с последующим повышением до 2 мг/кг в сутки.

При контрольном обследовании в возрасте 5 лет (2015 г.) отставания в физическом развитии нет: масса 19 кг, рост 112 см. Получает гипотиазид в дозе 50 мг/сут. Жалобы на полиурию, жажду. Кожные

покровы бледно-розовые. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 94 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание безболезненное, диурез 2,9–3,3 л, количество выпитой жидкости за сутки 3,5–4 л. Стул оформленный, регулярный.

В биохимическом анализе крови, мочи, КОС метаболических и электролитных нарушений не выявлено. Клинические анализы крови и мочи без патологии. При УЗИ почек расширения собирательных систем и мочеточников нет, остаточная моча 14 мл (при наполнении мочевого пузыря до 195 мл), повышение индексов сосудистого сопротивления на всех уровнях почечных артерий обеих почек до 0,72–0,73. СКФ по Шварцу 80 мл/мин. Относительная плотность мочи 1000–1004. Учитывая сохраняющуюся полиурию, ухудшение почечных функций по данным УЗИ с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и клиренса, помимо гипотиазида к терапии был подключен индометацин в дозе 1 мг/кг в сутки (с последующим увеличением дозы до 2 мг/кг) в два приема.

В течение 1,5 лет получал рекомендованную терапию с положительным эффектом: полиурия не превышала 3 л в сутки, плотность мочи повысилась до 1004–1008. Была сделана попытка отменить индометацин и заменить гипотиазид на комбинированный препарат мочуретик (гипотиазид + амилорид). На фоне приема мочуретика состояние пациента ухудшилось: выросла полиурия (до 5–6 л), жажда, появилась вялость, гипотония. Препарат был отменен и назначена прежняя схема лечения: гипосолевая диета, гипотиазид 25 мг 2 раза в день, индометацин 25 мг 2 раза, маалокс по 10 мл 2 раза в день. Рекомендован контроль КОС, креатинина, электролитов крови один раз в 3 мес, УЗИ почек один раз в 6 мес, учитывая длительность получения индометацина – проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Последний осмотр в марте 2017 г. Состояние ребенка стабильное. На сегодняшний день ребенок наблюдается с клиническим диагнозом: **нефрогенный несахарный диабет; X-сцепленный рецессивный; хроническая болезнь почек 2-я стадия; косоглазие паралитическое OS сходящееся.**

## Клинический пример 2

Мальчик Е., 2 мес жизни (06.10.2013 г. рождения), находился в ДГКБ им. З.А. Башляевой с 07.12.13 г. по 24.01.14 г.

Родословная отягощена: у матери – хронический пиелонефрит, микролитиаз. Из анамнеза: ребенок от 4-й беременности (1, 2-я – медицинский аборт, 3-я – замершая беременность на 7–8-й неделе), протекавшей с анемией на всем протяжении, с угрозой

прерывания в I триместре, с нефроптозом, хроническим пиелонефритом, микролитиазом в III триместре. В связи с чем женщина принимала дюфастон, утрожестан, гинепрал, верапамил, препараты железа, магне В<sub>6</sub>, канефрон. Роды первые, в срок на 38-й неделе, самостоятельные. Масса при рождении 3639 г, длина 51 см, ребенок закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/9 б. Грудное вскармливание до 2 нед жизни, затем кормление смесью Нутрилон комфорт. С рождения плохо ел, прибавка в массе за первый месяц жизни 100 г. В возрасте 1 мес в общем анализе мочи выявлена лейкоцитурия до 80 в поле зрения, по данным УЗИ почек – пиелюктазия справа, ювенильная дольчатость с обеих сторон, гиперэхогенные пирамиды. Госпитализирован в Морозовскую детскую городскую больницу (с 13.11.13 г. по 04.12.13 г.), где наблюдался с диагнозом: инфекция мочевой системы; аномалия органов мочевой системы; двусторонняя пиелюктазия; синдром гиперэхогенных пирамид; гипоксически-ишемическое поражение ЦНС; синдром вегетативной дисфункции; недостаточность питания 2-й степени.

При анализе выписки из истории болезни: не лихорадил, в анализе крови отмечался лейкоцитоз  $17,6–23,4 \cdot 10^9/\text{л}$  (при выписке из стационара лейкоциты  $13,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз  $504–757 \cdot 10^9/\text{л}$ , анемия (гемоглобин 109 г/л). В биохимическом анализе крови калий 3,9–3,3 ммоль/л (норма 4,0–5,5 ммоль/л); кальций общий 2,79 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л); ионизированный – 1,48 ммоль/л (норма 0,9–1,15 ммоль/л). В анализе мочи: pH 6,5–7,0, лейкоциты 50–80 (при выписке 10–15) в поле зрения, эритроциты 5–6. В посеве мочи рост *E.coli*  $10^6/\text{мл}$ , в повторном анализе – роста нет. Исследование КОС не проводилось. Получил инфузионную (5% глюкозой и физиологическим раствором) №10, энерготропную (элькар), антибактериальную терапию цефтриаксоном, затем фурагином (на амикацин отмечались рвота и затрудненное дыхание). В связи с гипотрофией осуществлена коррекция питания (введена специализированная смесь Инфантрини 100–200 мл в сутки). Выписан в удовлетворительном состоянии. Со слов матери ребенок после выписки из стационара (с 04.12.13 г.) стал вялым, сонливым, плохо сосал, 7.12 после каждого кормления отмечалась рвота, повысилась температура, появился сухой кашель. Машиной скорой медицинской помощи госпитализирован в ДГКБ им. З.А. Башляевой с диагнозом: ОРВИ? Кишечная инфекция неустановленной этиологии? Инфекция мочевой системы.

При поступлении: масса 3580 г, температура  $38,7^\circ\text{C}$ , в сознании, вялый. Кожные покровы бледные, с мраморным рисунком, сухие, эластичность снижена. Подкожная жировая клетчатка выражена слабо, тургор тканей и мышечный тонус снижены. Отеков нет. Большой родничок 1x2 см, немного запавший. Кашель сухой, необильные слизистые вы-

деления из носовых ходов. Частота дыхания 40 в минуту, одышка. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипы проводные. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ЧСС 129 в минуту, артериальное давление 88/41 мм рт.ст. Живот мягкий, слегка вздут, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, селезенка не пальпируется. Почки пальпируются с двух сторон. Моча по уретральному катетеру – мутная. В анализе крови: гемоглобин 102 г/л, лейкоциты  $18,1 \cdot 10^9$  / л, нейтрофилы 60%, тромбоциты  $640 \cdot 10^9$  / л. КОС: рН 7,28; ВЕ –13,8; калий 1,9 ммоль/л (норма 3,8–5,5 ммоль/л); хлор 117 ммоль/л (норма 90–110 ммоль/л); кальций ионизированный – 1,88 ммоль/л (норма 1,13–1,32 ммоль/л).

По результатам осмотра состояние оценено как очень тяжелое за счет водно-электролитных, метаболических нарушений и интоксикации у ребенка с ОРВИ, пиелонефритом на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС. С 7.12 по 16.12 мальчик находился в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

#### Результаты обследования

Рентгенография грудной клетки от 07.12: инфильтративных теней нет. Корни малоструктурны. Сердце в норме. Синусы свободны. Контуры диафрагмы четкие. УЗИ брюшной полости и почек от 8.12: умеренная гепатомегалия. Увеличение размеров почек (правая – 57 x 32 x 30 мм, левая – 65 x 31 x 19 мм). Синдром гиперэхогенных пирамидок почек. Диффузные изменения стенок чашечно-лоханочной системы. Двусторонняя пиелоэктазия (9–10 мм).

В посеве мочи рост *Enterococcus faecium*  $1 \cdot 10^5$  мл, посев крови стерильный. В анализах мочи рН 7,0–7,5, белок 0,2 г/л, лейкоциты 30–33 в поле зрения. УЗИ привратника: данных о наличии пилоростеноза нет. В связи со снижением уровня гемоглобина до 69 г/л на 3-й день госпитализации дважды переливалась эритроцитная масса. Показатели коагулограммы в пределах нормы. Явных кровотечений, очаговой неврологической симптоматики не отмечалось, при нейросонографии выявлены очаговые изменения в перивентрикулярных отделах слева (ишемия? кровоизлияния?) на фоне общедиффузных гипоксически-ишемических нарушений, затруднение венозного оттока по стенке внутренних мозговых вен. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга – кровоизлияния в сосудистые сплетения боковых желудочков, объемных внутричерепных кровоизлияний нет. Консультирован нейрохирургом: оперативное вмешательство не показано.

Ребенок кормился через зонд смесью Нутрилон комфорт и частично был на парентеральном питании (смофлипид 20%, аминовен 15%) с постепенным переводом на полное энтеральное питание по 80 мл 7–8 раз к 9-му дню госпитализации. Получал: инфузионную терапию – глюкоза 5%, КС1 4% до 4 ммоль/кг в сутки,  $MgSO_4$  25% 0,5 мл/сут, сода 4% по показаниям (при рН < 7,25); антибактериальную терапию (максипим по 110 мг 3 раза в день с 07.12.13 г. по 12.12.13 г., Меронем 70 мг 3 раза в день с 13.12.13 г. по 23.12.13 г., зивокс 40 мг 3 раза в день с 12.12.13 г. по 27.12.13 г.); Дифлюкан 40 мг один раз в день, виферон, муколитики, увлажненный кислород. На фоне лечения была достигнута положительная динамика: перестал лихорадить к 5-му дню госпитализации, была купирова-



Рисунок. Ультрасонография почек. Синдром гиперэхогенных «белых пирамид» – нефрокальциноз мозгового слоя почек.

Figure. Image. Kidney ultrasonography. Hyperechoic "white" pyramid syndrome – brain layer of a kidney's nephrocalcinosis.

на рвота и срыгивания, полиурия уменьшилась с 10 до 5,5 мл/кг/ч. В массе прибавил 260 г. Сохранялся гиперхлоремический компенсированный метаболический ацидоз и стойкая гиперкальциемия (при отсутствии гиперкальциурии). Гипокалиемия корректировалась на фоне постоянной инфузионной терапии.

При повторном УЗИ почек (см. рисунок): синдром «белых» пирамид (нефрокальциноз мозгового слоя почек), двусторонняя пиелоэктазия (7–8 мм). В связи с выраженной и стойкой гиперкальциемией (максимально – 3,42 ммоль/л) определялся уровень метаболитов витамина D (норма), паратгормона (<3 пг/мл при норме 11–67 пг/мл), уровень фосфора в крови и моче не исследован по техническим причинам. УЗИ щитовидной железы патологии не выявило. Учитывая характер и стойкость метаболических и электролитных нарушений, проявления нефрокальциноза по данным УЗИ, было сделано заключение о течении пиелонефрита на фоне врожденной тубулопатии. С 16.12 (9-й день госпитализации) ребенок переведен для дальнейшего обследования и лечения в отделение нефрологии, где продолжалась инфузионная (с коррекцией метаболических и электролитных нарушений), антибактериальная, противовирусная терапия, подключены пробиотики (бифидум беби) и димефосфон. Консультирован окулистом, эндокринологом, отоларингологом – патологии не выявлено.

Проведено УЗИ сердца: открытый артериальный проток (2,7 мм) со сбросом крови слева направо. Открытое овальное окно (1,8 мм) со сбросом крови слева направо. Размеры полостей сердца в пределах возрастной нормы. Выпот в полости перикарда в небольшом количестве (за переднебоковыми стенками 3,6 мм, в области верхушки 4 мм). Сеть Хиари в полости правого желудочка. Показатели систолической функции левого желудочка в пределах нормы.

С 20.12. (13-й день госпитализации) состояние мальчика вновь стало постепенно ухудшаться: нарастала вялость, быстро истощался, однократно отмечалась рвота, затем срыгивания, периодически беспокоился. Проведена смена питания – смесь Хипп ГА по 60–65 мл 8 раз. 22.12 повысилась температура до 38,1°C, с 24.12 стул стал разжиженным с непереваженными комочками. По данным КОС – вновь декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,25,  $\text{HCO}_3^-$  11,1 ммоль/л, ВЕ–12,5), хлор 118 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л. В анализе крови воспалительных изменений нет, в анализе мочи сохранялась лейкоцитурия до 30 в поле зрения. При копрологическом исследовании выявлена стеаторея 1-го и 2-го типов (+++), увеличено содержание углеводов (0,75%). При исследовании кала на условнопатогенную флору выделены *Escherichia coli*  $1 \cdot 10^9$ , *Klebsiella pneumoniae*  $1 \cdot 10^9$ , *Enterococcus sp*  $1 \cdot 10^8$ , *Citrobacter freundii*  $1 \cdot 10^8$ . Проведена коррекция питания: чередовали смесь Хипп ГА с безлактозной смесью Semilak izomil (1:1), а с 27.12

ребенок вновь переведен на частичное парентеральное питание (до 60% от суточного объема), с 30.12 энтерально стал получать смесь Нутрилон пепти гастро (в связи с массивной стеатореей) в сочетании с частичным парентеральным питанием. Были отменены антибиотики и противогрибковый препарат. Назначены панкреатические ферменты 2000 мг/кг (креон). С антибактериальной целью – фурагин 7 мг/кг в сутки. Продолжалась инфузионная терапия с коррекцией ацидоза, гипокалиемии, подключена кокарбоксилаза.

Несмотря на проводимую терапию, ребенок продолжал терять в массе, срыгивал, не удавалось добиться коррекции ацидоза более чем на 24–48 ч, в связи с чем вновь был переведен в ОРИТ, где находился с 30.12 до 10.01. При контрольных исследованиях: рентгенография грудной клетки – инфильтративных и очаговых теней нет; УЗИ брюшной полости – печень, селезенка, поджелудочная железа не изменены, УЗИ почек – эхопризнаки нефрокальциноза, при ЦДК обеднение кровотока с обеих сторон, расширения собирательных систем нет. УЗИ сердца – положительная динамика: открытый артериальный проток (1,3 мм) со сбросом крови слева направо. Открытое овальное окно (1,6 мм) со сбросом крови слева направо. Размеры полостей сердца в пределах возрастной нормы. Поперечные трабекулы в полости левого желудочка. Сеть Хиари в полости правого предсердия. Показатели систолической функции левого желудочка в пределах нормы. Выпот в полости перикарда не определяется.

На фоне лечения прекратились срыгивания, стал прибавлять в массе, улучшился характер стула, был переведен на полное энтеральное питание. С 4.01.14 лихорадка до 39°C, стал беспокойным, отмечалась выраженная мраморность кожных покровов. В области установки подключичного катетера слева отмечалась гиперемия кожи и отечность. Катетер удален, установлен центральный венозный катетер (ЦВК) справа. В анализе крови воспалительные изменения в виде лейкоцитоза ( $29,1 \cdot 10^9$ /л) нейтрофильного характера (78%) со сдвигом влево (палочкоядерные нейтрофилы 15%). Уровень прокальцитонина 52,8 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл). В анализе мочи: рН 8,0, белок 0,4 г/л, лейкоциты 10–12. В посевах крови из удаленного катетера – рост *Stenotrophomonas (X.) maltophilia*. Начата антибиотикотерапия: левофлоксацин по 50 мг 4 раза в день и ванкомицин по 50 мг 4 раза в день, иммуноглобулин №3. В связи с купированием воспалительного процесса с 10.01.14 ребенок вновь переведен в отделение нефрологии.

С этого периода ребенок находился на энтеральном питании, не срыгивал, прибавлял в массе, стал активнее. Купированы воспалительные изменения в анализе крови, посевах крови и мочи от 15.01.14 – стерильны, в крови повышены активность щелочной фосфатазы (в 2 раза) и уровень хлора (119 ммоль/л при норме 90–110 ммоль/л); остальные показатели

(общий белок, трансаминазы, лактатдегидрогеназа, билирубин, холестерин, глюкоза, мочеви́на, креатинин, железо, натрий) в пределах нормы. Содержание калия и кальция нормализовалось на фоне постоянной корректирующей терапии. Сохранялся метаболический ацидоз (рН 7,25–7,37; АВЕ – 4,9–13,8), что периодически требовало инфузий 4% соды. В анализах мочи рН 7,0–8,0, лейкоцитурия не более 10–20 в поле зрения.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных у двухмесячного ребенка с отягощенной наследственностью по мочекаменной болезни, от патологически протекавшей беременности, с тяжелым нарушением нутритивного статуса, страдающего пиелонефритом с месячного возраста, выявлен выраженный стойкий гиперхлоремический метаболический ацидоз, гипокалиемия, гиперкальциемия; постоянно щелочная реакция мочи, в том числе при декомпенсации ацидоза (рН <7,25,  $\text{HCO}_3^-$  11 ммоль/л); отсутствие глюкозурии, аминоацидурии (обследован на 32 аминокислоты), выраженный нефрокальциноз по данным УЗИ, был поставлен клинический диагноз: **дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I типа). Вторичный пиелонефрит на фоне тубулопатии, рецидивирующее течение. Гипоксическо-ишемическое поражение головного мозга. Недостаточность питания 2-й степени. Открытый артериальный проток. Открытое овальное окно.** Рекомендовано молекулярно-генетическое исследование.

С целью стабильной коррекции ацидоза и электролитных нарушений с 20.01.14. ребенку был назначен препарат калинор – смесь цитрата и карбоната калия и лимонной кислоты (1,56/2,5 г) по 1 таблетке в 50–100 мл воды дробно в течение суток. На фоне лечения калинором достигнута стойкая нормализация КОС: рН 7,35–7,42,  $\text{HCO}_3^-$ –22,2 ммоль/л, НВЕ –2,  $\text{K}^+$  – 4,5 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  – 1,25 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  – 108 ммоль/л. С 22.01.14. прекращена инфузионная терапия, подключичный катетер удален. Состояние ребенка стабильное. Кормление: по 110–120 мл 6–7 раз в сутки Нутрилон пепти гастро, смесь переносит хорошо. Масса 4742 г (+1162 г за 48 дней), длина 60 см, окружность головы 37 см, окружность груди 34 см. В связи с желанием матери провести дальнейшее лечение за рубежом 24.01.14 г. ребенок в возрасте 3,5 мес был выписан с рекомендациями продолжить прием калинора (под контролем ЧСС и КОС), элькара, 2% ксидифона, фурамага, бифиформа беби.

При обследовании в Германии был подтвержден диагноз первичного аутосомно-доминантного дистального ренального тубулярного ацидоза (I-го типа). При молекулярно-генетическом обследовании выявлена мутация гена *SLC4A1* (хромосома 17q21–22), обуславливающая нарушение структуры хлоридно-бикарбонатного транспортера базолатеральной мембраны кортикальных собирательных

трубочек (anion exchanger 1). Рекомендовано продолжить назначенную терапию.

### Клинический пример 3

Мальчик С., возраст 4 мес жизни (дата рождения 20.10.2016 г.), находился в нефрологическом отделении ДГКБ им. З.А. Башляевой с 19.03.2017 г. по 22.03.2017 г.

Наследственность по эндокринной патологии не отягощена. Старший ребенок здоров. Из анамнеза: ребенок от третьей беременности, протекавшей с глюкозурией в III триместре, вторых самостоятельных родов на 39-й неделе гестации. Масса при рождении 3400 г, длина 53 см, закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании. Периодически наблюдается разжиженный стул, с комочками зелени, частотой 5–7 раз в сутки. Перед госпитализацией проводилось исследование кала и обнаружено повышенное содержание углеводов. Участковым педиатром рекомендована ферментотерапия (лактаза беби), лечение не начато. Инфекционными заболеваниями не болел. Темпы нервно-психического и физического развития соответствовали возрасту. Получает витамин  $\text{D}_3$  (вигантол) с 1 мес жизни по 1 капле, с 2 мес жизни в связи с диагностированием рахита – по 6 капель (4000 МЕ) ежедневно.

В возрасте 3 мес впервые сделан анализ мочи, выявлена глюкозурия 55 ммоль/л, сохраняющаяся при повторных исследованиях (28–55 ммоль/л). В крови уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в норме. По данным УЗИ почек патологии не выявлено. В массе не теряет, прибавка достаточная. Госпитализирован для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

При осмотре в отделении: ребенок активный, гулит, улыбается, сосет активно. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Масса 7,4 кг, длина 66 см. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Незначительная мышечная дистония (преобладает тонус мышц справа). Голова неправильной формы (скошенность затылка справа), кости черепа плотные, большой родничок 1,5 x 1 см. Деформаций конечностей, грудной клетки, «рахитических четок» нет. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Число дыханий 34 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 128 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень +2 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул кашицеобразный, желтого цвета. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Наружные половые органы сформированы правильно. Проявлений полиурии и полидипсии нет.

При обследовании: в анализе крови без патологии. В биохимическом анализе крови повышение активности аспаратаминовой трансаминазы до 63 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), уровня холестерина до 6,4 ммоль/л (норма 3,5–6,2 ммоль/л), общего кальция до 2,66 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л). Осталь-

ные показатели, в том числе глюкоза (5,4 ммоль/л), в пределах нормы, за исключением ионизированного кальция — незначительное повышение (1,30–1,32 ммоль/л при норме 1,1–1,3 ммоль/л). Гликемический профиль без патологии. Показатели КОС (в течение 3 дней) в пределах нормы. Уровень паратгормона в пределах нормы. В анализе мочи: рН 6,0, удельный вес 1010, белка нет, глюкоза 30 ммоль/л, лейкоциты 1–2, эритроциты измененные 0–1. В биохимическом анализе мочи кальциурии не выявлено. Анализ мочи на  $\beta_2$ -микроглобулин нормальный. При УЗИ брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря (крючкообразная форма, перегиб в теле с формированием неполной циркулярной перегородки); метеоризм; печень, селезенка, поджелудочная железа не изменены. При УЗИ почек с ЦДК патологии не обнаружено. Консультирован офтальмологом: очаговых изменений, кровоизлияний на глазном дне нет. Консультирован эндокринологом: данных о нарушении углеводного обмена нет.

На основании клинико-anamnestических данных и результатов проведенного обследования был поставлен **диагноз: изолированная почечная глюкозурия; деформация желчного пузыря; транзиторная лактазная недостаточность.**

Ребенок выписан под наблюдение педиатра и нефролога по месту жительства с рекомендациями: провести коррекцию питания (при сохранении изменений стула давать ребенку в каждое кормление лактазу), при гипогалактии (в отделении при контрольном взвешивании за сутки высосал 600 мл, после кормлений молока не оставалось) — докармливать смесью с пониженным содержанием лактозы); уменьшить дозу витамина D<sub>3</sub> до 2 капель (1000 МЕ) и заменить на водную форму (аквадетрим); провести исследование уровня метаболитов витамина D в крови с последующей коррекцией его дозы; хофитол по 2,5 мл 3 раза в день 1 мес; контроль анализов мочи 1 раз в месяц, биохимический анализ крови 1 раз в 3 мес; консультация генетика.

## Обсуждение

Первый клинический пример демонстрирует редкое наследственное заболевание, характеризующееся отсутствием проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентностью к действию антидиуретического гормона при его адекватной секреции за счет мутации гена *AVPR2*, кодирующего рецептор к аргинин-вазопрессину [5]. Частота мутаций у лиц мужского пола составляет 4 на 1 000 000 населения. У нашего пациента заболевание манифестировало на первом году жизни, что проявлялось эпизодами дегидратации с повышением температуры, а полиурия и полидипсия могли маскироваться физиологической полиурией/поллакиурией и полидипсией грудного возраста. Наличие жалоб родителей на повышенную жажду, учащенные мочеиспускания и большое количество выделяемой

мочи с низкой относительной плотностью со второго года жизни ребенка должны были послужить поводом для более раннего обследования.

Адекватное восполнение жидкости и прием диуретика в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом позволяет контролировать степень полиурии, избегая дегидратации, расширения мочевых путей и обеспечивая полноценное развитие ребенка. Действие гидрохлортиазида у таких пациентов обусловлено повышением экскреции натрия с мочой, что ведет к снижению внутрисосудистого объема. Это повышает реабсорбцию натрия и воды в проксимальном канальце, снижает водную нагрузку на чувствительные к антидиуретическому гормону части собирательных трубочек (т.е. уменьшается полиурия). Следует следить за развитием гипокалиемии. Иногда в сочетании с гидрохлортиазидом может быть использован амилорид с калийсберегающей целью. Однако нашему пациенту такая комбинация не подошла. Применение индометацина основано на его ингибирующем действии на синтез простагландинов, являющихся антагонистами антидиуретического гормона. Тем самым препарат повышает концентрационную способность почек. При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов следует помнить о возможности гастроинтестинальных побочных эффектов, в связи с чем длительность терапии обычно не превышает двух лет.

Второй клинический пример демонстрирует раннюю манифестацию врожденной тубулопатии, обусловленной нарушением экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона. Первые, неспецифические симптомы в виде вялого сосания, недостаточной прибавки в массе, срыгивания не расценивались как проявления возможных метаболических и электролитных нарушений. Остались без внимания гипокалиемия и гиперкальциемия, выявленные при госпитализации по поводу инфекции мочевой системы в возрасте 1 мес жизни. Изменения почек, по данным УЗИ, в виде гиперэхогенности пирамид, пиелэктазии трактовались, по-видимому, как проявления воспалительного процесса на фоне аномалии мочевого выделительной системы.

Стойкий гиперхлоремический ацидоз, сопровождающийся выраженной гипокалиемией, позволил сделать заключение о его почечном генезе. Однако, несмотря на раннюю диагностику тубулопатии в нашем стационаре, отмечались значительные трудности в достижении нормализации метаболических и электролитных отклонений. Это объяснялось усугублением имеющихся расстройств, присоединением ОРВИ, наличием патологии ЦНС и сердечно-сосудистой системы, необходимостью длительной и массивной антибактериальной терапии по поводу пиелонефрита и катетерассоциированной инфекции, развитием вторичных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Потребовались определенные

усилия по подбору питания ребенку для коррекции нутритивного статуса.

Для идентификации дистального почечного тубулярного ацидоза проводился дифференциальный диагноз с синдромом Фанкони (отсутствовали глюкозурия и аминоацидурия), с проксимальным ренальным тубулярным ацидозом (отсутствовало подкисление мочи —  $\text{pH} < 5,5$  на фоне тяжелого метаболического ацидоза со снижением уровня  $\text{HCO}_3^-$  менее 15 ммоль/л; наличие нефрокальциноза). Клинически не всегда возможно определить первичный или вторичный ренальный тубулярный ацидоз имеет место. Изолированный дистальный ренальный тубулярный ацидоз встречается крайне редко. Он может быть спорадическим, наследственным (иногда сочетается с тугоухостью) или развиваться вторично на фоне заболеваний, которые сопровождаются нефрокальцинозом. В нашем случае у ребенка были исключены гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, первичная гипероксалурия, не было поражения других органов, ребенок не получал нефротоксичных препаратов. Для медулярной кистозной болезни и губчатой почки (при отсутствии визуализации кист при УЗИ) не характерна столь ранняя манифестация и высокая степень метаболических и электролитных расстройств. Выраженная гиперкальциемия при нормальной экскреции кальция с мочой объяснена нами как следствие вымывания кальция из кости на фоне длительного метаболического ацидоза. Окончательная верификация диагноза первичного дистального ренального тубулярного ацидоза возможна после проведения молекулярно-генетического исследования, что и было сделано у данного ребенка [6].

Цель терапии — восстановление роста, ликвидация изменений в костях и профилактика дальнейшего отложения кальция в почках. Обычно проводится коррекция ацидоза бикарбонатом натрия и/или цитратной смесью. Хорошие результаты, как и в нашем случае, достигаются на фоне приема калинора, но, к сожалению, препарат не поставляется в Россию.

В третьем клиническом примере представлен пациент с тубулопатией, обусловленной нарушением транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почек, при нормальном уровне глюкозы в крови. Распространенность заболевания варьирует от 0,6 до 6,3%, в зависимости от диагностических критериев, используемых для постановки диагноза семейной ренальной глюкозурии. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и вызвано мутацией гена *SLC5A2*, который кодирует переносчик глюкозы SGLT2, расположенный в начальных отделах проксимальных канальцев [7]. Лечение не требуется, риск сахарного диабета не повышен.

В конечных отделах проксимальных канальцев и тонкой кишке расположен другой переносчик — SGLT1 (котранспортер-1), кодируемый геном *SLC5A1*. Кроме глюкозы, этот котранспортер может переносить галактозу. При мутациях гена *SLC5A1*, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, происходит нарушение всасывания глюкозы и галактозы с развитием синдрома глюкозогалактозной мальабсорбции. Заболевание проявляется водянистым поносом, реакция кала кислая, в нем содержатся сахара. Возможна глюкозурия. Для прекращения поноса требуется назначение пищевого рациона, не содержащего глюкозы и галактозы.

У нашего пациента доминировала бессимптомная глюкозурия. Резко выраженные изменения характера стула, достаточная прибавка в массе (за исключением последней недели из-за развития гипогалактии у матери) при повышенном содержании углеводов в кале свидетельствовали скорее о транзиторной лактазной недостаточности. Окончательная верификация диагноза и уточнение типа наследования нарушения всасывания глюкозы будут возможны после молекулярно-генетического исследования.

Выявленная незначительная гиперкальциемия у пациента при отсутствии кальциурии и нормальном уровне паратгормона может быть связана с приемом витамина D в дозе 4000 МЕ на протяжении 3 мес. В связи с чем требуется корректировка дозы витамина D под контролем уровня его метаболитов и содержания кальция в крови и моче для предотвращения развития нефрокальциноза. При сохранении симптомов холестаза (повышение активности трансаминаз, уровня холестерина) у ребенка с аномалией желчного пузыря может потребоваться в дальнейшем назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Выявленная незначительная гиперкальциемия у пациента при отсутствии кальциурии и нормальном уровне паратгормона может быть связана с приемом витамина D в дозе 4000 МЕ на протяжении 3 мес. В связи с чем требуется корректировка дозы витамина D под контролем уровня его метаболитов и содержания кальция в крови и моче для предотвращения развития нефрокальциноза. При сохранении симптомов холестаза (повышение активности трансаминаз, уровня холестерина) у ребенка с аномалией желчного пузыря может потребоваться в дальнейшем назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

### Заключение

Диагностика первичных тубулопатий сложна из-за редкой встречаемости этих заболеваний, гетерогенности клинических проявлений, сходства симптомов с другими болезнями, не связанными с первичным дефектом канальцевых функций, и требует достаточного знания почечной патофизиологии и общего медицинского кругозора. Многие из таких больных, особенно в самом раннем периоде жизни, могут находиться в тяжелом состоянии. Поэтому важно вовремя заподозрить и распознать соответствующие метаболические нарушения, связанные с дисфункцией почечных канальцев. Только детальное патофизиологическое обследование и идентификация различных канальцевых генетических дефектов позволяют окончательно верифицировать нозологическую форму тубулопатии. К сожалению, в современных условиях не всегда доступны методы молекулярно-генетической идентификации болезней, возникающих вследствие мутаций в генах, кодирующих различные котранспортеры в почечных канальцах. Поэтому каждое наблюдение ребенка с ренальными тубулярными расстройствами позволяет расширить клиническое представление об этих болезнях.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баум М. Тубулопатии. Детская нефрология. Под ред. Н. Сигела. М: Практика 2006; 226–242. [Baum M. Tubulopathies. Children's nephrology. N. Sigel (ed.). Moscow: Praktika 2006; 226–242. (in Russ)]
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями. Под ред. А.А. Баранова. М 2015; 32. [Federal clinical recommendations about health care of children with tubulopathies. A.A. Baranov (ed.). Moscow 2015; 32. (in Russ)]
3. Детская нефрология. Практическое руководство. Под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М: Литтерра 2010; 400. [Children's nephrology. Practical guidance. Je. Lojman, A.N. Cygin, A.A. Sarkisjan (eds). Moscow: Litterra, 2010; 400. (in Russ)]
4. Prié D. Familial renal glycosuria and modifications of glucose renal excretion. *Diabetes Metab* 2014; 6(Suppl. 1): 12–16. DOI: 10.1016/S1262-3636(14)72690-4
5. Wesche D., Deen P.M., Knoers N.V. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(12): 2183–2204. DOI: 10.1007/s00467-012-2118-8
6. Batlle D., Haque S.K. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3691–3704. DOI: 10.1093/ndt/gfs442
7. Santer R., Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(1): 133–141. DOI: 10.2215/CJN.04010609

Поступила 16.10.17

Received on 2017.10.16

### *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.*

## Атипичная форма синдрома Гительмана с церебральными кальцификатами

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, В.И. Гузева, И.В. Аничкова, Е.Н. Суспицин

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## The atypical form of Gitelman syndrome with cerebral calcifications

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, V.I. Guzeva, I.V. Anichkova, E.N. Suspitsin

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Представлены клинико-генетические особенности редкой, атипичной формы аутосомно-рецессивного синдрома Гительмана с манифестацией в школьном возрасте. У ребенка заболевание проявлялось гипомагниемией, гипермагниурией, гипомагниемическими судорогами конечностей, метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипокальциемией, гипопаратиреозом в ассоциации с церебральными билатеральными кальцификатами в лобных долях, базальных ганглиях, мозжечке, снижением интеллекта. Диагноз подтвержден выявлением гомозиготной мутации в гене *SLC12A3*.

**Ключевые слова:** дети, синдром Гительмана, гипомагниемия, гипокалиемия, алкалоз, церебральные кальцификаты, ген *SLC12A3*, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Гузева В.И., Аничкова И.В., Суспицин Е.Н. Атипичная форма синдрома Гительмана с церебральными кальцификатами. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 90–95. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–90–95

The clinical and genetic features of the rare, atypical form of the autosomal recessive Gitelman syndrome with manifestation at school age are presented. The disease manifests in child with the hypomagnesemia, hypermagnesium, hypomagnesium limbs convulsions, metabolic alkalosis, hypokalemia, hypocalcemia, hypoparathyroidism associated with the cerebral bilateral calcifications in the frontal lobes, basal ganglia, cerebellum, and decreased intelligence. The diagnosis is confirmed by recognition of the homozygous mutation in gene *SLC12A3*.

**Key words:** children, Gitelman syndrome, hypomagnesemia, hypokalemia, alkalosis, cerebral calcifications, gene *SLC12A3*, diagnostics, treatment.

**For citation:** Leviashvili J.G., Savenkova N.D., Guzeva V.I., Anichkova I.V., Suspitsin E.N. The atypical form of Gitelman syndrome with cerebral calcifications. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 90–95 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–90–95

**Т**убулопатия с ведущим синдромом метаболического алкалоза – синдром Гительмана (Gitelman) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования (OMIM 263800), характеризуется клинической манифестацией у детей в школьном возрасте, выраженной гипомагниемией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, судорогами конечностей, гипокальциурией, отсутствием нефрокальциноза, полиурией и никтурией, нормальной концентрационной функцией почек [1]. Распространенность синдрома Гительмана 1:40 000–50 000 [1–7].

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Левиашвили Жанна Гавриловна – д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета ORCID: 0000-0002-9415-4785

Гузева Валентина Ивановна – д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Аничкова Ирина Валентиновна – к.м.н., асс.кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Суспицин Евгений Николаевич – к.м.н., доцент кафедры общей молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

В настоящее время выделяют классический синдром Гительмана с типичными клиническими проявлениями (см. таблицу) и атипичную форму с церебральными кальцификатами [1, 2, 4, 5, 7–9]. Ген *SLC12A3*, кодирующий протеин NCCT, картирован на хромосоме 16q13 [1–4, 10]. Кроме того, Гительман-подобные гипомагниемии ассоциированы с мутациями в генах *CLCNKB*, *SLC12A3*, *BSND*, *KCNJ10*, *FYXD2*, *HNF1B*, *PCBD1* [11].

В литературе описаны единичные случаи атипичной формы синдрома Гительмана с двусторонними церебральными кальцификатами [9, 12]. Клинически эта форма синдрома проявляется утомляемостью, общей слабостью, тремором, парестезией, учащенным сердцебиением, гипомагниемией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, гипопаратиреозом и, как следствие, гипокальциемией, спастическими судорогами, тетанией, изменением ЭКГ (удлиненный интервал Q–T), нарушением сердечного ритма при наличии гипокалиемии, снижением интеллекта и т.д. [9, 11, 12].

Метаболические нарушения, связанные с мутациями генов, прямо или косвенно участвующих в транспорте ионов магния ( $Mg^{2+}$ ), разделяют на четыре группы: гипомагниемии с гиперкальциурией (гены *CLDN16*, *CLDN19*, *CASR*, *CLCNKB*); Гительман-

подобные гипوماгнемии (гены *CLCNKB*, *SLC12A3*, *BSND*, *KCNJ10*, *FYXD2*, *HNF1B*, *PCBD1*); митохондриальные гипوماгнемии (гены *SARS2*, *MTTI*, синдром Кернса–Сейра); другие гипوماгнемии (гены *TRPM6*, *CNMM2*, *EGF*, *EGFR*, *KCNA1*, *FAM111A*) [11].

При нормальном уровне магния гомеостаз поддерживается в основном через регулируемую реабсорбцию в толстой восходящей части петли Генле и дистальных извитых канальцах почек. После клубочковой ультрафильтрации реабсорбируется 95–99% отфильтрованного магния. Из них 10–25% в проксимальных извитых канальцах через парацеллюлярные пути, 50–70% в толстой восходящей петле Генли, где белок claudins играет ключевую роль в регуляции парацеллюлярной реабсорбции кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и  $\text{Mg}^{2+}$ , 5–10% в дистальных извитых канальцах через трансцеллюлярные пути и апикальный магниевый канал TRPM6 [11]. Реабсорбция катиона магния ( $\text{Mg}^{2+}$ ) происходит через парацеллюлярные пути в толстой восходящей ветви петли Генле и через трансцеллюлярные пути в дистальной части извитого канальца [4, 5, 11, 13–15].

Сдвиг кислотно-основного состояния в сторону метаболического алкалоза, гипокалиемия, гипوماгнемия являются критериями диагностики синдрома Гительмана [5, 7, 16–18]. Для диагностики почечных потерь  $\text{Mg}^{2+}$  важно определять суточную и фракционную экскрецию. Расчет фракционной экскреции магния (ФЭМг) производится по формуле

$$\text{ФЭМг} = ([\text{MgUr}] \times [\text{CrPl}] / 0,7[\text{MgPl}] \times [\text{CrUr}]) \times 100\%$$

где MgUr – Mg мочи; CrPl – креатинин плазмы; MgPl – Mg плазмы; CrUr – креатинин мочи. ФЭМг более 4% указывает на почечные потери, ФЭМг менее 2% указывает на экстраренальные потери  $\text{Mg}^{2+}$  [11].

В связи с отсутствием в отечественной литературе данных о редкой, атипичной форме синдрома Гительмана с двусторонними церебральными кальцификатами приводим клиническое наблюдение.

Мальчик Д., 17 лет, 1999 г. рождения, с отягощенным неврологическим анамнезом, с раннего возраста наблюдался неврологом с органическим поражением ЦНС, симптоматической эпилепсией, задержкой психомоторного развития и умственной отсталостью. Пациент поступил с жалобами на периодические приступы с тоническим напряжением верхних и нижних конечностей, головокружением, нарушением координации.

Из анамнеза известно, что мальчик от 12-й беременности, 7-х родов в срок. В анамнезе у матери два выкидыша, два медицинских аборта. Ребенок родился с массой 3700 г, длиной 54 см. Закричал сразу, затем отмечались приступы апноэ. В 14 дней жизни – ухудшение состояния, нарастание одышки, появление приступов недостаточности кровообращения, диагностирован врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки), оперирован в периоде новорожденности. С 1 мес жизни выявлен гипертензионно-гидроцефальный синдром. В возрасте 1 года (2000 г.) отмечена задержка речевого развития, эпизод фебрильных судорог, при обследовании выявлена атрезия мозолистого тела. Наблюдается пульмонологом с 10 лет (2009 г.) по поводу среднетяжелого течения бронхиальной астмы, психиатром с диагнозом: органическое нарушение развития, легкая умственная отсталость. В возрасте 12 лет неврологом диагностирована симптоматическая эпилепсия, назначен депакин (без эффекта). Обращали на себя внимание

Таблица. Клинико-генетическая характеристика синдрома Гительмана (по [10])

Table. Clinical and genetic characteristics of Gitelman syndrome

Параметр	Синдром Гительмана
Канал	NCCT
Расположение	DCT
Ген	<i>SLC12A3</i>
Хромосома	16q13
Многоводие	Отсутствует
Гестационный возраст	Соответствует
Начальные проявления	6 – 13 лет
Симптомы	Гипокалиемия, судороги
Экскреция кальция	Гипокальциурия
Нефрокальциноз	Отсутствует
Уровень магния в крови	Всегда низкий
Уровень простагландина в крови	Близкий к норме
Экскреция простагландинов с мочой	Нормальный

снижение интеллекта, светобоязнь, медленная походка, повышенная утомляемость.

В возрасте 14 лет (2013 г.) у мальчика при обследовании в клинике неврологии СПбГПМУ по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлены церебральные кальцификаты (рис. 1), заподозрена болезнь Фара (феррокальциноз сосудов головного мозга, идиопатический кальциноз базальных ганглиев). Однако выраженная гипوماгнемия (0,54 ммоль/л), гипомагниемические судороги, гипокальциемия, гиперфосфатемия, вторичный гипопаратиреоз не укладывались в диагноз.

С 15 лет (2014 г.) наблюдается в клинике нефрологии СПбГПМУ. При обследовании выявлены гипомагниемия (0,60 ммоль/л), гипокальциемия (1,61 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,7 ммоль/л), вторичный гипопаратиреоз (паратгормон 2,45 нмоль/л). Трактовка диагноза как аутосомно-рецессивный синдром почечной гипомагниемии (Нуромагниемия), гипермагниурии, гипокальциемии, гипокальциурии, метаболического алкалоза, гипопаратиреоза, индуцированного гипомагниемией, органическое поражение головного мозга, двусторонние церебральные кальцификаты, специфические расстройства психического развития, эпизодические судороги, задержка умственного развития казалась убедительной.

Дифференциальная диагностика проводилась с болезнью Фара, синдромом Гиттельмана (OMIM № 263800), синдромом Бартера (Bartter) III типа (OMIM № 607364), почечной гипомагниемией с гипокальциурией (OMIM № 154020 мутация в гене *FXYD2*), почечной гипомагниемией 4 с нормокальциурией (OMIM №611718, мутация в гене *EGF*, 131530), почечной гипомагниемией 6 (OMIM №613882, мутация в гене *CNNM2*, 607803). Пациенту проведено генетическое тестирование, однако мутации генов почечной гипомагниемии не обнаружены.

Учитывая выраженную гипомагниемия и гипокальциемия, вторичный гипопаратиреозидизм,

гиперфосфатемия, церебральные кальцификаты, судороги, проводилась терапия препаратами магния, кальция, активными метаболитами витамина D (рокальтрол 0,5–0,75 мкг/сут). Отмечена положительная динамика биохимических показателей: нормализация уровня паратгормона, тенденция к нормализации гипомагниемии, гипокальциемии, улучшение эмоционального статуса ребенка. Однако при повторном обследовании и проведении КТ констатировано увеличение церебральных кальцификатов и формирование кальцификатов селезенки. Доза рокальтрола снижена до 0,25 мкг/сут. В возрасте 16 лет (весной 2015 г.) назначенная терапия была родителями отменена, после чего отмечено снижение уровня магния до 0,63 ммоль/л, кальция до 1,81 ммоль/л, гипермагниурия 6,38 ммоль/сут (норма 3,00–5,00 ммоль/сут), тенденция к алкалозу, ухудшение общего состояния. Возобновлено лечение препаратами магния и кальция и достигнута стабилизация биохимических показателей (кальций 2,05 ммоль/л, магний 0,71 ммоль/л), нормализация уровня паратгормона, улучшение психоэмоционального статуса. При повторной КТ (через 2 года) отмечено увеличение размеров и появление новых церебральных кальцификатов (рис. 2).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило гомозиготную мутацию p.Arg919Cys, в гене *SLC12A3*, кодирующем протеин NCCT (тиазидчувствительный Na/Cl котранспортер). Гомозиготные мутации в данном гене ассоциированы с синдромом Гиттельмана, что дало основание установить диагноз.

Ведущие симптомы атипичной формы синдрома Гиттельмана с церебральными кальцификатами следующие: школьный возраст на момент манифестации (у пациента с 12 лет), гипомагниемия, гипомагниемические судороги, гипохлоремия, гипонатриемия, умеренная гипокалиемия, метаболический алкалоз различной степени компенсации, гипокальциурия, отсутствие гиперпростагландин-Е-емии и проста-

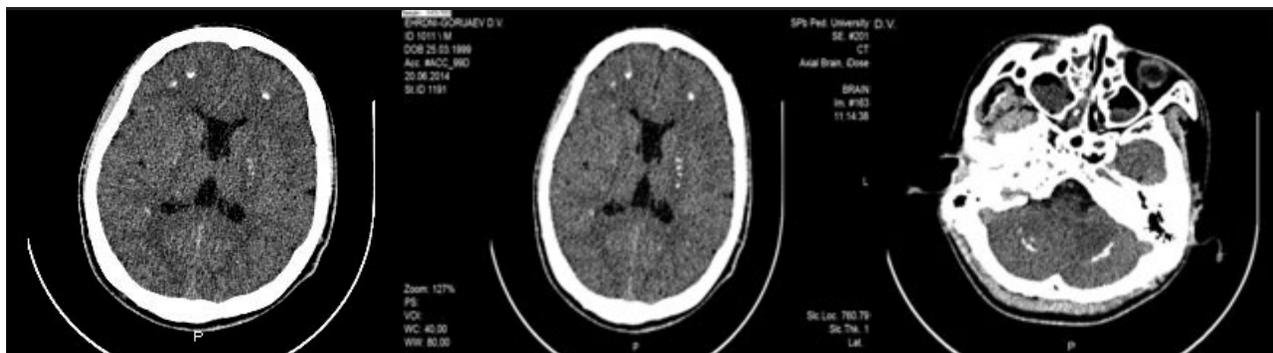


Рис. 1. Компьютерная томограмма ребенка в возрасте 14 лет.

Признаки двустороннего стриопаллидозубчатого кальциноза, кальцификаты субкортикальных отделов больших полушарий головного мозга и субкортикальных отделов мозжечка (указано стрелками).

Fig. 1. Computer tomogram of a child aged 14.

Signs of bilateral striopallidodentate calcification, calcification of subcortical parts of the cerebral hemispheres and subcortical parts of the cerebellum (indicated by arrows).



Рис. 2. Компьютерная томограмма через 2 года.

Признаки двусторонних стриопаллидозубчатых кальцификатов, кальциноз субкортикальных отделов больших полушарий головного мозга (в лобных долях) в проекции базальных ганглий и мозжечка, отмечено увеличение количества и размеров кальцификатов в проекции базальных ганглий.

Fig. 2. Computer tomography CT in 2 years.

Signs of bilateral striopallidozubchatyh calcifications, calcification of subcortical divisions of the cerebral hemispheres (in the frontal lobes) in the projection of the basal ganglion and cerebellum, an increase in the number and size of calcifications in the projection of the basal ganglion.

гландин-Е-урии, нормальные уровни ренина альдостерона в сыворотке крови, нормальная концентрационная функция почек и скорость клубочковой фильтрации, церебральные кальцификаты.

Таким образом, сформулирован диагноз: атипичная форма синдрома Гительмана с метаболическим алкалозом, гипомагниемией, гипокалиемией, сохранной функцией почек, двусторонними церебральными кальцификатами в базальных ганглиях и мозжечке. Гипопаратиреоз, индуцированный гипомагниемией. Ювенильный остеохондроз и сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника. Белково-энергетическая недостаточность. Снижение интеллекта.

В результате терапии препаратами магния, активными метаболитами витамина D (кальцитриол/рокальтрол) отмечена положительная динамика. Рокальтрол отменен, обосновано назначение калийсберегающего диуретика. Суточная экскреция магния у пациента составила 5,80 ммоль/л (норма 3,0–5,0 ммоль/л), фракционная экскреция более 4%, что указывает на почечные потери. По данным ультразвукового исследования признаки нефрокальциноза отсутствуют.

Пациенту рекомендована терапия, включающая препараты магния (магний В<sub>6</sub>; магнелис В<sub>6</sub> форте; магнерот; магния сульфа) и калия (аспаркам, панангин, хлорид калия), калийсберегающие диуретики (спиронолактон), коррекцию дефицита витамина D (рокальтрол, кальцитриол, кальцимин), метаболические препараты (элькар, нобен, пикамилон, ноотропил, дормиплант), смеси для энтерального питания на основе глубоко гидролизованного белка, ферменты пищеварительного тракта. Проводимая терапия, направленная на коррекцию электролитных потерь, дала положительный эффект.

В дальнейшем у ребенка сохранялась гипомагниемия, гипокальциемия, тенденция к алкалозу, гипермагниурия (5,80–6,38 ммоль/сут при нор-

ме 3,00–5,00 ммоль/сут), фракционная экскреция ФЭМг более 4%. В настоящее время предъявляет жалобы на периодические приступы с тоническим напряжением верхних и нижних конечностей, головокружение, нарушение координации, тремор.

### Обсуждение

Мы впервые в отечественной педиатрической нефрологии наблюдали редкую форму тубулопатии – атипичный синдром Гительмана с церебральными кальцификатами. В зарубежной литературе нам встретились единичные работы, в которых описывается кальцификация базальных ганглиев у пациентов с данным синдромом [9, 12, 19–22]. А. Beltagi и соавт. (2015) трактовали церебральные кальцификаты при синдроме Гительмана как следствие энцефалопатии при митохондриальной цитопатии [12]. Под нашим наблюдением находились 4 пациента с синдромом Гительмана, у одного из них выявлена атипичная форма с церебральными кальцификатами.

Как известно, базальные ганглии (стриопаллидарная система) представляют собой важное подкорковое связующее звено между ассоциативными и двигательными областями коры головного мозга, участвуют в регуляции целенаправленных движений, координации тонуса мышц и произвольных движений. Мозжечковые нарушения равновесия у пациента с двусторонними церебральными кальцификатами выражаются в головокружении, расстройстве походки (характерно пошатывание больного), потере плавности движений рук и ног, интенционном треморе, замедлении произвольных движений и речи.

Гипомагниемия индуцирует снижение секреции паратгормона и гипокальциемию. Мышечные подергивания, тремор и мышечная слабость обусловлены непосредственным влиянием магния на нервно-мышечную передачу и сокращение мышц, а также гипо-

кальциемическим эффектом гипомагниемии [9, 11, 22]. В нашем наблюдении кальций/креатининовый индекс (U Ca/Cr) у пациента снижен, показатели  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  в крови снижены, что соответствует данным литературы [4, 5, 7–9, 11, 18, 22]. Оценка кислотно-основного состояния крови у пациента демонстрирует сдвиг в сторону метаболического алкалоза, без респираторного сдвига, повышение  $HCO_3^-$  — избыток оснований в крови является характерным для синдрома Гительмана. Исследование уровня ренина и альдостерона в крови показало нормальные значения, что также соответствует данным литературы [2, 7, 23]. Реабсорбция натрия хлорида в дистальных канальцах при синдроме Гительмана обуславливает нормальную концентрационную функцию почек пациентов [2, 4, 5, 7, 8, 11, 23].

В отличие от синдрома Бартера при синдроме Гительмана уровень простагландина  $E_2$  в крови и его экскреция в норме, поэтому прием нестероидных противовоспалительных препаратов не оправдан [2, 7, 8]. При гипомагниемии назначают препараты магния (по 10–20 мэкв/сут). Устранение гипомагниемии способствует нормализации уровня калия, кальция, паратгормона, что отмечено в нашем наблюдении. Адекватная терапия препаратами магния и калия у пациента привела к купированию судорожного синдрома, коррекции метаболического алкалоза, гипомагниемии и гипокалиемии. Калийсберегающие диуретики действуют на уровне дистального канальца, предотвращая потерю калия [2, 4, 5, 8, 22].

Проведенное у пациента молекулярно-генетическое исследование обнаружило гомозиготную мута-

цию в гене *SLC12A3*, характерную для синдрома Гительмана, что позволило верифицировать диагноз [24]. М.С. Игнатова, В.В. Длин (2015) подчеркивают, что внедрение генетических исследований в практику педиатра-нефролога дает возможность изменить представление об этиологии многих заболеваний, помогает определить тактику терапии, улучшить прогноз и качество жизни пациентов [25]. Е.А. Николаева (2016) указывает на особую важность достижений медицинской генетики для идентификации причин задержки развития и умственной отсталости у детей с наследственными заболеваниями [26].

### Заключение

Таким образом, мы представили клиническое наблюдение пациента с редкой, атипичной формой синдрома Гительмана в ассоциации с церебральными билатеральными кальцификатами в лобных долях, базальных ганглиях, мозжечке. Заболевание проявлялось гипомагниемией, гипермагниурией, гипомагниемическими судорогами конечностей, метаболическим алкалозом, гипокалиемией, гипокальциемией, гипопаратиреозом и снижением интеллекта. Функция почек была сохранной. У мальчика были выявлены прогрессирующие двусторонние кальцификаты субкортикальных отделов больших полушарий головного мозга, кальцификаты в базальных ганглиях и субкортикальных отделах мозжечка. Церебральные кальцификаты обуславливают тяжесть клинических проявлений и определяют прогноз атипичного синдрома Гительмана.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ., 2015; Mode of access: <http://www.omim.org/>
2. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Левиашвили Ж.Г. Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей. Под ред. Н.Д. Савенковой, А.В. Папаяна. СПб: Левша 2006; 144. [Savenkova N.D., Papayan A.V., Leviashvili Zh.G. Tubulopathy in the practice of a pediatrician. Manual for Physicians. N.D. Savenkova, A.V. Papayan (eds). SPb: Levsha 2006; 144 (in Russ)]
3. Юрьева Э.А., Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Тубулопатии. В кн.: Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М. С. Игнатовой. М.: Мед. информ. агентство, 2011; 358–389. [Yureva E.A., Veltishev Yu.E., Ignatova M.S. Tubulopathy. In: Pediatric nephrology. A guide for doctors. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Med. inform. agentstvo, 2011; 358–389. (in Russ)]
4. Genetic diseases of the kidney. R.P. Lifton, S. Somlo, G.H. Giebisch (eds). Amsterdam, London: Elsevier: Acad. Press, 2009; 848.
5. Emmett M., Sterns R.H., Forman J.P. Bartter and Gitelman syndromes [Electronic resource]. UpToDate. Electronic data, 2015; mode of access: <http://www.uptodate.com/contents/bartter-and-gitelman-syndromes>
6. Gil-Peña H., Mejía N., Alvarez-García O., Loredó V., Santos F. Longitudinal growth in chronic hypokalemic disorders. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(4): 733–737. DOI: [org/10.1007/s00467-009-1330-7](https://doi.org/10.1007/s00467-009-1330-7)
7. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Левичева О.В., Снежкова Е.А. Катамнестическое наблюдение детей с синдромом Bartter и Gitelman. *Нефрология* 2013; 17(3): 80–87. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D., Levicheva O.V., Snezhkova E.A. Follow-up of children with Bartter syndrome and Gitelman. *Nefrologiya* 2013; 17 (3):80–87. (in Russ)]
8. Devuyt O., Belge H., Konrad M., Jeunemaitre X., Zennaro M.C. Renal tubular disorders of electrolyte regulation in children. Gitelman syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. E.D. Avner (ed.). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016; 1215–1221. DOI: [10.1007/978-3-662-43596-0\\_34](https://doi.org/10.1007/978-3-662-43596-0_34) 1201
9. Das S.K., Ghosh A., Banerjee N., Khaskil S. Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemia, basal ganglia calcification and periodic paralysis. *Singapore Med J* 2012; 53: e222–e224.
10. Peters M., Jeck N., Reinalter S., Leonhardt A., Tönshoff B., Klaus G. et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Amer J Med* 2002; 112(3): 183–190.
11. Viering D.H.H.M., de Baaij J.H.F., Walsh S.B., Kleta R., Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(7): 1123–1135. DOI: [10.1007/s00467-016-3416-3](https://doi.org/10.1007/s00467-016-3416-3)
12. Beltagi A.El., Norbash A., Vattoth S. Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome. *Neuroradiol J* 2015; 28(5): 523–528. DOI: [10.1177/1971400915609340](https://doi.org/10.1177/1971400915609340)

13. Koulouridis E., Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. *World J Pediatr* 2015; 11(2): 113–125. DOI: 10.1007/s12519-015-0016-4
14. Sardani Y., Qin K., Haas M., Aronson A.J., Rosenfield R.L.. Bartter syndrome complicated by immune complex nephropathy: case report and literature review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(9): 913–918.
15. Seyberth H.W., Schlingmann K.P. Bartter and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(10): 1789–1802. DOI: 10.1007/s00467-011-1871-4
16. Simon D. B., Nelson-Williams C., Bia M. J., Ellison D., Karet F.E., Molina A.M. et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet* 1996; 12(1): 24–30. DOI: 10.1038/ng0196-24
17. Monnens L., Bindels R., Grünfeld J.P. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(7): 1617–1619.
18. Devarajan, P., Langman C.B. Pediatric Bartter syndrome [Electronic resource]. *Medscape* 2011; mode of access: <http://www.emedicine.com/ped/TOPI210.HTM>
19. Riveira-Munoz E., Chang Q., Godefroid N., Hoenderop J.G., Bindels R.J., Dahan K. et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Amer Soc Nephrol* 2007; 18(4): 1271–1283. DOI: 10.1681/ASN.2006101095
20. Tsutsui H., Hamano T., Kawaura Y., Inaba S., Miyamoto I., Yasujima M, et al. Case of Gitelman syndrome associated with idiopathic intracranial hypertension. *Intern Med* 2011; 50: 1493–1496. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5305.
21. Quinlan C.S., Walsh J.C., Moran A.M., Moran C., O'Rourke S.K. Gitelman syndrome. A rare presentation mimicking cauda equina syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93: 266–268. DOI: 10.1302/0301-620X.93B2.25700
22. Gandi K., Prasad D., Malhotra V., Agrawal D. Gitelman's syndrome presenting with hypocalcemic tetany and hypokalemic periodic paralysis, case report. *India Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27(5): 1026–1028.
23. Gierth M., Banas B., Burger M. Metabolic alkalosis. In: *Urology at a glance*. A.S. Merseburger, M.A. Kuczyk, J.W. Moul (eds). Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, 2014; 77–80.
24. Vargas-Poussou R., Dahan K., Kahila D., Venisse A., Riveira-Munoz E., Debaix H. et al. Spectrum of Mutations in Gitelman Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(4): 693–703. DOI: 10.1681/ASN.2010090907
25. Игнатова М.С., Длин В.В. Роль генетики в развитии детской нефрологии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60(3): 6–9. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Role of genetic sinthe development of pediatric nephrology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2015; 60(3): 6–9. (in Russ)]
26. Николаева Е.А. Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(2): 5–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-5-11 [Nikolaeva E.A. Importance of the achievements of medical genetics for solving the problem of developmental disorders in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(2): 5–11. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-2-5-11. (in Russ)]

Поступила 10.08.17

Received on 2017.08.10

**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.

## Влияние иммуностимулятора Исмиген на иммунологические показатели детей с обструктивным бронхитом

Т.Б. Касохов, З.А. Цораева, О.Т. Бекузарова, С.В. Туриева, А.И. Мазур

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ;

<sup>2</sup>Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ, Россия

## Effect of immune stimulator Ismigen on immunological indicators of children with obstructive bronchitis

T.B. Kasokhov, Z.A. Tsoraeva, O.T. Bekuzarova, S.V. Turieva, A.I. Mazur

<sup>1</sup>North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz;

<sup>2</sup>Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia

Одно из ведущих мест среди заболеваний детей раннего возраста занимает патология респираторного тракта. Причины обструктивного бронхита у детей весьма разнообразны, в том числе могут быть связаны с нарушением нормального функционирования иммунной системы или с иммунодефицитным состоянием. Цель исследования: определить характер иммунологических нарушений у детей с обструктивным бронхитом, оценить эффективность иммунокорректирующей терапии. У детей двух групп с обструктивным бронхитом проведено сравнительное исследование с определением уровня цитокинов и иммуноглобулинов сыворотки крови на фоне стандартной терапии (1-я группа) и на фоне включения в терапию иммуностимулятора исмигена, представляющего собой поливалентный антигенный комплекс лизатов бактерий (2-я группа). Показана эффективность проведенной иммуностимулирующей терапии в отношении состояния иммунной системы у детей в комплексном лечении обструктивного бронхита. Практическое значение работы состоит в оптимизации диагностики и иммунокоррекции при обструктивном бронхите у детей, сопровождающемся нарушением иммунореактивности организма.

**Ключевые слова:** дети, обструктивный бронхит, иммунотерапия, лизаты бактерий, цитокины, иммуноглобулины.

**Для цитирования:** Касохов Т.Б., Цораева З.А., Бекузарова О.Т., Туриева С.В., Мазур А.И. Влияние иммуностимулятора исмиген на иммунологические показатели детей с обструктивным бронхитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 96–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-96-99

One of the leading positions among the infant diseases belongs to the pathology of the respiratory tract. The causes of the obstructive bronchitis in children are very diverse including those, which can be associated with the disorder of the normal immune system functioning or immunodeficiency state. The purpose of the study is to determine the nature of the immune disorders in the children with the obstructive bronchitis, to assess the efficiency of the immunocorrecting therapy. For 2 groups of the children with the obstructive bronchitis, the comparative study with determination of the cytokine and immunoglobulin levels in the blood serum against the background of standard therapy (1<sup>st</sup> group) and against the background with immune stimulator ismigen included into the therapy was carried out; the ismigen is a multivalent antigenic complex of the bacterial lysates. The efficiency of the immune-enhancing therapy carried out towards the immune system condition of children during the comprehensive treatment of the obstructive bronchitis was shown. The practical importance of the work is to optimize diagnosis and immunocorrection in obstructive bronchitis in children, accompanied by the disorder of the body's immunoreactivity.

**Key words:** children, obstructive bronchitis, immunotherapy, bacterial lysates, cytokines, immunoglobulins.

**For citation:** Kasokhov T.B., Tsoraeva Z.A., Bekuzarova O.T., Turieva S.V., Mazur A.I. Effect of immune stimulator ismigen on immunological indicators of children with obstructive bronchitis. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2018; 63:(1): 96–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-96-99

**Б**олезни органов дыхания у детей являются одной из важных проблем педиатрии и детской пульмонологии [1–5]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, эти заболевания до настоящего времени занимают одно из первых мест в струк-

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Касохов Тимофей Борисович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, зав. отделом лаборатории детской патологии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН  
Цораева Зарина Агубечировна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней №3 Северо-Осетинской ГМА  
Бекузарова Ольга Тотразовна – д.м.н., профессор, проректор ДПО Северо-Осетинской ГМА  
Туриева Светлана Владиславовна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней №3 Северо-Осетинской ГМА  
Мазур Артем Игоревич – аспирант кафедры болезней №3 Северо-Осетинской ГМА

362000 РСО–Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

туре заболеваемости детей и подростков. Исследования последних лет позволили получить данные о том, что бронхолегочные заболевания часто развиваются на фоне нарушения нормального функционирования иммунной системы или в случае первичных и вторичных иммунодефицитных состояний. Следовательно, немаловажное значение в терапевтической тактике обструктивного бронхита имеет иммунотерапия [6].

**Цель исследования:** определить характер иммунологических нарушений у детей с обструктивным бронхитом, оценить эффективность иммунокорректирующей терапии.

### Характеристика детей и методы исследования

Для реализации поставленной цели обследованы 27 детей в возрасте 6 до 15 лет с обструктивным бронхитом, находившихся на стационарном лечении

в пульмонологическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Владикавказа. Дети были разделены на две группы: 1-я группа — 13 детей, получавших терапию по общепринятой схеме; 2-я группа — 14 детей, получавших в комплексной терапии препарат Исмиген — комбинированный иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения для сублингвального (подъязычного) приема. Группу сравнения составили 10 здоровых детей.

Исмиген представляет собой поливалентный антигенный комплекс, включающий лизаты бактерий — наиболее часто встречающихся возбудителей респираторных инфекций. Лизаты, входящие в состав Исмигена, получены путем механического воздействия. Исмиген, как и другие иммуностимуляторы бактериального происхождения второго поколения, оказывает неспецифическое иммуностимулирующее и специфическое вакцинирующее действие, влияет на различные звенья иммунитета, стимулирует как местный клеточный и гуморальный иммунный ответ, так и системный иммунный ответ. Этот препарат активизирует фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима в слюне, способствует росту количества иммунокомпетентных клеток, повышает функциональную и метаболическую активность макрофагов (в том числе альвеолярных) и полиморфно-ядерных лейкоцитов. Активирует процессы перекисного окисления и экспрессию молекул адгезии на макрофагально-моноцитарных клетках и гранулоцитах LEA-1, MAC-1, p-150, ICAT-1, что обеспечивает кооперацию с Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, и способствует уничтожению инфекционных агентов. Исмиген стимулирует секрецию макрофагально-моноцитарными клетками простагландинов ПГЕ<sub>2</sub>; активирует естественные киллеры; стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона (ИФН)- $\gamma$ , фактора некроза опухоли-альфа; угнетает синтез ИЛ-4, ИЛ-12; повышает концентрацию секреторного иммуноглобулина (Ig)A в слюне, сывороточных IgA, IgG, IgM; уменьшает концентрацию сывороточного IgE [7,8].

В результате лечения Исмигеном снижается частота, выраженность и длительность острых инфекций респираторного тракта; наблюдается облегчение и значительное снижение проявления таких симптомов, как лихорадка, кашель, одышка, уменьшается потребность в антибактериальной и противовоспалительной терапии; у пациентов с хроническими заболеваниями респираторного тракта снижается число обострений [9]. Препарат выпускается в виде таблеток (7 мг), принимается натощак. Таблетку необходимо держать под языком до полного растворения, при этом ее не следует рассасывать или разжевывать.

Для достижения необходимого эффекта Исмиген больные дети принимали в течение трех курсов

по 10 дней с двумя перерывами по 20 дней. Иммунологическое обследование детей с обструктивным бронхитом проводилось дважды: при поступлении в стационар и после окончания лечения. Оценка иммунного статуса осуществляли путем CD-типирования лейкоцитов (иммунофенотипирование лейкоцитов с использованием моноклональных антител). Уровень цитокинов в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа. Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью метода непараметрической статистики — критерия Вилкоксона. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы «Statistica 6,0».

## Результаты и обсуждение

В ходе работы определяли содержание CD-лимфоцитов в сыворотке крови больных детей. Результаты исследования показали, что при поступлении в стационар у детей раннего возраста, страдающих обструктивным бронхитом, отмечалось: достоверное снижение процентного содержания CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов (табл. 1).

У всех обследованных больных при поступлении в стационар обнаружен дисбаланс цитокинов. Уровень ИЛ-8, ИЛ-1 $\rho$  был достоверно повышен. Уровень ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови достоверно снижен в остром периоде заболевания. Эти результаты свидетельствуют об остроте воспалительного процесса в начальном периоде обструктивного бронхита.

Результаты исследования иммуноглобулинов в периферической крови детей представлены в табл. 2. При исследовании концентрации основных классов иммуноглобулинов в остром периоде заболевания установлено достоверное снижение концентрации IgA, IgG в сыворотке крови и повышение уровня IgM.

После терапии с использованием иммуностимулятора Исмиген уровень CD3+ лимфоцитов достоверно повышался (см. табл. 1). По сравнению с данными у детей, получивших терапию по общепринятой схеме, с помощью указанного препарата удалось достичь лучших результатов: уровень CD3+ лимфоцитов на фоне комплексной терапии составил  $50,8 \pm 1,5\%$ , тогда как на фоне базисной терапии —  $43,88 \pm 1,36\%$  ( $p_3 < 0,05$ ). Если после лечения детей по общепринятой схеме отмечена лишь тенденция к нормализации процентного содержания CD4+ лимфоцитов, то у детей 2-й группы выявлено достоверное его повышение ( $p_2 < 0,005$ ). Как видно из таблицы после окончания терапии абсолютные показатели CD4+ оставались достоверно сниженными в обеих группах, но более выраженный подъем наблюдался у детей, получивших Исмиген ( $p_3 < 0,05$ ), относительный уровень супрессорных лимфоцитов на фоне базисной терапии не менялся. А показатели CD8+ лимфоцитов после использования в комплексной терапии Исмигена соответствовали таковым у здоровых детей. При сопоставлении исследуемых показателей после

лечения у детей в 1-й и 2-й групп был отмечен достоверный рост угнетенных показателей процентного содержания CD3+ лимфоцитов, относительного и абсолютного количества CD4+ лимфоцитов, процентного содержания CD8+ лимфоцитов.

После лечения в сыворотке крови детей, получавших Исмиген, отмечалась более выраженная тенденция к нормализации содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1, тогда как в 1-й группе

уровень ИЛ-1p в сыворотке достоверно оставался выше нормы. Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 в сыворотке у детей 2-й группы достоверно снижалось и приближалось к норме, тогда как у детей 1-й группы уровень ИЛ-8 достоверно оставался выше нормы. Анализ содержания ИФН-α в сыворотке крови у детей обеих групп выявил тенденцию к росту этого показателя, наиболее выраженную у детей, получавших Исмиген.

Таблица 1. Динамика иммунологических показателей в периферической крови у детей с обструктивным бронхитом до и после лечения,  $M \pm \delta$

Table 1. Dynamics of immunological indicators in peripheral blood in children with obstructive bronchitis before and after treatment,  $M \pm \delta$

Показатель	Здоровые дети, n=10	1-я группа, n=13		2-я группа, n=14	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+, %	57,87±1,8	40,8±1,8 $p_1 < 0,05$	43,88±1,36 $p_1 < 0,05$ , $p_2 < 0,05$	40,8±1,75 $p_1 < 0,05$ -	50,8±1,5 $p_1 < 0,05$ , $p_2 < 0,05$ , $p_3 < 0,05$
CD4+, %	31,1±1,37	26,33±2 $p_1 < 0,01$	26,55±1,1 $p_1 < 0,05$ -	25,1±1,96 $p_1 < 0,05$ -	39,0±1,3 $p_1 < 0,05$ , $p_2 < 0,005$ , $p_3 < 0,05$
CD8+, %	29,27±1,8	25,6±1,57 $p_1 < 0,01$	25,18±1,62 $p_1 < 0,01$ -	25,41±1,2 $p_1 < 0,01$	28,08±1,3 $p_2 < 0,01$ , $p_3 < 0,01$
ИЛ-8, пг/мл	4,36±0,78	20,48±3,0 $p_1 < 0,05$	12,5±2,3 $p_1 < 0,05$ , $p_2 < 0,01$	20,65±3,07 $p_1 < 0,05$ -	5,4±1,36 $p_2 < 0,001$ , $p_3 < 0,01$
ИФН-α, пг/мл	10,25±1,27	6,0±1,09 $p_1 < 0,05$	6,88±1,2 $p_1 < 0,05$ -	6,15±1,07 $p_1 < 0,05$ -	7,58±1,1 $p_1 < 0,05$ , $p_2 = 0,05$ -
ИЛ-1p, пг/мл	2,24±0,47	5,3±0,81 $p_1 < 0,05$	4,7±0,69 $p_1 < 0,05$ -	5,46±0,95 $p_1 < 0,05$ -	3,8±0,61 $p_1 = 0,05$ , $p_2 = 0,001$ , $p_3 = 0,005$

Примечание. Здесь и в табл. 2:  $p$  – достоверность различий, определенная с помощью критерия Вилкоксона;  $p_1$  – по отношению к группе здоровых детей;  $p_2$  – внутри группы больных (между данными первого и второго обследования);  $p_3$  – между показателями первых и повторных исследований разных групп

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов (в г/л) в периферической крови у детей раннего возраста с обструктивным бронхитом,  $M \pm \delta$

Table 2. The concentration of immunoglobulins in the peripheral blood in children of early age with obstructive bronchitis,  $M \pm \delta$

Показатель	Здоровые дети, n=10	1-я группа, n=13		2-я группа, n=14	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA	1,34±0,43	0,65±0,06 $p_1 < 0,01$	0,69±0,05 $p_1 < 0,01$	0,7±0,08 $p_1 < 0,05$ -	1,33±0,45 $p_2 < 0,05$ , $p_3 < 0,05$
IgG	9,87±0,81	8,09±0,78 $p_1 < 0,01$	7,95±0,43 $p_1 < 0,01$ -	8,13±0,68 $p_2 < 0,01$ -	9,41±0,97 $p_2 < 0,01$ , $p_3 < 0,05$
IgM	0,717±0,05	1,0±0,198 $p_1 < 0,01$	0,99±0,43 $p_1 < 0,01$ -	1,0±0,149 $p_2 < 0,05$ -	0,77±0,09 $p_2 < 0,01$ , $p_3 < 0,05$

После лечения в сыворотке крови у детей 1-й группы сохранялось достоверно повышенное содержание IgM, что свидетельствовало об остроте воспалительного процесса. В то время как во 2-й группе у детей, получавших Исмиген, уровень IgM достоверно снижались и не отличался от показателей у практически здоровых детей. Содержание IgG в сыворотке крови у детей 2-й группы достоверно увеличивалось по сравнению с острым периодом и восстанавливалось до нормы. В то время как у детей 1-й группы после лечения этот показатель оставался таким же низким, как и при поступлении в стационар, и достоверно отличался от нормы. При сопоставлении результатов повторных исследований в двух группах был выявлен достоверный

рост содержания IgG в сыворотке у пациентов, получавших данный препарат. У этих детей сниженный уровень IgA достиг нормальных значений, тогда как у детей 1-й группы после лечения показатель IgA в сыворотке достоверно оставался ниже нормы. Полученные данные свидетельствуют об эффективном влиянии иммуностимулятора Исмиген на гуморальное звено иммунитета.

Таким образом, проведенные исследования показали положительное влияние иммуностимулирующей терапии на состояние иммунной системы у детей с обструктивным бронхитом.

Включение Исмигена в схемы комплексной терапии является перспективным клиническим решением для детей с данной патологией

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Tenne H.A.* Терапия обострений бронхиальной астмы у детей. *Consilium medicum*. Приложение 2006; 1: 103–106. [Geppe N.A. Therapy of exacerbations of asthma in children. *Consilium medicum* 2006; 1: 103–106. (in Russ)]
2. *Германова О.Н., Голубева М.В., Барычева Л.Ю.* Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2010; 4: 42–48. [Germanova O.N., Golubeva M.V., Barysheva L.Yu. Bronchial obstructive syndrome in children with respiratory tract infections. *Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2010; 4: 42–48. (in Russ)]
3. *Касохов Т.Б., Третьякова И.Е., Елканова Ж.М.* Оценка иммуномодулирующих эффектов полиоксидония у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом. Цитокины и воспаление 2008; VII (3): 48–49. [Kasokhov T.B., Tretyakova I.E., Elkanova J.M. Evaluation of immunomodulating effects of polyoxidonium in children suffering from recurrent obstructive bronchitis. *TSitokiny i vospalenie* 2008; VII (3): 48–49. (in Russ)]
4. *Симованян Э.Н., Харабаджаян Э.Д., Денисенко В.В.* Эффективность использования рекомбинантного интерферона а2b (виферона) при остром обструктивном бронхите у детей. *Педиатрия* 2008; 87(1): 106–114. [Shimovonyan E.N., Karabajakian E.D., Denisenko V.B. Effectiveness of using recombinant interferon a2b (Viferon) in acute obstructive bronchitis in children. *Pediatriya* 2008; 87(1): 106–114. (in Russ)]
5. *Касохов Т.Б., Третьякова И.Е.* Состояние иммунологической реактивности у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом. *Владикавказский медико-биологический вестник* 2007; VII(13): 169–170. [Kasokhov T.B., Tretyakova I.E. The State of immunological reactivity in children with recurrent obstructive bronchitis. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik* 2007; VII (13): 169–170. (in Russ)]
6. *Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М.* Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М: «Оверлей» 2009; 144. [Mizernitsky Yu.L., Mel'nikova I.M. Differentiated immunocorrection in children with frequent respiratory infections. Moscow: «Overlej» 2009; 144. (in Russ)]
7. *Braido F., Schenone G., Pallestrini E., Reggiardo G., Cangemi G., Canonica G.W., Melioli G.* The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate, *J. of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 25, 2011, 3, 477–485
8. *Tricarico D., Variccio A.D., Ambrozio C.I.* Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. *Arzneim-forsch/drug* 54, 2004, 1, 52–63
9. *Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P.* Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 25(1), 62–68. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.002

Поступила 07.10.17

Received on 2017.10.07

### 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.

## Кистозы почек при туберозном склерозе у детей грудного возраста

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## Kidney cystosis in tuberous sclerosis in infants

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

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

Туберозный склероз – системное орфанное заболевание. В статье по данным литературы обобщены клинико-генетические особенности, представлены большие и малые критерии диагностики туберозного склероза у детей. Дано подробное описание характерной для туберозного склероза патологии почек, которая существенно осложняет течение и определяет прогноз заболевания. Представлено клиническое наблюдение двух случаев туберозного склероза у детей грудного возраста с очень ранним выявлением поликистоза почек, быстрым ростом почечных кист и увеличением объема почек, с формированием нефрогенной артериальной гипертензии. В обоих клинических случаях наиболее вероятен *TSC2/PKD1* синдром («синдром смежного гена»), являющийся следствием одновременной мутации рядом расположенных генов на коротком плече 16-й хромосомы.

**Ключевые слова:** дети, туберозный склероз, кисты, почки, гены *TSC1*, *TSC2*, *PKD1*.

**Для цитирования:** Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозы почек при туберозном склерозе у детей грудного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 100–105. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-100-105

The tuberous sclerosis is a systemic orphan disease. According to the literature data, the article summarizes the clinical and genetic features, presents the large and small criteria for the tuberous sclerosis diagnostics in children. The authors provide the comprehensive description of the kidney pathological condition specific for the tuberous sclerosis, which complicates considerably the course and determines the disease prognosis. The clinical observation of two tuberous sclerosis cases in the infants with very early detection of the polycystic kidney disease, quick growth of the kidney cysts and increase of the kidney volume, with formation of the nephrogenic arterial hypertension is presented. The *TSC2/PKD1* syndrome (“adjacent gene syndrome”), which is a consequence of the simultaneous mutation of the adjacent genes on the short arm of chromosome 16, is the most probable in both cases.

**Key words:** children, tuberous sclerosis, cysts, kidneys, genes *TSC1*, *TSC2*, *PKD1*.

**For citation:** Andreeva E.F., Savenkova N.D. Kidney cystosis in tuberous sclerosis in infants. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 100–105 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-100-105

Туберозный склероз – общая проблема педиатрической неврологии, нефрологии, дерматологии. Туберозный склероз – системное заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования, известное с конца XIX века, характеризующееся образованием гамартом. Гамартомы – доброкачественные узловатые опухолевидные образования производных эктодермы (кожа, нервная система, сетчатка глаза) и мезодермы (почки, сердце, легкие).

Туберозный склероз (tuberous sclerosis, Bourneville syndrome, Pringle-Bourneville disease) классифицирован в OMIM под номерами 191100 и 613254; в МКБ X – под шифром Q85.1 [1, 2]. Синонимы: факоматоз, эпилепсия, болезнь Прингла, болезнь Бурневилля, болезнь Прингла–Бурневилля, факоматоз Бурневилля–Ван дер Хеве, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости.

© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Андреева Эльвира Фаатовна – к.м.н., педиатр-нефролог, асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8753-1415

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского ГПМУ, ORCID: 0000-0002-9415-4785 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д.2

Частота туберозного склероза варьируема и зависит от возраста. Заболевание относится к редким, орфанным [3]. Распространенность в Европе составляет 1:6000–1:10 000 (при рождении), 1:25 000–1:30 000 (к 65 годам). Опубликованы результаты функционирующего с 2014 г. Регистра больных туберозным склерозом в России (ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ), которые подтверждают позднюю диагностику, ограниченность генетического тестирования, недостаточное внимание врачей по отношению к психиатрическим проявлениям заболевания [4]. Расчетное число больных туберозным склерозом в Российской Федерации около 7000 [5].

Заподозрить заболевание у новорожденного ребенка можно при обнаружении рабдомиомы сердца и пятен гипопигментации на коже. Согласно Международной консенсусной конференции по туберозному склерозу (Washington, DC; 2012 г.) [6] *несомненный* диагноз «туберозный склероз» (*Definite diagnosis*) устанавливается на основании наличия двух первичных (больших) признаков или одного первичного и двух (и более) вторичных (малых) признаков; *возможный* диагноз (*Possible diagnosis*) – при наличии одного пер-

вичного признака или одного первичного и одного вторичного признаков или двух (и более) вторичных признаков (табл. 1) [7].

Аутосомно-доминантный тип наследования подтверждается в 4–34% случаев tuberозного склероза. Стандартом ДНК-диагностики заболевания является секвенирование кодирующей последовательности генов *TSC1* и *TSC2* (в гене *TSC2* мутация выявляется в 3 раза чаще), которые кодируют белки гамартин и туберин соответственно. Локализация генов – 9q34.1–34.2 и 16p13.3 соответственно. Выявление мутации служит главным критерием, достаточным для постановки диагноза (на сайтах [www.lovd.nl/TSC1](http://www.lovd.nl/TSC1) и [www.lovd.nl/TSC2](http://www.lovd.nl/TSC2) представлены зарегистрированные у пациентов мутации). Однако в 17% случаев установить патогенную мутацию не удается даже, когда клинический диагноз не вызывает сомнений [7].

Гены *TSC1* и *TSC2* являются супрессорами опухолевого роста. Мутации *TSC1/TSC2* приводят к потере функции белков гамартина и туберина, что сопровождается повышением активности mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1) и трансляции белка, ускорением роста клеток, усилением синтеза нуклеотидов и снижением аутофагии. При tuberозном склерозе все клетки содержат мутацию генов *TSC1* или *TSC2*, а при инактивации второго неповрежденного аллеля в соматических клетках происходит образование гамарты [8]. При наблюдении в катамнезе больных детей и подростков авторы указывают на более высокую частоту встречаемости артериальной гипертензии и прогрессирования хронической болезни почек в случае мутации в *TSC2* [9].

У 66–96% пациентов заболевание обусловлено мутациями de novo [4, 7, 9, 10], которые встречаются в 71% случаев при дефекте гена *TSC1* и в 52% случаев – при дефекте гена *TSC2* [9]. Tuberозный склероз, вызванный мутациями *TSC2*, имеет раннее начало

и более тяжелое течение, в других клинических наблюдениях не выявлено достоверных различий [4, 7, 9].

Клинические проявления со стороны почек чаще отсутствуют при рождении, проявляясь в возрасте 6–9 лет. Частота встречаемости поражения почек при tuberозном склерозе имеет зависимость от возраста пациента (50–70% случаев у детей, 60–100% случаев у взрослых). Вовлечение в патологический процесс этого органа осложняет течение и прогноз заболевания в связи с исходом в хроническую болезнь почек. Изолированное поражение почек выявляют при манифестации tuberозного склероза в 1–2% случаев. Наиболее часто у детей при tuberозном склерозе встречаются ангиомиолипомы и кисты почек, сочетание ангиомиолипом с кистозным поражением почек или поликистоз почек при отсутствии ангиомиолипом, почечно-клеточная карцинома, нефромегалия [11].

Около 1 млн пациентов с tuberозным склерозом в мире имеют нарушение функции почек. Развитие острого почечного повреждения у детей объясняют приемом противосудорожных препаратов, рабдомиолизом, гипоксическим повреждением почек при длительных эпилептических припадках, при остром кровотечении в кисту или под капсулу почки [12]. В литературе описан случай tuberозного склероза с поликистозом почек и пиелонефритом с развитием острого почечного повреждения в возрасте 7 мес [12]. Терминальная стадия хронической болезни почек занимает второе место (на первом – поражение нервной системы) среди причин смерти при tuberозном склерозе у взрослых пациентов. Смертность при tuberозном склерозе выше у представительниц женского пола [13].

Tuberозный склероз включен в классификации кистозных болезней почек [14–17]. В классификации кистозных заболеваний почек и врожденных аномалий почек и мочевых путей S. Bonsib (2009) выделена наследственная гломерулокистозная болезнь почек,

Таблица 1. Большие и малые критерии диагностики tuberозного склероза [7]

Table 1. Major and minor criteria for the diagnosis of tuberous sclerosis [7]

Большие критерии	Малые критерии
Гипопигментированные пятна ( $\geq 3$ ), не менее 5 мм	Пятна типа конфетти на коже
Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или бляшки на голове	Дефекты эмали зубов ( $\geq 3$ )
Ногтевые фибромы ( $\geq 2$ )	Фибромы полости рта ( $\geq 2$ )
Пятна «шагренево́й кожи» или множественная коллагенома	Депигментированные пятна сетчатки
Множественные гамарты сетчатки	Множественные кисты почек
Кортикальная дисплазия ( $\geq 3$ ): туберы и радиальные миграционные тракты	Непочечная гамартома
Субэпендимальные узлы ( $\geq 2$ )	
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	
Рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)	
Ангиомиолипомы почек ( $\geq 2$ )	

Примечание. Сочетание двух больших критериев (ЛАМ и ангиомиолипомы) без других признаков недостаточно для диагноза.

ассоциированная с аутосомно-доминантным поликистозом почек, аутосомно-рецессивным поликистозом почек и туберозным склерозом [18, 19].

Ангиомиолипомы и кисты являются самыми частыми почечными проявлениями туберозного склероза. Ангиомиолипома представляет собой доброкачественную опухоль, состоящую из жировой ткани, гладких мышц и тонкостенных сосудов. Ангиомиолипомы и кисты почек встречаются у пациентов с туберозным склерозом в возрасте до 6 лет у 38,5%, в 6–18 лет — у 75%, в 18–30 лет — у 85,7%, старше 30 лет — у 100% [20]. При туберозном склерозе ангиомиолипомы почек обычно выявляют у пациентов в возрасте 4–13 лет, они чаще двусторонние и множественные в отличие от спорадического типа ангиомиолипом [7, 21–23].

Кровоизлияния в опухоль, подкапсульное и паранефральное пространство (синдром Вундерлиха) возможны при крупных (более 4 см) ангиомиолипомах, злокачественных опухолях, которые могут приводить к спонтанному разрыву почки. Описаны случаи развития почечно-клеточного рака на фоне множественных мелких (до 1,2 см) ангиомиолипом у девочки 13 лет и случаи туберозного склероза у девочки 15 лет с почечными ангиомиолипомами большого размера (20 см) [21, 23].

Кисты в почках при туберозном склерозе у детей чаще двусторонние и множественные (более пяти в каждой почке), размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров по результатам ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии [21, 23]. Кисты могут образовываться в структуре ангиомиолипом и как результат кровоизлияния с последующим некрозом.

Лучшим объяснением выделения ассоциации поликистоза почек и туберозного склероза является то, что локусы генов *TSC2* (16p13.3) и *PKD1* (16p13.31–p13.12) имеют близкое расположение на коротком плече 16-й хромосомы. Ген *PKD1* (Polycystic Kidney Disease 1) кодирует полицистин 1, мутации данного гена ответственны за развитие 85–90% случаев аутосомно-доминантного поликистоза почек. При наличии крупной делеции локуса 16p13.3 (5% всех случаев туберозного склероза) происходит одновременная мутация соседних генов («синдром смежного гена») — *TSC2/PKD1* синдром [7].

У пациентов с *TSC2/PKD1* синдромом чаще отсутствует семейный анамнез по аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, причиной болезни чаще является мутация *de novo*. При *TSC2/PKD1* «синдроме смежного гена» характерно сочетание клинических симптомов туберозного склероза и поликистоза почек. Кроме того, в некоторых случаях ренальные симптомы болезни манифестируют раньше (в грудном или раннем возрасте), чем внепочечные проявления туберозного склероза, что редко встречается при классическом течении этого заболевания. Кисты в почках множественные, чаще более 1 см в диаметре

выявляются пренатально или при рождении, характерен быстрый рост кист (до 5 см на первом году жизни) и увеличение объема почек после рождения, раннее формирование артериальной гипертензии. Это значительно ухудшает течение и прогноз заболевания, способствует быстрому прогрессированию хронической болезни почек [14, 15, 24, 25] в детском возрасте до терминальной стадии к 20 годам [9, 25, 26]. Так, при катамнестическом наблюдении (средний срок 9 лет 8 мес) 7 детей с *TSC2/PKD1* синдромом было отмечено увеличение объема почек и поликистоз почек (в каждой почке до 15 кист по 2,4–9,3 см в диаметре), быстрое увеличение количества и размера ангиомиолипом (от 0,8 до 7,8 см) [25].

Лечение ангиомиолипом почек при туберозном склерозе у пациентов в возрасте старше 18 лет проводится в России препаратом Афинитор (эверолимус) [4]. При ангиомиолипомах почек, почечно-клеточном раке и поликистозе почек у больших с туберозным склерозом эффективным может оказаться рапамицин. Прием препарата сиролимус в течение 12 мес приводит к уменьшению ангиомиолипом, однако после его отмены происходит увеличение опухолевого объема [23]. При *TSC2/PKD1* синдроме осуществляется изучение действия препаратов, направленных на подавление роста кист в почках, таких как антагонисты V2-рецепторов вазопрессина (толваптан), модуляторы клеточного гомеостаза  $Ca^{2+}$  (триптолид), ингибиторы тирозинкиназы (росковитин), аналоги соматостатина (октреотид) [7].

### Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение особенностей начальных проявлений, течения поликистоза почек при туберозном склерозе у двух мальчиков в возрасте 6 мес. Пациенты поступили в клинику для уточнения характера патологии почек с уже установленным диагнозом: туберозный склероз. Диагноз поликистоза почек установлен по результатам ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Функция почек сохранна. В табл. 2 представлены особенности анамнеза и клинические данные на момент обследования.

Диагноз туберозного склероза был установлен у детей (у одного в возрасте 5 мес жизни, у второго в возрасте 2 мес жизни) на основании выявленных «больших» и «малых» критериев в соответствии с рекомендациями Международной консенсусной конференции по туберозному склерозу (табл. 3) [6]. Особенностью течения патологии почек у этих детей явилось очень раннее обнаружение поликистоза почек (у одного ребенка двустороннее кистозное поражение почек подтверждено сразу после рождения, у второго — в возрасте 2 мес жизни) с формированием крупных кист в паренхиме обеих почек, при сохранной функции почек на момент обследования в возрасте 6 мес жизни. Кроме того, отмечено формирование нефрогенной паренхиматозной артериальной гипертензии. В обоих клинических наблюдениях

Таблица 2. Особенности начальных проявлений, течения поликистоза почек при туберозном склерозе у двух мальчиков грудного возраста

Table 2. The features of the initial presentation and course of polycystic kidney disease in two boy infants with tuberous sclerosis

Клиническая характеристика	Мальчик Г. (6 мес жизни)	Мальчик К. (6 мес жизни)
<b>Анамнез</b>		
Семейный анамнез	Кисты в почках по материнской линии	Пятна гипопигментации на туловище у матери
Беременность матери	Угроза прерывания на 7–8, 12–13-й неделях, реактивация herpes labialis	На фоне гестационного диабета, угроза прерывания на ранних сроках
Кисты в почках пренатально	Единичная слева	Не выявлены
При рождении	Роды в срок, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов	Роды в срок, меконий в околоплодных водах, кесарево сечение, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов
	Масса 3750 г, длина 55 см	Масса 4350 г, длина 55 см
Первые симптомы заболевания	Кисты в паренхиме почек до 2 см в диаметре, множественные при рождении	Судорожный синдром, крупные кисты в паренхиме обеих почек с 2 мес жизни
Нефромегалия	С 3 мес жизни: V(RD)=66,6 см <sup>3</sup> , V(RS)=61,9 см <sup>3</sup>	С 2 мес жизни: V(RD)=45 см <sup>3</sup> , V(RS)=42 см <sup>3</sup>
<b>На момент обследования</b>		
Психомоторное развитие	По возрасту	Задержка
Масса/длина тела	8,5 кг/68 см	9 кг/78 см
Увеличение живота, пальпируемые почки	Живот увеличен в объеме, пальпируются плотные увеличенные почки	Живот увеличен в объеме, пальпируются плотные увеличенные почки
Артериальная гипертензия	90/50 мм рт.ст, повышение до 160/100 мм рт.ст.	95/55 мм рт.ст., максимально до 100/60 мм рт.ст.
Метаболический ацидоз	Не выявлен	Не выявлен
Анемия	Не выявлена	Не выявлена
Мочевой синдром	Бактериурия ( <i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup> КОЕ/мл)	Посев мочи стерильный, анализ мочи без патологии
Микроальбуминурия	Норма	Норма
Паратгормон крови	Норма	Норма
Креатинин крови	0,033 ммоль/л	0,034 ммоль/л
Скорость клубочковой фильтрации по Schwartz	82 мл/мин	92 мл/мин
Ренин крови	53,3 пг/мл (норма 7,54–42,3 пг/мл)	46 пг/мл (норма 7,54–42,3 пг/мл)
Объем почек по результатам УЗИ	Контур почек неровный; RD=204 см <sup>3</sup> , RS=158 см <sup>3</sup>	Почки неправильной формы, контур неровный; RD=137 см <sup>3</sup> , RS=143 см <sup>3</sup>
Паренхима почек	Паренхима почек (больше справа) практически полностью замещена множественными кистами, в паренхиме очаги склероза, корково-мозговая дифференциация отсутствует	По всей паренхиме обеих почек множественные кисты
Кисты в почках	Кисты мелкие от нескольких миллиметров до 4,0×3,2 см в правой и 3,5×2,1 см в левой почках	Различные по размеру, максимальная киста 3 см в диаметре в правой и 3,4 см в левой почках
Внепочечные кисты	Не выявлены	Не выявлены
Допплерография сосудов почек	Патологии не выявлено	Патологии не выявлено
Неврологический статус	Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, эпилептические спазмы	Симптоматическая фокальная (затылочная) эпилепсия

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование.

**Таблица 3. Большие и малые критерии туберозного склероза у двух мальчиков грудного возраста (в соответствии с Международной консенсусной конференцией по туберозному склерозу (Washington, DC; 2012)) [6]**

**Table 3. Major and minor clinical diagnostic criteria of tuberous sclerosis in two boy infants (by International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference (Washington, DC; 2012)) [6]**

	Мальчик Г. (6 мес жизни)	Мальчик К. (6 мес жизни)
<b>Большие критерии туберозного склероза</b>		
Гипопигментированные пятна ( $\geq 3$ ), не менее 5 мм	С рождения два пятна гипопигментации. На момент осмотра: три пятна гипопигментации более 5 мм округлой/1,5×2 см вытянутой формы (два на туловище, одно на бедре)	Три пятна гипопигментации округлой формы более 5–10 мм (одно на туловище, два на конечностях)
Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или бляшки на голове	Не выявлены	Не выявлены
Ногтевые фибромы ( $\geq 2$ )	Не выявлены	Не выявлены
Пятна «шагреновой кожи» или множественная коллагенома	Не выявлены	Не выявлены
Множественные гамартомы сетчатки	Выявлены	Выявлены
Кортикальная дисплазия ( $\geq 3$ ): туберы и радиальные миграционные тракты	По результатам КТ головного мозга: корковые туберы до 20 мм с признаками кальцинирования	По результатам КТ головного мозга выявлены корковые туберы
Субэпендимальные узлы ( $\geq 2$ )	Не выявлены	Множественные субэпендимальные узелки
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы	Две субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков головного мозга	Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков головного мозга
Рабдомиома сердца	Множественные в левом желудочке	Одна рабдомиома
Лимфангиолейомиоматоз Ангиомиолипомы почек ( $\geq 2$ )	Не выявлены	Не выявлены
<b>Малые критерии туберозного склероза</b>		
Пятна типа конфетти на коже	Не выявлены	Не выявлены
Дефекты эмали зубов ( $\geq 3$ )	Зубов нет	Зубов нет
Фибромы полости рта ( $\geq 2$ )	Не выявлены	Не выявлены
Депигментированные пятна сетчатки	Не выявлены	Не выявлены
Множественные кисты почек	Крупные двусторонние, максимальная 4 см × 3,2 см справа, 3,5 см × 2,1 см слева	Крупные двусторонние, максимальная 3 см справа, 3,4 см слева

*Примечание.* КТ – компьютерная томография.

наиболее вероятен «синдром смежного гена» (*TSC2/PKD1* синдром). Планируется проведение молекулярно-генетического исследования.

**Заключение**

Представлено описание у двух детей грудного возраста особенностей поликистоза почек при туберозном склерозе. Наличие рабдомиомы, пятен гипопигмента-

ции на коже, множественных гамартом сетчатки, корковых туберсов головного мозга, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом боковых желудочков головного мозга, эпилепсии у пациентов с поликистозом почек являются основанием для диагностики туберозного склероза. Для подтверждения *TSC2/PKD1* синдрома «смежного гена» требуется генетическое исследование.

**ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)**

- Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <http://omim.org/> Updated October 1, 2017
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра <http://mkb-10.com/index.php?pid=16627>
- <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechenredkih-orfannyh-zabolevaniy>
- Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М., Кобринский Б.А., Подольная М.А., Шагам Л.И. и др. Первые результаты функционирования Регистра больных туберозным склерозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(5): 113–120. [Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M., Kobrinskij B.A., Podol'naya M.A., Shagam L.I. et al. The first results of tuberous sclerosis

- registry. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60(5): 113–120. (in Russ)]
5. Дорощеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова* 2014; 3: 58–74. [Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* 2014; 3: 58–74. (in Russ)]
  6. Northrup H., Krueger DA., *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group*. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
  7. Туберозный склероз. Диагностика и лечение. Под ред. М.Ю. Дорощеевой. АДАРЕ 2017; 292. [Tuberous sclerosis. Diagnosis and treatment. Dorofeeva M.Yu. (ed.). АДАРЕ 2017; 292. (in Russ)]
  8. Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Дорощеева М.Ю., Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика туберозного склероза. *Педиатр* 2013; 4 (1): 3–8. [Yanus G.A., Suspicyn E.N., Dorofeeva M.Yu., Imyanitov E.N. Molecular diagnostics of tuberous sclerosis. *Pediatr* 2013; 4 (1): 3–8. (in Russ)]
  9. Malaga-Dieguez L., Spencer R., Pehrson L.J., Vento S., Menzer K., Devinsky O. et al. Early manifestations of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017; 10: 91–95. DOI: 10.2147/IJNRD.S123638.
  10. Chapman A.B., Devuyst O., Eckardt K.U., Gansevoort R.T., Harris T., Horie Sh. et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015; 88(1): 17–27. DOI: 10.1038/ki.2015.59.
  11. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой СПб: Левша 2015; 104. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Reference to hereditary syndromes with renal pathology in children. Savenkova N.D. (ed.). SPb: Levsha 2015; 104. (in Russ)]
  12. Mohkam M., Shohadai Sh., Kompani F., Aghadoost H.R., Seyed Ali Hojati S.A., Esfandiari N. Tuberous sclerosis presenting with acute kidney failure, pyelonephritis, and polycystic kidney disease. *Iran J Kidn Dis* 2014; 8(4): 336–340.
  13. Игнатова М.С. Кистозы почек. В кн.: Наследственные болезни органов мочевой системы у детей. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Длин, П.В. Новикова. М: Оверлей 2014; 160–172. [Ignatova M.S. Cystoses of the kidneys. In: Hereditary diseases of the urinary system in children. Guide for physicians. M.S. Ignatova, V.V. Dlin, P.V. Novikov (eds). M: Overlej 2014; 160–172. (in Russ)]
  14. Андреева Э.Ф., Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Поликистоз почек. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. СПб: Левша 2008; 121–143. [Andreeva E.F., Parayan A.V., Savenkova N.D. Polycystic kidney disease. In: Clinical Nephrology childhood. A.V. Parayan, N.D. Savenkova (eds). SPb: Levsha 2008; 121–143. (in Russ)]
  15. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012; 16: 3(2): 34–47. (Andreeva E.F., Savenkova N.D. Cystic kidney disease in children (review of literature). *Nefrologiya* 2012; 16: 3(2): 34–47. (in Russ)]
  16. Андреева Э.Ф., Ларионова В.И., Савенкова Н.Д. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек. *Нефрология* 2004; 8(2): 7–13. [Andreeva E.F., Lariionova V.I., Savenkova N.D. Autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nefrologiya* 2004; 8(2): 7–13. (in Russ)]
  17. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей. Учебное пособие для студентов. Издание СПбГПМУ 2012; 40. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Cystic kidney disease in children. Study guide for students. Edition SPbGPMU 2012; 40. (in Russ)]
  18. Bonsib S.M. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 554–568.
  19. Андреева Э.Ф. Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. *Нефрология* 2016; 20(3): 60–68. [Andreeva E.F. Catamnesis of children and adolescents with polycystic kidney disease. *Nefrologiya* 2016; 20(3): 60–68. (in Russ)]
  20. Tsai J.D., Wei C.C., Chen S.M., Lue K-H., Sheu J-N. Association between the growth rate of renal cysts/angiomyolipomas and age in the patients with tuberous sclerosis complex. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(9): 1685–1690. DOI: 10.1007/s11255-014-0701-6.
  21. Глазун Л.О., Кириченко Е.И., Полухина Е.В., Радионова О.В. Ультразвуковая оценка поражений почек при туберозном склерозе. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2012; 3: 99–105. [Glazun L.O., Kirichenko E.I., Poluhina E.V., Radionova O.V. Ultrasound evaluation of renal tuberous sclerosis. *Ultrasonic and functional diagnostics* 2012; 3: 99–105. (in Russ)]
  22. Шиялев Р.Р., Харитонова Е.В., Копилова Е.Б., Отрошченкова Н.И., Швецова М.В., Кузнецова О.В. и др. Туберозный склероз. Особенности клинического течения у детей раннего возраста. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2010; 15(1): 51–57. [SHilyaev R.R., Haritonova E.V., Kopilova E.B., Otroshchenkova N.I., Shvecova M.V., Kuznecova O.V. et al. Tuberous sclerosis. Features of clinical course in children of early age. *Vestnik Ivanovskoj meditsinskoj akademii* 2010; 15(1): 51–57. (in Russ)]
  23. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гурарий Л.Л., Черняев В.А., Тюрин И.Е., Холявка Е.Н. и др. Гигантские ангиомиолипомы почек как проявление болезни Бурневилля–Прингла. *Онкоурология* 2011; 3: 132–135. [Matveev V.B., Volkova M.I., Gurarij L.L., Chernyaev V.A., Tyurin I.E., Holyavka E.N. et al. Giant angiomyolipoma kidney as a manifestation of the disease Bourneville–Pringle. *Onkourologiya* 2011; 3: 132–135. (in Russ)]
  24. Alves M., Fonseca T., Almeida E. Differential Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Polycystic Kidney Disease*. Brisbane (AU), Codon Publications, 2015; 3–19. DOI: 10.15586/codon.pkd.2015.ch1.
  25. Back S.J., Andronikou S., Kilborn T., Kaplan B.S., Darge K. Imaging features of tuberous sclerosis complex with autosomal-dominant polycystic kidney disease: a contiguous gene syndrome. *Pediatric Radiology* 2015; 45 (3): 386–395. DOI: 10.1007/s00247-014-3147-1.
  26. Atay A.E., Ozupekce S., Akbas H., Acar M., Pasa S., Oruc M. Tuberous sclerosis presented with polycystic kidney disease and acute renal failure. *Arch Iran Med.* 2012; 15(6): 384–6. DOI: 012156/AIM.0015.

Поступила 15.10.17

Received on 2017.10.15

**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.

## Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления

В.И. Кириллов<sup>1</sup>, Н.А. Богданова<sup>1</sup>, С.Л. Морозов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва;  
<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

### Non-antibacterial alternative measures for urinary tract infection in children. Part 1. Suppression of the microbial initiation of the inflammation

V.I. Kirillov<sup>1</sup>, N.A. Bogdanova<sup>1</sup>, S.L. Morozov<sup>2</sup>

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

У детей с инфекцией мочевых путей рассматривается возможность проведения альтернативных мероприятий помимо антибактериальной терапии, которая в последние годы становится недостаточной из-за неуклонного роста антибиотикорезистентности, а также в связи с созданием условий для заселения урогенитального тракта уропатогенами. Постоянно расширяющаяся номенклатура антибиотиков, оказывающих цитотоксическое воздействие на почечную ткань, значительно повышает вероятность нефротоксического действия препаратов. Нормализация уродинамики и биоценоза слизистых, а также «рецепторная терапия» и восстановление муцинового слоя обычно в сочетании с той или иной долей этиотропного воздействия дают благоприятный лечебный и профилактический эффект.

**Ключевые слова:** дети, инфекция мочевой системы, лечение, восстановление биоценоза и муцинового слоя, рецепторная терапия, антимикробная резистентность.

**Для цитирования:** Кириллов В.И., Богданова Н.А., Морозов С.Л. Неантибактериальные альтернативные мероприятия при инфекции мочевых путей у детей. Часть 1. Подавление микробной инициации воспаления. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 106–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-106-112

The possibility to carry out the alternative measures for the children with the urinary tract infection is considered in addition to the antibiotic therapy, which has become insufficient in recent years due to the steady growth of the antibiotic resistance as well as owing to the creation of the conditions for population of the urogenital tract with the uropathogenic bacteria. Constantly expanding range of the antibiotics, which provides a cytotoxic effect on the kidney tissue, significantly increases the likelihood of the nephrotoxicity of the drugs. The normalization of the urodynamics and biocenosis of the mucous membranes, as well as so-called receptor therapy and mucin layer recovery usually in combination with some etiotropic influence renders the favorable medical and preventive effect.

**Key words:** children, urinary tract infection, treatment, biocenosis and mucin layer recovery, receptor therapy, antimicrobial resistance.

**For citation:** Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Morozov S.L. Non-antibacterial alternative measures for urinary tract infection in children. Part 1. Suppression of the microbial initiation of the inflammation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 106–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-106-112

За последние годы накоплен большой опыт в лечении различных вариантов инфекций мочевой системы, включая почечную локализацию воспаления – пиелонефрит. Несмотря на обычно быстрое купирование острых проявлений инфекции, остается высокая вероятность рецидивов, что в сочетании с функциональными или органическими нарушениями уродинамики обуславливает стабильно высо-

кую частоту пиелонефрита в структуре хронической болезни почек [1]. На фоне современных методов лечения инфекций мочевой системы, где доминирующие позиции занимают этиотропные (антибактериальные) средства, частота диагностируемых различными методами почечных рубцов после острого пиелонефрита достигает 50%, даже несмотря на неотложно начатое лечение [2]. Таким образом, складывается ситуация, когда быстрая санация мочи (в течение 24 ч) и купирование клинической симптоматики под влиянием антибиотиков еще не свидетельствуют о таких же темпах ликвидации ренального воспаления, создавая предпосылки для формирования последующего нефросклероза.

Воздействие антибиотикотерапии на этиотропную флору при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы создает все возрастающую угрозу развития антимикробной резистентности не только госпитальных, но и внебольничных штаммов [3],

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Кириллов Владимир Иванович – д.м.н., проф. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова

Богданова Наталья Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова

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

Морозов Сергей Леонидович – к.м.н., ст. научн. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

чувствительность которых к стандартно применяемым антибиотикам нередко находится за пределами целесообразности их использования, что, в свою очередь, вызывает необходимость применения новых и, как правило, более дорогих препаратов с нередко повышенным уровнем побочных эффектов. По данным ВОЗ, наблюдается ежегодное увеличение нагрузки на здравоохранение в связи с ростом числа случаев резистентных к антибиотикам инфекций (включая инфекции мочевой системы), в том числе с септициемией и летальными исходами, а также в связи с дополнительными расходами на лечение подобных пациентов [4]. Ввиду опасности полной потери чувствительности бактерий к антибиотикам разрабатываются мероприятия по сдерживанию резистентности возбудителей, направленные на снижение антибиотического прессинга [5].

Целесообразность ограничительных мер показана на примерах неосложненных инфекций мочевой системы у взрослых, когда в параллельных группах, получавших антибиотики или плацебо, наблюдались сравнимые результаты лечения [6, 7]. При подобной патологии у детей длительность активных проявлений заболевания оказалась одинаковой как в случае раннего использования антибиотиков, так и при отсроченном их назначении [8]. В пилотном исследовании у женщин с острым неосложненным циститом продемонстрирована высокая эффективность монотерапии растительными препаратами (только в 3,4% случаев потребовалось назначение антибиотиков), несмотря на сохраняющуюся у половины пациентов бактериурию [9]. Все же в настоящий момент для лечения осложненных инфекций мочевой системы и пиелонефрита альтернативы антибактериальным препаратам не существует.

Резистентность современных уропатогенов к антибиотикам, а также вполне возможное на их фоне сохранение ренального воспаления вызывает необходимость поиска альтернативных (помимо антибактериальных) средств с учетом активной позиции в отношении противодействия индуцирующим инфекции мочевой системы агентам [10]. К кругу указанных возможностей можно отнести меры, **направленные на подавление микробной инициации воспаления**, т.е. препятствующие контакту инфицирующих уротропов с Toll-подобными рецепторами (TLR-4) на эпителии мочевого тракта (оставляя их в качестве планктонной флоры), а также методы, **минимизирующие последствия этого воздействия** (см. рисунок).

**Нормализация уродинамики.** Вариантом первой группы мероприятий является нормализация уродинамики с целью «вымывания» бактерий, принимая во внимание значительную роль уростаза в развитии, рецидивировании и прогрессировании воспалительных заболеваний органов мочевой системы с возможным исходом в нефросклероз [11].

Применение повышенного водного режима, растительных препаратов, стимулирующих диурез, а также в случае нейрогенных расстройств мочеиспускания, медикаментов, направленных на их ликвидацию, приводит к ускорению излечения и снижению частоты рецидивов инфекции мочевой системы любой локализации [12, 13]. На основании контролируемых исследований в двух группах детей с различными вариантами инфекций мочевой системы показано, что периодическое назначение растительного препарата Канефрон® Н в периоде ремиссии заболевания сопровождалось выраженным уменьшением количества остаточной мочи (по данным ультразвукового исследования) со снижением частоты обострений заболевания на протяжении 6-месячного наблюдения [13].

В случае консервативно неустрашимого уростаза при обструктивных вариантах пиелонефрита проводится хирургическое вмешательство в целях восстановления пассажа мочи. Тем не менее урологические операции по поводу врожденных аномалий развития мочевой системы и тяжелых вариантов пузырно-мочеточникового рефлюкса, несмотря даже на обычно ранние возрастные сроки их проведения, в ряде случаев не исключают рецидивирование инфекций мочевой системы, дальнейшего снижения почечной функции и прогрессирования нефросклероза [14], что, как предполагается, во многом связано с неполностью устраненными нарушениями уродинамики [15].

Необходимо подчеркнуть, что мероприятиям по ликвидации уростаза как основополагающего фактора развития инфекций мочевой системы не уделяется достаточного внимания. В то же время применение препаратов (в том числе растительного происхождения), улучшающих уродинамику, само по себе является важным лечебным фактором при инфекциях мочевой системы.

**Восстановление биоценоза.** Положение о восходящем пути инфицирования, хотя и не является единственной точкой зрения, тем не менее послужило основанием для рассмотрения возможной роли в развитии воспалительных процессов в органах мочевой системы уропатогенов уретры, из-за утраты последней резистентности, в том числе в виде дефицита индигенной флоры [16], среди представителей которой наиболее изучены лактобациллы. В экспериментальных исследованиях показано, что пенициллины и цефалоспорины, нарушая биоценоз уретры, способствуют колонизации нижних мочевых путей за счет распространения фекальных штаммов с параллельным значительным снижением адгезии индигенной флоры к уротелию [17]. Эти данные созвучны наблюдениям у детей, ранее получавших пенициллины по поводу респираторной инфекции, у которых зарегистрирован повышенный риск развития острого пиелонефрита [18].

Нет ясного представления о видовом составе микробиома мочевых путей, с которым связаны

элиминирующие патогенную флору свойства. Так, в исследованиях J. Winberg и соавт. [17] показано, что свежая вагинальная жидкость с индигенной флорой от здоровых обезьян обладает гораздо большей способностью подавлять рост кишечных палочек, имеющих фимбрии, по сравнению с лактобациллами.

В этой связи заслуживает внимания смена парадигмы в понимании так называемой бессимптомной бактериурии. Кишечные палочки при бессимптомной бактериурии ослабляют вирулентные фенотипы, демонстрируя комменсальные взаимоотношения по аналогии с похожими взаимоотношениями на других слизистых [19]. Этот защитный эффект бессимптомной бактериурии продемонстрирован у взрослых, когда в группе без ее лечения наблюдалась в 4,5 раза меньшая частота обострений инфекции мочевой системы по сравнению с пациентами, получающими антибактериальную терапию.

Указанная закономерность переключается с более ранними наблюдениями у детей с бессимптомной бактериурией, получавшими по поводу интеркуррентных заболеваний антибиотики, которые санировали мочу, но увеличивали риск развития инфекции мочевой системы. Веские данные о протективной

роли бессимптомной бактериурии явились обоснованием для исключения необходимости ее лечения в клинической практике.

С учетом весьма возможной роли дисбиоза мочевых путей в патогенезе восходящего инфицирования разрабатываются методики по восстановлению нормального микробного баланса с помощью лактобацилл, введение которых в экспериментальных условиях подавляет рост кишечной палочки [17] либо предотвращает ретроградное инфицирование чашечно-лоханочной системы, индуцированное *Pr. mirabilis* [20]. Показана также высокая антагонистическая способность *L. plantarum* в отношении синегнойной палочки и клебсиеллы *in vitro*.

Первые исследования по клиническому применению лактобацилл в виде инстилляций в сочетании с метронидазолом продемонстрировали профилактическую эффективность у женщин с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей [21]. Впоследствии результаты многоцентровых исследований не позволили дать однозначной оценки протективной роли одного из представителей лактобацилл — *L. crispatum* у той же категории пациентов [22]. Нам представляется в большей степени целесообразным применение ограничительных мер по препаратам,



Рисунок. Альтернативные лечебные мероприятия при инфекциях мочевой системы.  
Figure. The alternate treatment of uric system infections.

элиминирующим сапрофитную флору, по сравнению с искусственными процедурами воссоздания нормального микробиома.

Другим нозоареалом использования принципа нормализации биоценоза является кишечник, прежде всего исходя из наблюдений о значительно большей частоте по сравнению с общей популяцией нарушений состава микрофлоры этой системы [23], а также близости видовых и персистирующих характеристик, спектра антибиотикорезистентности копро- и уропатогенных энтеробактерий у детей с инфекциями мочевой системы [24]. Кроме того, у новорожденных с кишечными инфекциями в 70% случаев зарегистрирована клинически значимая бактериурия с совпадением уро- и копрокультур до 44%.

Патогенетическая связь инфекций мочевой системы с дисбиозом кишечника в качестве причины развития интестинальной уропатогенной флоры (как основного источника инфицирования почек и уроногенного тракта гематогенным путем или транзитом фекальных бактерий через промежность в уретру [17]) создала предпосылки для применения мероприятий, направленных на нормализацию микробиома данного резервуара с профилактической и лечебной целью. Данный подход важен с позиций влияния естественной флоры кишечника (источника сигналов TLR-4) на «переориентацию» врожденного иммунитета с T-хелперного-2 (Th2) – ответа на Th1 [25]. Кроме того, степень воздействия на интестинальные бактерии антибиотиков и резистентность к ним уропатогенов находятся в обратной зависимости.

Ввиду транслокации микроорганизмов из кишечника при его дисбиозе, особенно в случае копростазы, предложен комплексный подход к лечению хронического первичного пиелонефрита у взрослых, учитывающий нарушения желудочно-кишечного тракта и включающий применение пре- и пробиотиков. Та же группа препаратов оказывает стимулирующее влияние на кишечную бифидо- и лактофлору с уменьшением дисбиотического действия антибиотиков при инфекциях мочевой системы у детей. Пионерское исследование у детей с хроническим пиелонефритом, в большинстве случаев сочетающимся с кишечным дисбиозом, показало, что назначение пре- и пробиотиков в активной стадии заболевания и ремиссии (в случае сохранения нарушений) сопровождалось положительной динамикой микробиологических показателей, достижением зубиоза в 87% случаев на фоне более трехкратного ускорения ликвидации клинической симптоматики и снижением риска повторных рецидивов по сравнению с референтной группой [23].

В плане возможностей воздействия на инициацию воспаления заслуживают внимания антиадгезивные мероприятия, направленные на предотвращение контакта уропатогенов с эпителием прежде всего нижних

отделов мочевых путей. Рецидивирующие инфекции мочевой системы, как правило, сопровождаются повышением адгезивных свойств уротелия (как и других эпителиальных клеток) за счет нарастания экспрессии TLR-4, реагирующих на липосахариды колибациллярной флоры [27]. Предотвращение экспериментального восходящего инфицирования почек и мочевого пузыря при обработке *E. coli* сахаридными аналогами, специфичными для уротелия, явилось еще одним свидетельством целесообразности антиадгезивной тактики лечения в клинических условиях.

«**Рецепторная терапия**». К ней следует отнести применение клюквы, используемой на протяжении очень длительного времени в качестве лечения «мочевых проблем». Как показано *in vitro*, клюквенный сок ингибирует прикрепление MS- и MR-фимбрий к эукариотам и даже синтетическим поверхностям за счет повреждения данных адгезинов [28]. Данный продукт снижает колонизацию энтеробактериями уже на уровне кишечника. Как оказалось, основной механизм действия клюквенного сока по подавлению связи несущих MR-фимбрий уропатогенов с маннозоподобными остатками эпителия связан с так называемыми проантоцианидинами. Эти соединения ингибируют адгезию к уротелию *E. coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis*, т.е. основных этиологических факторов инфекций мочевой системы.

Анализ 10 клинических исследований с участием 1049 пациентов показал, что компоненты клюквы, содержащие не менее 36 мг проантоцианидинов, в целом достоверно снижали частоту рецидивов на протяжении одного года наблюдения [29]. Сравнительные данные по использованию экстракта клюквы или триметоприма не обнаружили значимых различий в частоте рецидивов инфекций мочевой системы в анализируемых группах. В то же время при приблизительно одинаковой эффективности препаратов клюквы и низких доз антибактериальных средств следует сделать выбор в пользу первых, хотя бы во избежание развития резистентных к антибиотикам штаммов микробов. Необходимо отметить, что эффективность экстрактов клюквы и ее таблетированных форм в качестве профилактики инфекций мочевой системы касается не всего многообразия возрастных и клинических групп с указанной патологией и поэтому целесообразность их включения в существующие протоколы в настоящее время широко обсуждается [31].

Соотносительно с данной группой альтернативных мероприятий целесообразно обратить внимание на другой вариант фитотерапии с использованием препарата Канефрон® Н, сообщения о дозозависимом эффекте которого в виде подавления адгезии уропатогенных *E. coli* к эпителию мочевого пузыря появились сравнительно недавно [30]. Подобные свойства входящих в препарат компонентов согласуются с клиническими результатами, полученными

у взрослых пациентов с острым циститом, когда назначение Канефрон® Н позволило добиться выздоровления, как правило, без привлечения антибиотиков [9].

Таким образом, применение растительных средств, как отражение тенденции к переходу к натуральным препаратам, показало целесообразность их использования при инфекциях мочевой системы, главным образом в профилактических целях, что послужило основанием для включения в качестве альтернативных мероприятий продуктов клюквы и Канефрона® Н в Федеральные клинические рекомендации [10].

**Восстановление муцинового слоя.** Нормальный уротелий синтезирует мукополисахариды, или гликозаминогликаны (гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, гепарансульфат) в виде защитного слоя, который препятствует адгезии бактерий [32]. Кроме того, указанные гликозаминогликаны препятствуют контакту отвечающих за чувствительность мочевого пузыря нервных окончаний собственной пластинки эпителия с ионами калия, а также связывают супероксидные молекулы.

Экспериментальная дефицитность гликозаминогликанов восстанавливается с помощью такого гепариноида, как полисульфат пентозана, что дало основание для предположения об обратимости подобных нарушений. Указанные обстоятельства явились причиной разработки с 2004 г. нового подхода к профилактике возрастных инфекций мочевой системы с применением гликозаминогликанов [33]. Суммарные результаты исследования были оформлены к 2012 г. Как оказалось, препараты гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, используемые внутривезикулярно на протяжении 6 мес, приводят к 10–13 кратному снижению частоты рецидивов в год на одного пациента. В России зарегистрирован препарат из высокоочищенного гиалуроната натрия, инстилляцией которого нивелируют острые проявления рецидивирующего цистита и уменьшают вероятность обострений заболеваний.

Препараты, направленные на восстановление муцинового слоя, пока не нашли применения в педиатрической практике из-за инвазивности их использования и достаточной эффективности антибактериальной терапии циститов, по крайней мере, на уровне ликвидации острых проявлений. Тем не менее они имеют определенные долгосрочные перспективы в качестве альтернативных методов профилактики инфекций мочевой системы.

В контексте взаимоотношений «инфекция–уротелий» нельзя не упомянуть об антибактериальном эффекте эпителиальных клеток мочи здоровых детей по отношению к уропатогенным *E. coli*, который реализуется только при прямом контакте с бактериями и нивелируется антиадгезивными соединениями [34]. При рецидивирующих инфекциях мочевой системы, включая пиелонефрит, подобный эффект эпителия мочи в значительной степени

снижается и частично восстанавливается *in vitro* препаратами, повышающими внутриклеточный аденозинмонофосфат, возможно, за счет стимуляции «респираторного взрыва».

С учетом представленных сведений можно предложить гипотезу о разнонаправленных реакциях уротелия на инфицирующие микроорганизмы. В норме адгезия потенциальных возбудителей стимулирует иммунный ответ, направленный на предотвращение воспаления, или придавая ему абортный характер подобно тому, что происходит при бессимптомной бактериурии. У детей с рецидивирующей инфекцией мочевой системы подобный контакт, по-видимому, «вреден», активируя провоспалительную реакцию, и поэтому антиадгезивные мероприятия в указанных обстоятельствах вполне целесообразны.

В плане воссоздания местной защиты урогенитального тракта заслуживают внимания антимикробные протеины, самыми изученными из которых являются субсемейства  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензин с конститутивным и индуцибельным механизмами действия.  $\alpha$ -Дефензин 1–3, 5 и  $\beta$ -дефензин экспрессируются в эпителии мочевого пузыря, мочеточника, дистальных отделах канальцев и собирательных трубочек и/или присутствуют в моче. Эти антимикробные протеины активны в отношении *E. coli* (в наибольшей степени), а также протей и синегнойной палочки [35], в том числе штаммов, резистентных к классическим антибиотикам, и характеризуются отсутствием или крайне медленным развитием устойчивости к их действию.

Исходя из указанных данных антимикробные протеины можно отнести к кандидатам для создания эффективных лекарственных средств с противомикробным и, возможно, с иммуномодулирующим действием. В настоящее время ведутся работы по созданию и применению синтетических и рекомбинантных дефензинов, а также изучению возможностей их получения из фитотерапевтического сырья или стимуляции синтеза с помощью растительных экстрактов.

Таким образом, мероприятия, направленные на предотвращение микробной инициации воспаления в мочевой системе в качестве альтернативных подходов, на том или ином уровне клинической доказательности продемонстрировали свою целесообразность, главным образом как профилактической меры. Они в основном касаются воспалительных процессов в нижних отделах мочевого тракта, что не снижает их значимости в связи с предпочтительно восходящим характером инфицирования органов мочевой системы. Особое преимущество альтернативного подхода в детской практике заключается в возможности минимизации антибиотической нагрузки, принимая во внимание неблагоприятное влияние подобных препаратов на развитие и функционирование иммунной системы, а также весьма высокую вероятность формирования микробной резистентности уже на самых ранних этапах антибиотикотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(2): 363–373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1.
- Doganis D., Siafas K., Mavrikou M., Issaris G., Martirosova A., Perperidis G. et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007; 120(4): 922–928. DOI: 10.1542/peds.2006-2417.
- Chen P.C., Chang L.Y., Lu C.Y., Shao P.L., Tsai I.J., Tsau Y.K. et al. Drug susceptibility and treatment response of common urinary tract infection pathogens in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(6): 478–483. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.07.011.
- Возрастающая угроза антимикробной резистентности. Возможные меры. ВОЗ, 2013. <http://apps.who.int/iris/bistrem110665144812/16/97892445503188-rus.pdf> [The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. WHO 2013. <http://apps.who.int/iris/bistrem110665144812/16/97892445503188-rus.pdf>]
- Стратегия и тактики применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М: ООО «Компания БОРГЭС» 2012; 92. [Strategies and tactics of antimicrobial therapy in medical departments of Russia. Russian national recommendations. V.S. Savelyev, B.R. Gelfand, S.V. Yakovlev (eds). Moscow: ООО “Companiya BORGES” 2012; 92. (in Russ)]
- Ferry S.A., Holm S.E. Stenlund H., Lundholm R., Monsen T.J. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of piv-mecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25(1): 49–57. DOI: 10.1080/02813430601183074.
- Bleidorn J., Gagyor L., Kochen M.M., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Medicine* 2010; 8: 30–37. DOI: 10.1186/1741-7015-8-30.
- Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю. Альтернативные подходы к лечению инфекций мочевой системы у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60(4): 205–206. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Nikitina S.Yu. Alternative approaches to treatment of urinary tract infections in children. *Ros vestn perinatal i pediater* 2015; 60(4): 205–206. (in Russ)]
- Naber R., Stendl H., Abramov-Sommariva D., Es Koetter H. Non-antibiotic herbal therapy of un complicated lower urinary tract infections in women – a pilot study (Abstr). 61 st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Muenster. *Planta Medica* 2013; 79: 1140.
- Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. Под ред. О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкарь, А.А. Камалиева, Т.С. Перепановой. М 2015; 64. [Antimicrobial therapy and prophylaxis of renal infections, urinary tract infections and male genital tract infections. Russian national Recommendations. O.L. Apolihin, D.Yu. Pushkar, A.A. Kamalov, T.S. Perepanova (eds). Moscow 2015; 64. (in Russ)]
- Vega P.J.M., Pascual L.A. High-pressure bladder an underlying factor mediating renal damage in the absense of reflux. *Brit J Urol* 2001; 87(4): 581–584.
- Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. М-холинолитики в предоперационной подготовке у детей с obstructивными уропатиями. *Педиатрич фармакол* 2008; 5(6): 62–66. [Zorkin S.N. Gusarova T.N., Borisova S.A. M-cholinolytics in preoperative preparation of children with obstructive uropathies. *Pediatrich farmacol* 2008; 5(6): 62–66. (in Russ)]
- Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений. *Вопр соврем педиатр* 2011; 10(4): 100–104. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Urinary infection in children: pathogenical disorders and their correction for the prophylaxis of exacerbation. *Vopr sovrem pediater* 2011; 10(4): 100–104. (in Russ)]
- Shreedar B., Yeung Ch. The natural history of transient urodynamic abnormality of infancy with high-grade primary vesicoureteral reflux: follow-up to early childhood. *J Pediatr Urol* 2008; 4: 218–219.
- Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Москалева Н.Г. Интермиттирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. М: ОАО «Издательство “Медицина”» 2004; 136. [Lopatkin N.A., Pugachev A.G., Moskaleva N.G. Intermittent vesicoureteral reflux in children. Moscow: “Meditsina Publishers” 2004; 136. (in Russ)]
- Франц М., Хорл У. Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей. *Нефрология и диализ* 2000; 2(4): 340–347. [Franz M., Horl W.H. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. *Nefrologiya i dializ* 2000; 2(4): 340–347. (in Russ)]
- Winberg J., Herthelius-Elman M., Mollby R., Nord C.E. Pathogenesis of urinary tract infection experimental studies of vaginal resistance to colonization. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(5): 509–514.
- Marild S., Jodal V., Mangelius L. Medical history among children with acute pyelonephritis compared to controls. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 511–515.
- Salvador E., Wagenlehner F., Köhler C.D., Mellmann A., Hacker J., Svanborg C., Dobrindt U. Comparison of symptomatic bacteriuria Escherichia coli isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes. *Infect Immun* 2012; 80(2): 668–678. DOI: 10.1128/IAI.06191-11.
- Fraga M., Scavone P., Zunino P. Preventive and therapeutic administration of an indigenous Lactobacillus sp. strain against Proteus mirabilis ascending urinary in a mouse model. *Antonie Van Leeuwen-hock* 2005; 88(1): 25–34.
- Anukam K.C., Osazuwa E., Osemene G.I., Ehigiagbe F., Bruce A.W., Reid G. Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microb Infect* 2006; 8(12–13): 2772–2776. DOI: 10.1016/j.micinf.2006.08.008.
- Stapleton A.E., Au-Yeung M., Hooton T.M., Fredricks D.N., Roberts P.L., Czaja C.A. et al. Randomised placebo-controlled phase 2 trial of Lactobacillus crispatum probiotic given intravaginally for prevent of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(10): 1212–1217. DOI: 10.1093/cid/cir183.
- Вялкова А.А., Гриценко В.А., Данилова Е.И., Седашкина О.А. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. *Педиатр фармакол* 2009; 6(2): 94–98. [Vialkova A.A., Gritsenko V.A., Danilova E.I., Sedashkina O.A. Justification of clinical and microbiological approaches to pyelonephritis recurrence treatment and prevention in children. *Pediatrich farmacol* 2009; 6(2): 94–98. (in Russ)]
- Кириллов В.И., Тებლოва Л.Т., Алексеев Е.Б. Идентификация возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей. *Педиатрия* 1997; 6: 8–13. [Kirillov V.I., Tebloeva L.T., Alekseev E.B. The identification of infectious agents for urinary tract infections in children. *Pediatriya* 1997; 6: 8–13. (in Russ)]
- Sudo N, Sawamura S.A. TanaKa K., Aiba Y., Kubo C., Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739–1745.

26. Кузьмин М.Д., Титов Р.В., Кузьмин А.М. Комплексный подход к лечению хронического первичного пиелонефрита. Тезисы научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии». М 2015; 19–21. [Kuzmin M.D., Titov R.V., Kuzmin A.M. Complex approach to treatment of chronic primary pyelonephritis. The- ses of the scientific-practical conference: «Rational pharma- cotherapy in urology». Moscow 2015; 19–21. (in Russ)]
27. Перепанова Т.С. Проблема лечения и профилактики рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Роль иммунопрофилактики. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология 2014; 54: 4–16. [Pereranova T.S. Problems of treatment and prophylactic for lower urinary tract infections. Role of immunoprophilactic. Effectivnaja farma- coterapija. Urologia i Nephrologia 2014; 54: 4–6. (in Russ)]
28. Liu Y., Black M.A., Caron L., Camesano T.A. Role of cran- berry juice on molecular scale surface characteristics and ad- hesion behavior of Escherichia coli. Biotechnol Biong 2006; 93(2): 297–305. DOI: 10.1002/bit.20675.
29. Jepson R.G., Williams G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
30. Kunstle G., Brenneis C., Haunschild J. Efficacy of Canephron N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperac- tivity. Poster 28 th Annual Congress of European Association of Urology (EUA). Mailand 2013; 112.
31. Guidelines on urological infections. EUA 2015; 88.
32. Ruggieri M.R., Levin R.M., Hanno P.M., Witkowski B.A., Gill H.S., Steinhardt G.F. Defective antiadherence activity of bladder extracts from patients with recurrent urinary tract infection. J Urol 1988; 140: 157–159.
33. Constantinides C., Manousakas T., Nikoioponlos P. Stanitsas A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical admin- istration of hyaluronic acid: pilot Study. Brit J Urol Intern 2004; 93(9): 1262–1266.
34. Mannhardt W., Becker A., Putzer M., Bork M., Zepp F., Hacker J., Schulte-Wissermann H. Host defense within the urinary tract. I Bacterial adhesion initiates an uroepithelial defense mechanism. Pediatr Nephrol 1996; 10(5): 568–572.
35. De Smet K., Contreras R. Human antimicrobial peptides: de- fensins, cathelicidins and histatins. Boitechnol Letters 2005; 27: 1337–1347.

Поступила 20.10.17

Received on 2017.10.20

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие кон- фликта 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!**

26–28 апреля 2018 г. в г. Казани состоится Международная школа ESPN/IPNA «Современные проблемы нефрологии детского возраста».

В программе школы лекции ведущих ученых детских нефрологов Европы, США и России, разборы сложных клинических случаев.

**Место проведения:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, Актный зал КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

**Организаторы:**

- Европейское общество детских нефрологов (ESPN)
- Международная ассоциация детских нефрологов (IPNA)
- ТОО «Творческое объединение детских нефрологов»
- Министерство здравоохранения Республики Татарстан
- Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
- Казанский государственный медицинский университет
- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Участие в школе только по предварительной регистрации.  
 Подробная информация о школе и условиях участия на сайте мероприятия:  
<http://espnkazan2018.ru/>

## Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии

И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, И.В. Бережная

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

## Functional gastrointestinal disorders in the infants: diagnostics criteria and approaches to the dietary therapy

I.N. Zakharova, N.G. Sugyan, I.V. Berezhnaya

Russian medical Academy Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Функциональные нарушения пищеварения у детей раннего возраста встречаются часто. Около половины детей имеют хотя бы один из таких симптомов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, как срыгивания, кишечные колики, запоры, а нередко – сочетание нескольких симптомов. Механизмы формирования функциональных нарушений многообразны и определяются не только анатомо-физиологическими особенностями, но и расстройствами вегетативной и гуморальной регуляции организма ребенка. Белковый и липидный состав смеси на основе козьего молока Kabrita® Gold способствует улучшению пищеварения. Смесь может быть рекомендована детям раннего возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, находящимися на искусственном вскармливании, при отсутствии признаков атопии.

**Ключевые слова:** функциональные гастроинтестинальные расстройства, кишечные колики, срыгивания, запоры, смесь на основе козьего молока.

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 113–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-113-121

The functional gastrointestinal disorders in infants occur rather often. About half of the children has at least one of such signs of the functional gastrointestinal disorders as the spitting up, torminae, constipations, and the combination of several signs is ordinary. The formation mechanisms of the functional disorders are multivarious and they are determined not only by the anatomical and physiological particularities but by the autonomic and humoral regulation imbalances of the child's organism as well. The protein and lipid composition of the mixture based on the goat's milk, Kabrita® Gold, contributes to the digestion improvement. The mixture can be recommended for the formula-fed infants with the functional gastrointestinal disorders in the absence of the atopy signs.

**Key words:** functional gastrointestinal disorders, torminae, spitting up, constipations, mixture based on the goat's milk.

**For citation:** Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Functional gastrointestinal disorders in the infants: diagnostics criteria and approaches to the dietary therapy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 113–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-113-121

Функциональные нарушения пищеварения у детей раннего возраста встречаются часто, что обуславливает повышенный интерес педиатров к их этиологии, патогенезу и терапии. Данные популяционных исследований показывают, что на протяжении первого года жизни около половины детей имеют хотя бы один из симптомов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, таких как срыгивания, кишечные колики, запоры, а нередко – сочетание нескольких симптомов. В 2016 г. в рамках Американской недели гастроэнтерологов были представлены Римские критерии IV с новым алгорит-

мом ведения детей и взрослых с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Согласно Римским критериям IV, функциональные нарушения пищеварения трактуются как функциональные гастроинтестинальные расстройства, которые обусловлены нарушениями взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом [1]. Механизмы формирования функциональных нарушений многообразны и определяются не только анатомо-физиологическими особенностями, но и расстройствами вегетативной и гуморальной регуляции организма ребенка. Как и прежде, отдельно выделены функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего возраста, а именно:

- G1. регургитация,
- G2. руминация,
- G3. синдром циклической рвоты,
- G4. колики новорожденных,
- G5. функциональная диарея,
- G6. дисхезия новорожденных,
- G7. функциональный запор.

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования  
Сугян Нарине Григорьевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования  
Бережная Ирина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования  
125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Более чем у половины детей раннего возраста функциональные гастроинтестинальные расстройства протекают с выраженными проявлениями, что нарушает психологический климат в семье и является причиной беспокойства родителей. Отмечено, что именно дети с интенсивно протекавшими функциональными расстройствами в раннем возрасте имели в последующем серьезные заболевания желудочно-кишечного тракта (колиты, язвенную болезнь 12-перстной кишки, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь) [2].

Особое внимание на проблему кишечных колик как важную педиатрическую проблему еще в 1954 г. обратил М.А. Wessel и впервые предложил определение данного состояния. В соответствии с Римскими критериями IV колики у младенцев представляют собой **эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или безутешного плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин. Длительность младенческих кишечных колик составляет более трех часов в день, не менее трех дней в течение одной недели.** До настоящего момента, несмотря на проведенные многочисленные исследования, причины развития младенческих кишечных у младенцев не имеют однозначной трактовки. Существует несколько факторов риска как со стороны матери, так и со стороны малыша.

Сложный психологический климат в семье и негативное эмоциональное состояние кормящей матери могут явиться пусковым механизмом развития кишечных колик у младенца. Доказано, что у «первенцев» появление колик отмечается на 11,6% чаще, чем у второго и третьего ребенка в семье. Отсутствие социальной поддержки женщины до и после родов, помощи со стороны отца ребенка оказывают существенное негативное влияние на состав молока и опосредованно на ребенка [3]. По данным S.A. Watts (2015), интенсивные кишечные колики у младенцев могут способствовать расстройству сна в дальнейшем. Нарушение формирования ритмов сна описано не только у детей старше 6 месяцев, но и у их родителей. Этот феномен может сохраняться у малышей старше 3 лет и родителей [4]. Предполагается, что дети с младенческими кишечными коликами спят меньше, чем дети без колик. Конечно, мы понимаем, что информацию о продолжительности сна ребенка мы получаем от родителей и она носит субъективный характер. Недавно I. St James-Roberts и E. Peacheu (2011) проанализировали результаты двух проспективных исследований, в которых наблюдали 610 и 237 здоровых новорожденных. Авторы пришли к выводу, что дети раннего возраста, у которых отсутствуют младенческие кишечные колики, в постели не плачут и не беспокоят родителей. Они могут считаться спящими, даже если они бодрствуют [5]. В другом исследовании, на основании анализа родительских отчетов и данных 24-часовой поли-

графии сна оценивались продолжительность сна и эпизоды беспокойства у детей 6-недельного возраста с младенческими кишечными коликами ( $n=24$ ) и без таковых ( $n=23$ ) [6]. Результаты полиграфии сна сравнивали с отчетами родителей, оценивающих продолжительность сна и бодрствования младенцев. Анализируя результаты полиграфии, авторы не обнаружили различий в общей продолжительности сна или пропорции стадий сна среди детей исследуемых групп. Однако было установлено, что родители младенцев, которые не страдали кишечными коликами, завышали продолжительность сна своих детей, которые в это время не спали, но спокойно лежали в кроватке ( $69,8 \pm 79,3$  мин по сравнению с  $27,1 \pm 65,4$  мин соответственно).

Возникновение кишечных колик связывают с нарушениями циркадных ритмов у детей, а также с уровнем мелатонина. Мелатонин вырабатывается шишковидной железой. Самый высокий синтез мелатонина происходит в ночное время. Мелатонин участвует во многих регуляторных процессах, таких как регуляция сна, настроения и иммунных реакций [7]. Мелатонин содержится в грудном молоке, и его содержание в течение дня меняется. Значительная концентрация этого вещества в грудном молоке отмечается в ночное время. Установлена прямая корреляция между уровнем мелатонина и настроением матери [8, 9].

Под наблюдением E.A. Cohen и соавт. [9] находились 94 ребенка в возрасте от 2 до 4-месячного возраста, находящиеся на грудном вскармливании. Авторы пришли к выводу, что мелатонин, попадающий к ребенку через грудное молоко, может играть определенную роль в улучшении сна и уменьшении частоты младенческих кишечных колик у детей, вскармливаемых грудью.

Существует все больше доказательств в пользу влияния кишечной микробиоты на возникновение кишечных колик. Известно, что ее состав у детей с коликами отличается от микробиоты здоровых новорожденных. Изменения, выявленные в составе кишечной микробиоты у младенцев с коликами, были неоднократно подтверждены исследованиями F. Savino и соавт. [10, 11]. Авторы показали превалирование анаэробных грамотрицательных бактерий. Установлено достоверное увеличение содержания кишечной палочки в кишечнике детей с кишечными коликами по сравнению со здоровыми младенцами [10], обнаружено, что среди грамотрицательной флоры, помимо штаммов *E. coli*, избыточно колонизирующих кишечник детей с коликами, часто преобладают *Enterobacter*, *Escherichia* и *Klebsiella*, избыточное количество которых способствует газообразованию [11]. Кроме того, у детей с кишечными коликами выявлено снижение содержания в фекалиях *Lactobacillus spp.*, а также преобладание *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus lactis*, которые в процессе жизнедеятельности могут прово-

цировать метеоризм и брожение в кишке, что в свою очередь способствует возникновению колик. У новорожденных без кишечных коликов в составе кишечной микробиоты преобладали *L. acidophilus* [12].

Проведено сравнение состава микробиоты кишечника путем флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) у детей в возрасте до 16 недель (группы с кишечными коликами,  $n=38$ , и без коликов,  $n=39$ ), находящихся на искусственном вскармливании. Авторы определяли уровень фекального аммиака, известно, что его концентрация отражает интенсивность гнилостных процессов, протекающих в толстой кишке. Исходная концентрация аммиака в кале была значительно выше у детей с коликами по сравнению с контрольной группой (483 против 216  $\mu\text{g/g}$ ,  $p<0,05$ ). В то же время в данном исследовании не было выявлено никаких различий в составе облигатной флоры у детей этих групп.

В другом сравнительном исследовании осуществлена оценка продолжительности беспокойства и плача у 89 младенцев (суммарная продолжительность беспокойства, плача, крика в мин в сут) и уровнем бифидобактерий и лактобацилл. Медиана (диапазон) продолжительности кишечных коликов среди младенцев в возрасте 7 недель составила 106 (0-478) мин в день и 58 (0-448) мин в день в возрасте 12 недель. От общего количества микрофлоры рассчитывали долю *Bifidobacterium* и выявили обратно пропорциональную связь между продолжительностью кишечных коликов и уровнем бифидобактерий ( $p=0,03$ ) *Lactobacillus spp.* ( $p=0,02$ ) у детей первых 3 мес жизни (рис. 1) [13].

Помимо кишечных коликов у младенцев первых месяцев жизни нередко наблюдается **регургитация**. Известно, что регургитация (срыгивание) представляет собой пассивный заброс небольшого количе-

ства желудочного содержимого в глотку и ротовую полость. В отличие от рвоты при срыгивании активного участия мышц передней брюшной стенки, диафрагмы и желудка ребенка нет. Для физиологических срыгиваний типично, что они возникают:

- обычно вскоре после кормления младенца;
- чаще появляются при беспокойстве или в горизонтальном положении;
- содержимое рефлюктата – неизменное молоко;
- нет примеси желчи в рефлюктате;
- отсутствует напряжение брюшного пресса и диафрагмы;
- срыгивания не сопровождаются вегетативными реакциями (гиперсаливацией, бледностью кожных покровов, похолоданием конечностей).

Для констатации педиатром **регургитации** у младенца должны присутствовать все основные критерии:

- возраст ребенка от 1 нед до 6 мес;
- регургитация два или более раз в день на протяжении трех или более недель;
- отсутствие «симптомов тревоги» (отрыжка, гематемезис, аспирация, апноэ, недостаточная прибавка в весе, отказ от кормления и трудности с глотанием или неврологические нарушения)
- На первом этапе наблюдения, обязательно должны быть исключены «**симптомы тревоги**»:
- неукротимая, многократная рвота фонтаном, рвота с кровью, рвота с желчью, появление рвоты у ребенка старше 6 мес;
- изменения стула (запор, диарея, кровянистый стул);
- недостаточная прибавка в массе или ее потеря;
- лихорадка;

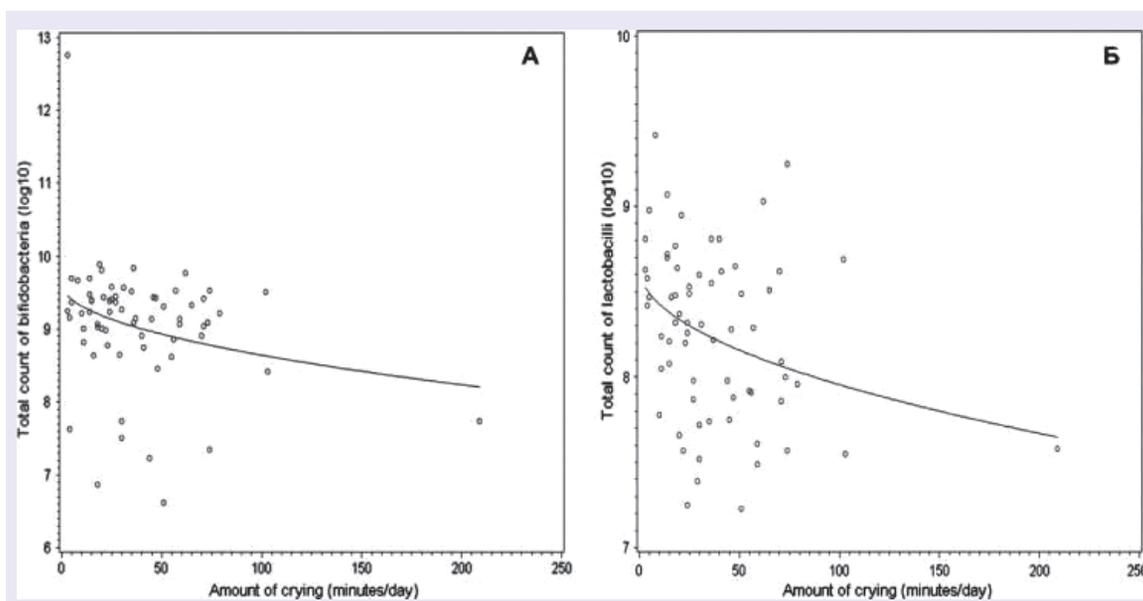


Рис. 1. Продолжительность плача (мин/день) в зависимости от уровня бифидобактерий и лактобацилл (LOG) у детей с кишечными коликами.

Fig. 1. Duration of crying (minutes/day) depending on the level of bifidobacteria and lactobacilli (LOG) in children with intestinal colic.

- изменения самочувствия ребенка (вялость, беспокойство, плач);
- признаки патологии со стороны центральной нервной системы (выбухание большого родничка, макро- или микроцефалия, судороги);
- вздутие, болезненная пальпация живота, гепатоспленомегалия.

Как правило, врач-педиатр, исключив органические причины младенческих кишечных колик и срыгиваний, дает рекомендации по режиму дня и диете младенца. Первым шагом в **лечении младенческих кишечных колик** обычно является психологическая поддержка и разъяснительная работа с родителями, которым объясняют основные причины развития младенческих кишечных колик, их тенденцию уменьшаться с возрастом. Диетотерапия колик должна быть дифференцированной, в зависимости от вида вскармливания. При **естественном вскармливании** из питания матери временно, хотя бы на месяц исключают продукты, содержащие молочный белок (цельное коровье или козье молоко, творог, сыр, кефир, йогурт, сливочное масло). Необходимо не допускать перекорма ребенка, особенно при свободном вскармливании. При **искусственном вскармливании** следует подобрать ребенку адекватную современную детскую молочную смесь, соответствующую особенностям его пищеварительной системы, и также не допускать перекорма. Возможно введение в рацион адаптированной кисломолочной смеси. При отсутствии эффекта целесообразно использование продуктов, предназначенных для детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (типа «Комфорт»), которые имеют в своем составе частично гидролизированный белок, в них добавлены пре- и пробиотики.

Если колики являются отражением гастроинтестинальной формы пищевой аллергии, могут быть рекомендованы специализированные смеси на основе гидролиза молочного белка или аминокислот. Для медикаментозной терапии младенческих кишечных колик используются препараты, содержащие симетикон и *Lactobacillus reuteri*. Многочисленные исследования и метаанализ показали, что *Lactobacillus reuteri* демонстрирует доказанную эффективность в терапии колик [14, 15]. При отсутствии грудного вскармливания смеси, содержащие *Lactobacillus reuteri*, имеют большие перспективы в профилактике колик.

Лечение **синдрома функциональных срыгиваний** включает ряд этапов:

- разъяснительная работа и психологическая поддержка родителей;
- позиционная (постуральная) терапия (предпочтительно положение на левом боку);
- диетотерапия, основанная на использовании смесей с загустителем;
- лекарственная терапия патогенетическая или синдромная (спазмолитики), при необходимо-

сти – препараты, улучшающие мозговой кровоток, энерготропные лекарственные средства на основе карнитина, прокинетики (домперидон, тримебутин), антациды и др.;

- немедикаментозное лечение: лечебный массаж, купания в воде, сухая иммерсия, музыкотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия.

Необходимо проводить разъяснительную работу с родителями, оказывать им психологическую поддержку, объяснять, что физиологическое срыгивание является возрастной особенностью маленьких детей и не представляет опасности для их развития.

**Постуральная терапия** (изменение положения тела ребенка) направлена на уменьшение степени рефлюкса и способствует очищению пищевода от желудочного содержимого, снижая риск возникновения эзофагита и аспирационной пневмонии. Кормление ребенка должно происходить при положении тела под углом 45–60°. Удерживать ребенка в вертикальном положении после кормления следует не менее 20–30 мин. Постуральное лечение должно осуществляться не только на протяжении всего дня, но и ночью, когда нарушается естественное очищение нижнего отдела пищевода от аспираты вследствие отсутствия перистальтических волн (вызванных актом глотания) и нейтрализующего эффекта слюны. Во время сна предпочтительно положение ребенка на левом боку.

Важная роль в лечении **регургитаций** принадлежит диетотерапии, которая зависит от вида вскармливания. При **естественном вскармливании** необходимо создать спокойную обстановку для кормящей матери, направленную на сохранение лактации, нормализовать режим кормления ребенка, исключающий перекорм и контролировать правильное прикладывание к груди для профилактики аэрофагии. Поскольку срыгивания могут быть проявлением пищевой непереносимости (аллергия к белкам коровьего молока), матери при необходимости назначается гипоаллергенная диета с полным исключением продуктов питания, содержащих молочный белок (коровье и козье молоко, сливочное масло, сметана, йогурт, кефир, творог, сыр и т.д.).

Срыгивания нередко обусловлены неврологическими нарушениями вследствие постгипоксического поражения ЦНС. В таком случае диетологическая коррекция должна сочетаться с медикаментозным и немедикаментозным лечением данной патологии в соответствии с назначениями детского невролога.

Важно помнить, что даже упорные срыгивания при грудном вскармливании, как правило, не являются показанием для перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание смесями с загустителями. Исключение представляет тяжелая пищевая аллергия, реализующаяся по типу «пищей индуцированного» энтероколита (например, FPIES-синдром). В такой ситуации приходится переводить ребенка

на смеси на основе аминокислот (Неокейт, Альфаре аминок) или казеиновые (Симилак алиментум, Фрисолак голд Пеп АС) или сывороточные гидролизаты (Нутрилон пепти гастро, Нутрилон пепти аллергия, Пептикейт, Фрисолак голд Пеп, Альфаре, Альфаре аллерджи и другие). Обычно к трем месяцам число эпизодов регургитации значительно уменьшается. Если упорные срыгивания сохраняются, то ребенок нуждается в дополнительном обследовании и сочетании диетического лечения с патогенетической терапией.

В случае гипогалактии ребенка с физиологическими срыгиваниями (при отсутствии данных за гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии) можно перевести на один из специализированных продуктов питания — антирефлюксную молочную смесь, вязкость которой повышена за счет введения в состав загустителей. В качестве таких загустителей используются два вида полисахаридов:

- неперевариваемые (клеяковина бобов рожкового дерева — камедь),
- перевариваемые (модифицированные крахмалы).

Несмотря на высокую клиническую эффективность антирефлюксных смесей, они **не должны использоваться бесконтрольно**, как альтернатива обычным адаптированным молочным формулам. Эти смеси применяются на определенном этапе лечения синдрома срыгиваний, при конкретных показаниях. Продолжительность применения антирефлюксных смесей — индивидуальна, иногда достаточно длительная (до 2–3 мес), и только после достижения стойкого терапевтического эффекта ребенок переводится на адаптированную молочную смесь.

**Если гастроэзофагальный рефлюкс является проявлением пищевой аллергии, ребенку следует назначить продукт на основе глубокого гидролиза молочного белка или аминокислот.**

При **функциональных запорах** отмечается увеличение интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой.

Частота стула у детей считается нормальной, если в возрасте от 0 до 4 мес происходит от 7 до 1 актов дефекации в сутки, от 4 мес до 2 лет — от 3 до 1 актов. У здоровых младенцев частота стула зависит от характера вскармливания. На грудном вскармливании частота опорожнений кишечника может быть от 5 до 40 в неделю (примерно от 2 до 6–7 в сут), на искусственном вскармливании 5–28 в неделю (примерно 1–4 раза в сут). Согласно клиническим рекомендациям ESPGHAN 2013 г., частота дефекаций у младенцев на грудном вскармливании может составлять 12 в сут и даже **1 раз в 3–4 недели**. Эксперты считают, что нет повода для волнения при отсутствии дефекации у младенца, если нет симптомов тревоги и ребенка ничего не беспокоит [16].

**По мнению большинства российских педиатров, ребенок не может оставаться здоровым, если он опорожняет свой кишечник 1 раз в 3 недели!**

К расстройствам дефекации у младенцев также относятся **дисхезия** — болезненная дефекация, обусловленная диссинергией мышц дна малого таза и **функциональная задержка стула**, для которой характерно увеличение интервалов между актами дефекации, сочетающихся с калом мягкой консистенции, большого диаметра и объема. Функциональная задержка стула и запоры относятся к числу распространенных нарушений функции кишечника и выявляются у 20–35% детей первого года жизни [17]. По другим данным частота запоров у детей в общей популяции составляет 3%, а у малышей до года — от 17 до 40% [18].

Возникновение запоров чаще всего обусловлено дискинезией толстой кишки (гипо- и гипермоторные расстройства), нарушением и болезненным актом дефекации — дисхезией (спазм сфинктеров прямой кишки, ослабление тонуса гладкой мускулатуры и др.) или сочетанием этих факторов. В редких случаях причиной запоров являются органические нарушения. К факторам риска развития запоров у детей

Таблица 1. Симптомы тревоги, которые указывают на нефункциональную причину запора

Table 1. Alarm symptoms indicated a non-functional reason for constipation

Симптомы тревоги	Дифференциальный диагноз
Отхождение мекония позже первых 48 ч жизни У 99% детей меконий отходит в первые 24 часа, у остальных до 48 часов.	Исключить болезни Гиршпрунга
Кровь в кале яркая, большим количеством	Трещины ануса, полипы кишечника, язвенный колит
Кровь и слизь в кале	Пищевая аллергия к белкам коровьего молока, острые кишечные инфекции
Кровь и слизь в кале с лихорадкой (и/или рвотой)	Инвазивные кишечные инфекции, язвенный колит, болезнь Крона
Потеря массы тела, интоксикация и/или лихорадка, интоксикация	Инвазивные кишечные инфекции, язвенный колит, болезнь Крона
Кровь в кале в виде «малинового желе»	Инвагинация
Густой «липкий», «жирный» стул	Муковисцидоз, дефицит $\alpha 1$ антитрипсина

первого года жизни следует отнести раннее искусственное вскармливание, последствия церебральной ишемии, недоношенность, морфофункциональную незрелость, пищевую аллергию. Нередко причиной возникновения запоров у детей первого года жизни являются алиментарные нарушения [19].

Диагностическая и лечебная тактика педиатра при функциональном запоре должна включать: оценку физического и моторного развития младенца, данные анамнеза, физикального обследования, оценку «симптомов тревоги» (табл. 1) [17]. У детей до 4 мес плотный стул на грудном вскармливании отмечается крайне редко – в 1,1% случаев. У малышек на искусственном вскармливании плотный кал встречается чаще, примерно в 9,2% случаев, причем вне зависимости от присутствия пробиотика и/или пребиотика в формуле [20]. По некоторым данным, с большей частотой стойкие запоры отмечены у детей, получающих формулы, в которых основным источником жира служит исключительно пальмовое масло [21], а не смесь растительных масел.

**Лечение функциональных запоров** у детей первого года жизни включает в себя диетическую и при необходимости медикаментозную терапию. Основные принципы диетотерапии функциональных запоров у детей первого года жизни:

- удовлетворение физиологических потребностей ребенка в пищевых веществах и энергии;
- исключение избыточного потребления белков и жиров, которые могут тормозить моторику кишечника;
- обогащение рациона пищевыми волокнами (по переносимости);
- нормализация кишечной микрофлоры (применение пре- и пробиотиков);
- соблюдение питьевого режима.

Назначение диетотерапии зависит от вида вскармливания. У детей, находящихся на **грудном вскармливании**, необходимо нормализовать режим питания для исключения недокорма или перекорма. Учитывая, что состав грудного молока в определенной мере зависит от рациона питания матери, следует провести коррекцию ее пищевого рациона. В случае подозрения, что запор у младенца связан с аллергией к белкам коровьего молока (слизь, кровь в стуле, наличие атопического дерматита, стул по типу «запорного поноса»), из диеты кормящей женщины исключают продукты, содержащие молочный белок, все кисломолочные продукты, рыбу, морепродукты, орехи, арахис, сою. Отмечена прямая корреляция между возникновением запоров у детей и у их матерей, поэтому в рацион питания женщины необходимо вводить продукты, стимулирующие моторику кишечника – продукты с высоким содержанием пищевых волокон (овощи, фрукты, сухофрукты, крупы, хлеб из муки грубого помола и др.), при этом следует соблюдать оптимальный питьевой режим. Кисломолочные продукты в рацион

кормящей женщины вводятся при условии отсутствия риска развития пищевой аллергии у младенца и объем их ограничивается 250 мл.

**Функциональные запоры у детей, кормящихся грудью, не являются показанием для перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание.**

При **искусственном вскармливании** необходимо провести коррекцию режима питания ребенка, уточнить объем получаемого продукта для исключения перекорма. Формула, которую получает ребенок, должна быть максимально адаптирована по содержанию белка и жира. Могут быть использованы смеси серии «КОМФОРТ», оказывающие комплексное воздействие на пищеварительную систему: частично гидролизованный белок, олигосахариды, сниженное содержание лактозы, а также измененный жировой компонент, способствующие появлению регулярного стула. Использование минеральной воды с повышенным содержанием магния **для разведения смеси** не показано ввиду возможности передозировки магния [16]. У младенцев для лечения запоров, сопровождающихся плотным стулом, можно использовать минеральную воду «Донат магний» с большим количеством магния (**1060 мг на 1 л воды**) из расчета 3–5 мл на 1 кг массы на прием три раза в день. Курс лечения 1 мес.

Соки, содержащие сорбит (из чернослива, груши и яблока), могут уменьшить запор. Однако на сегодняшний день есть рекомендации вводить соки в рацион ребенка только после года [22].

Применение пробиотиков при запорах у детей является предметом дискуссии. На сегодняшний день исследовано влияние на моторную функцию кишечника у младенцев *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), однако достаточных доказательств не было получено [17]. На данный момент экспертами **не рекомендуется рутинное использование про- и пребиотиков**, значимого изменения питания и массивной лекарственной терапии при запорах у младенцев [16, 17]. Для детей с запором введение прикорма рекомендуется начинать с овощных блюд (большее количество клетчатки). Введение продуктов и блюд прикорма в рацион этих детей должно осуществляться в соответствии с рекомендуемой схемой вскармливания с 4–5 мес жизни. Первыми в питание детей с функциональными запорами включают продукты, богатые пищевыми волокнами – фруктовое (яблоко, слива, чернослив) или овощное пюре (из кабачка, цветной капусты и др.), а в качестве зернового прикорма используются гречневая, кукурузная, овсяная каши.

При отсутствии эффекта от диетологической коррекции ее необходимо сочетать с патогенетической терапией: спазмолитики, препараты лактулозы (с рождения – Дюфалак, Нормазе), полиэтиленгликоля (Форлак с 6 мес), лактитола (Экспортала с года) и Симетикона при наличии метеоризма.

Таблица 2. Результаты копрологического исследования у наблюдаемых детей  
 Table 2. Results of coprologic examination in observed children

Показатель	1-е исследование		2-е исследование	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Нейтральный жир	15	75	9	45
Жирные кислоты	4	20	3	15
Соли жирных кислот	3	15	3	15
Йодофильная флора	5	25	3	15
Слизь	8	40	4	20
Лейкоциты	7	35	4	20
Эритроциты	Нет	Нет	Нет	Нет

При запорах, связанных с мышечной гипотонией, обусловленной дефицитом карнитина, показано назначение энерготропных лекарственных средств.

У детей с аллергией к белкам коровьего молока, являющейся причиной запоров, предпочтительнее использовать смеси на основе высокогидролизованного белка.

Если все клинические проявления минимальных пищеварительных дисфункций выражены незначительно, можно использовать смеси для здоровых детей, содержащие специальные функциональные компоненты. Примером подобной смеси служит смесь на основе козьего молока Kabrita® Gold. Белковый компонент козьего молока имеет фракционные, структурные особенности, за счет чего расщепляется быстрее и усваивается лучше белков коровьего молока. В-казеин, входящий в состав смеси, образует более мягкий коагулят. Сывороточные белки козьего молока представлены  $\alpha$ -лактальбумином, что способствует формированию более мягкого, небольших размеров сгустка и мелких неплотных хлопьев. Это

облегчает переваривание молока протеолитическими ферментами. Образующиеся жировые глобулы козьего молока по своему размеру значительно меньше жировых глобул коровьего молока, вследствие чего жир козьего молока представляет собой тонкую жировую эмульсию, не образующую пленки и агрегаты. Небольшие размеры жировых глобул создают большую поверхность, доступную для воздействия панкреатической липазы, что в конечном счете обеспечивает более высокую усвояемость жира козьего молока по сравнению с коровьим. Кроме того, в козьем молоке по сравнению с коровьим содержится больше коротко- и длинноцепочечных жирных кислот, необходимых для развития младенцев первого года жизни.

В состав смеси Kabrita® Gold входит легкоусвояемый белок козьего молока и жир, дополненный комплексом DigestX®; смесь обогащена пребиотиками (галакто- и фруктоолигосахариды, ГОС и ФОС) и пробиотиком бифидобактерии ВВ-12®, нуклеотидами. DigestX® представляет собой липидный комплекс

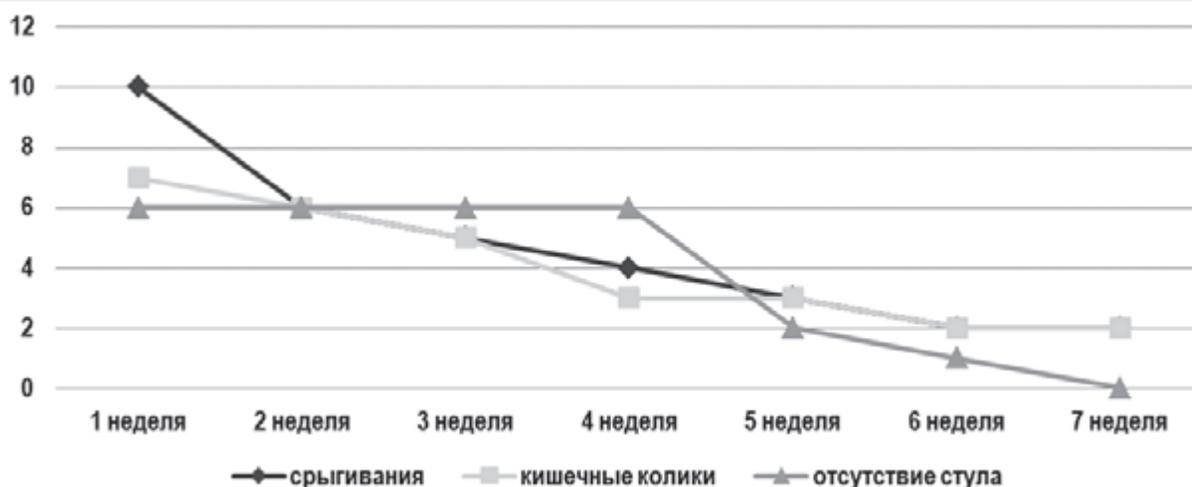


Рис. 2. Динамика клинической симптоматики у наблюдаемых детей.  
 Fig. 2. Dynamics of clinical symptoms in the observed children.

с высоким содержанием пальмитиновой кислоты в S<sub>N</sub>2-положении (42%) в молекуле глицерола, аналогично грудному молоку. Пребиотики ГОС и ФОС стимулируют перистальтику кишечника, способствуют росту нормальной микрофлоры, а пробиотик бифидобактерии ВВ-12® влияет на консистенцию стула, формируя мягкий стул.

На кафедре педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского РМАНПО МЗ РФ проведено наблюдение за детьми, которые получали смесь на основе козьего молока Kabrita® Gold. В исследование были включены 20 детей в возрасте до 6 мес (средний возраст 2,6 ± 0,8 мес), у которых зарегистрированы функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (синдром кишечных колик, срыгивания, нарушение стула). Все дети находились на исключительно искусственном вскармливании, на момент включения в исследование у них отсутствовали клинические симптомы атопии. Период наблюдения составил 8 нед. Всем детям проведено копрологическое исследование в начале наблюдения и через 1 мес.

Критериями эффективности служили не только переносимость продукта, но и динамика клинической симптоматики: интенсивность кишечных колик, срыгивания, изменение частоты и консистенции стула. Если в начале наблюдения кишечные колики наблюдались у 7 (35%) детей, то к 4-й неделе приема смеси количество детей, страдающих коликами, сократилось на 42%. Синдром срыгивания наблюдался у 10 (50%) детей, уже на 7 день введения продукта их количество сократилось до 6 (30%) детей (рис.2). Через 4 недели только у 2 детей происходило нерегулярное опорожнение кишечника.

Мы оценили результаты копрологического исследования у детей в начале приема смеси Kabrita® и через 1 мес. На фоне приема продукта мы установили значи-

тельное уменьшение доли детей со стеатореей 1 типа (табл. 2), также значительно сократилась доля детей, у которых в кале были обнаружены слизь и лейкоциты (на 50% и 57,1% соответственно). Известно, что стеаторея 1 типа отражает липолитическую способность поджелудочной железы, зависит от рН 12-перстной кишки, интрадуоденального давления.

## Заключение

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста встречаются довольно часто, около половины детей имеют хотя бы один из таких симптомов, как срыгивания, кишечные колики, запоры, а нередко — их сочетание. Критерии диагностики и алгоритм ведения детей отражены в Римских критериях IV пересмотра. Важной составляющей в коррекции функциональных нарушений является коррекция питания ребенка. Белковый и липидный состав смеси на основе козьего молока Kabrita® Gold способствует улучшению пищеварения (нормализации пассажа по желудочно-кишечному тракту и характера стула) и может быть рекомендована детям с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Смесь Kabrita® GOLD обладает приятными органолептическими свойствами, может быть рекомендована детям раннего возраста с функциональными нарушениями, находящимися на искусственном вскармливании, без признаков атопии. Мы выявили значительное сокращение доли детей с синдромом срыгивания на 7 день введения продукта, а также регулярное опорожнение кишечника на 4-й нед приема смеси. Кормление данной смесью оказывает положительное влияние на характер стула, а также на основные показатели копрограммы. Именно эти свойства главным образом делают козье молоко таким привлекательным в качестве основы для приготовления смесей для детей с рождения.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Drossman D.A., Haster W.L. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1257-1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
2. Sarnelli G., De Giorgi F., Atteo E. Frequency, symptom evolution and pathophysiological correlates in prospectively identified patients with postinfectious dyspepsia. *DDW, New Orleans, 2010; A2010*
3. Alexander C.P., Zhu J., Paul I.M., Kjerulff K.H. Fathers make a difference: positive relationships with mother and baby in relation to infant colic. *Child: Care, Health and Development* 2017; 43 (5): 687-696. DOI: 10.1111/cch.12445
4. Watts S.A. The Prevention of Infant Sleep Disturbance: A Universal Approach. School of Health Sciences College of Science Engineering and Health RMIT University, 2015; 272.
5. St. James-Roberts I., Peachey E. Distinguishing infant prolonged crying from sleep-waking problems. *Arch Dis Child* 2011; 96: 340-344. DOI: 10.1136/adc.2010.200204
6. Kirjavainen J., Lehtonen L., Kirjavainen T., Kero P. Sleep of excessively crying infants: a 24-hour ambulatory sleep polygraphy study. *Pediatrics* 2004; 114 (3): 592-600. DOI: 10.1542/peds.2003-0651-L
7. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J., Norrie G., Zhdanova I., Ben-Shushan A., Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9 (1): 41-50. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.06.004
8. Kimata H. Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin. *J Psychosom Res* 2007; 62 (6): 699-702. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2006.12.007
9. Cohen E.A., Hadash A., Shehadeh N., Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr* 2012; 171 (4): 729-732. DOI: 10.1007/s00431-011-1659-3
10. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr* 2009; 98 (10): 1582-1588. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x
11. Savino F., Ceratto S. Advances in Infantile colic and the use of Probiotics. *Funct Food Rev* 2012; 4 (4): 152-157.

12. Savino F., Bailo E., Oggero R., Tullio V., Roana J., Carlone N., Cuffini A.M., Silvestro L. Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus species* in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16 (1): 72-75. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00207.x
13. Pärty A., Isolauri E. Gut microbiota and infant distress – the association between compositional development of the gut microbiota and fussing and crying in early infancy. *Microb Ecol Health Dis* 2012; 23: 18577. DOI: 10.3402/mehd.v23i0.18577
14. Akter S. Infantile Colic: The Mysterious Crying. *J Enam Med Col* 2012; 2 (1): 33-39.
15. Savino F., Pelle E., Palumeri E., Oggero R., Miniello R. *Lactobacillus reuteri* (American type culture collection strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatr* 2007; 119 (1): 124-130. DOI: 10.1542/peds.2006-1222
16. Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C., Palacios J., Jaen D., Ribeiro H., Pei-Chi Shek L. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition* 2013; 29 (1) 184–194. DOI: 10.1016/j.nut.2012.08.008
17. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y., Faure C., Langendam M.W., Nurko S., Staiano A. et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58 (2): 258–275. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266
18. Van den Berg M.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (10): 2401–2409. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00771.x
19. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., Davidson G.P., Fleisher D.F., Tamini J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler *Gastroenterol* 2006; 130 (5): 1519-1526. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.065
20. Tunc V.T., Camurdan A.D., Ilhan M.N., Sahin F., Beyazova U. Factors associated with defecation patterns in 0–24-month-old children. *Eur J Pediatr* 2008; 167 (12): 1357–1362. DOI: 10.1007/s00431-008-0669-2
21. Lloyd B., Halter R.J., Kuchan M.J., Baggs G.E., Ryan A.S., Masor M.L. Formula tolerance in postbreastfed and exclusively formula-fed infants. *Pediatrics* 1999; 103 (1): E7.
22. Heyman M.B., Abrams S.A., *Section on gastroenterology, hepatology, and nutrition; committee on nutrition*. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics* 2017; 139 (6): e20170967. DOI: 10.1542/peds.2017-0967

Поступила 15.01.18

Received on 2018.01.15

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*

## Роль основных минеральных веществ в питании детей

Л.М. Панасенко, Т.В. Карцева, Ж.В. Нefeldова, Е.В. Задорина-Хуторная

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

## Role of the main mineral substances in the child nutrition

L.M. Panasenکو, T.V. Kartseva, Zh.V. Nefedova, E.V. Zadorina-Khutornaya

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk

Для гармоничного развития ребенка в любом возрасте рацион питания должен быть сбалансирован по белкам, жирам и углеводам, а также включать в достаточном количестве макро- и микроэлементы. Микронутриенты необходимы для функционирования всех органов и систем, входят в состав многих ферментов, гормонов, факторов иммунитета. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования указывают на недостаточное внимание к данной проблеме, что способствует развитию дефицитных состояний. В статье рассматриваются вопросы, связанные с введением в питание детей продуктов промышленного производства, богатых минеральными веществами.

**Ключевые слова:** дети, рост и развитие, микроэлементы, макроэлементы, питание.

**Для цитирования:** Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нefeldова Ж.В., Задорина-Хуторная Е.В. Роль основных минеральных веществ в питании детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 122–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-122-127

For the harmonious development of the child at any age, the diet shall be balanced in terms of the proteins, fats and carbohydrates, and it shall include the sufficient amount of the macro- and microelements as well. The micronutrients are necessary for the functioning of all organs and systems, are part of many enzymes, hormones, immune factors. Numerous domestic and foreign studies indicate to the insufficient attention to this problem; that contributes to the development of deficiency conditions. The article considers the issues associated with the introduction of products of industrial production enriched with the mineral elements in the nutrition of children.

**Key words:** children, growth and development, minor-nutrient elements, major-nutrient elements, nutrition.

**For citation:** Panasenکو L.M., Kartseva T.V., Nefedova Zh.V., Zadorina-Khutornaya E.V. Role of the main mineral substances in the child nutrition. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 122–127 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-122-127

Минеральные вещества входят в состав всех органов, тканей и клеток организма, участвуют в важнейших физиологических процессах. Некоторые минеральные вещества (макроэлементы) представлены в относительно большом количестве, другие (микроэлементы) — в очень малом (сотые доли процента). К макроэлементам относятся кальций, фосфор, калий, натрий, магний, хлор; к микроэлементам — железо, медь, селен, фтор, йод, цинк, марганец, хром и др.

По данным литературы, у 14–50% детей (в зависимости от региона России) встречается дефицит витаминов и минералов. Есть данные, что дефицит эссенциальных микроэлементов усугубляет течение различных заболеваний, в том числе алиментарно-зависимых (рахит, анемия, гипотрофия, фтор- и йоддефицитные состояния) [1]. Низкий уровень здоровья детей грудного и раннего возраста сопровождается

увеличением частоты снижения минеральной плотности кости и наличием кариеса зубов. Известно, что в снижении минеральной плотности кости и развитии кариеса у детей старшего возраста одно из ведущих мест занимает дефицит кальция и фтора в организме [2].

**Кальций** — один из важнейших минералов, определяющих нормальное развитие и формирование скелета, линейный рост ребенка, без него невозможны нормальные процессы минерализации, костного ремоделирования, достижение генетически запрограммированной максимальной пиковой костной массы. Кальций является одним из самых распространенных элементов в теле человека. От общего количества минеральных веществ, составляющих около 5% массы тела, на его долю приходится почти треть, а его содержание у взрослых достигает примерно 1–2 кг (из них 98% входит в состав скелета) [2].

Содержание кальция и его метаболизм обуславливает физиологический гомеостаз на протяжении всей жизни человека, но наибольшее значение это имеет для растущего детского организма. Уровень общего кальция в сыворотке крови находится в пределах 2,25–2,75 ммоль/л, во внеклеточной жидкости составляет около 20 мг/100 мл. Этот элемент принимает участие в важнейших метаболических процессах (гликогенолизе, глюконеогенезе, липолизе и др.), выполняет многочисленные функции, важнейшими

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Панасенко Людмила Михайловна — д.м.н., проф., кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава РФ

Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней НГМУ Минздрава РФ

Нефедова Жанета Валерьевна — д.м.н., проф., кафедры пропедевтики детских болезней НГМУ Минздрава РФ

Задорина-Хуторная Екатерина Викторовна — ординатор кафедры пропедевтики детских болезней НГМУ Минздрава РФ

630091 Новосибирск, Красный проспект, 52.

из которых являются: структурная (кости, зубы); ферментативная (кофермент факторов свертывания крови); сигнальная (внутриклеточный вторичный мессенджер-посредник); нейромышечная (контроль возбудимости, выделение нейротрансмиттеров, инициация мышечного сокращения) [3]. Помимо этого, кальций обеспечивает стабильность клеточных мембран, способствует иммунной активации лимфоцитов, клеточной адгезии, препятствует высвобождению медиаторов аллергического воспаления, активирует апоптоз и транскрипционный аппарат клеток и выполняет ряд других функций [4].

В организм с пищей ежедневно поступает около 35 ммоль кальция, но всасывается только половина. Этот элемент абсорбируется в 50 раз медленнее, чем натрий, но интенсивнее, чем железо, цинк, марганец. Абсорбция происходит в тонкой кишке (максимально в двенадцатиперстной кишке), чему способствуют витамин D, аскорбиновая кислота, лактоза и кислая рН кишечника. Напротив, препятствует абсорбции избыток щавелевой кислоты, фитинов, жиров, пищевых волокон, фосфатов. Роль кальция и фосфора в организме велика, особенно в период интенсивного роста [5]. Благоприятным для всасывания считается соотношение кальций/фосфор, равное для детей первого полугодия жизни 1,5–1,8:1; для детей второго полугодия жизни – 1,3:1; для детей старше одного года – 1:1. Это следует принимать во внимание при составлении детского рациона, особенно при наличии патологии, связанной с недостаточностью кальция. Наиболее интенсивно процессы усвоения происходят у детей (по сравнению со взрослыми), у беременных и кормящих женщин. С возрастом и при дефиците витамина D темпы усвоения кальция снижаются.

Из организма кальций выводится главным образом через кишечник (20–25 ммоль/сут) и значительно меньше – через почки (1,5–15 ммоль/сут). Биодоступность кальция улучшают кисломолочные продукты, животные белки, витамин D; биодоступность снижают пищевые волокна, избыток жиров (образуются нерастворимые соединения), кофеин, алкоголь, фосфаты, оксалаты, повышенное содержание в пище магния и калия, которые конкурируют с кальцием за желчные кислоты [6].

Регуляция кальциевого гомеостаза является одной из наиболее сложных интегративных реакций организма. Снижение уровня кальция менее 0,6–0,7 ммоль/л ведет к нарушениям минерализации костей, понижению мышечного тонуса, повышенной возбудимости двигательных нейронов и тетаническим судорогам. Гиперкальциемия вызывает нарушение сердечной деятельности, кальциноз почек, сердца, базальных ганглиев головного мозга с необратимым расстройством их функции. Обеспеченность организма кальцием зависит от уровня его поступления во внутриутробном и постнатальном периодах. Как выяснилось, предрасположенность к разви-

тию остеопороза закладывается в детском возрасте. Показано, что среди факторов риска остеопении у подростков преобладают недоношенность и низкая масса тела при рождении, а также дефицит и избыток массы тела, низкая физическая активность, дефицит половых гормонов в детском возрасте [7].

**Фосфаты** необходимы для нормального роста костной ткани, регулирования мышечной деятельности; в составе фосфопротеидов мозга они обеспечивают скорость биохимических реакций в клетках ЦНС. Неорганические соли фосфора участвуют в поддержании кислотно-основного равновесия организма, а сам фосфор – в процессах обмена белков и жиров, играя определенную роль в кроветворении. Лучше всего используются организмом фосфаты продуктов животного происхождения (мясо, яйцо, сыр, творог). Фосфором богаты бобовые и злаки, но в них он находится в виде фитина, который плохо усваивается.

**Калий** служит одним из определяющих параметров минерального обмена. Он участвует в регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме, а также играет ведущую роль в возникновении и проведении нервного импульса. Электролитный дисбаланс калия/натрия приводит к серьезным нарушениям со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

**Железо** играет ведущую роль в процессах кроветворения, являясь основной частью гемоглобина, переносит кислород к клеткам и тканям организма. Принимает активное участие в окислительно-восстановительных процессах, является необходимым элементом для образования ряда тканевых ферментов. Организм грудных детей особенно чувствителен к недостатку железа, так как его запас, создаваемый в период внутриутробного развития, исчерпывается к 3–4-месячному возрасту.

Дефицит железа приводит к быстрой утомляемости, снижению работоспособности и внимания, трудностям в обучении. Проведенные исследования свидетельствуют о широком распространении железодефицитной анемии у детей в различных регионах России – 40%. Наиболее высока усвояемость железа из мяса, печени, языка, хуже – из картофеля, капусты, яичного желтка, фруктов. Включение мяса в блюда на растительной основе почти вдвое увеличивает усвояемость железа, особенно в присутствии аскорбиновой кислоты, фолацина, органических кислот, входящих в состав овощей и фруктов. В молоке железо содержится в незначительном количестве, однако само молоко при сочетании с другими продуктами способствует лучшему усвоению этого микроэлемента из продуктов [8].

**Магний** обладает высоким химическим сродством к кислороду, поэтому в норме он активно участвует в обмене веществ и является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов. Недостаток магния приводит к снижению скорости

окислительных реакций и, следовательно, к нарушению обмена веществ и терморегуляции. Кроме того, магний является одним из главных элементов, необходимых для функционирования нервной системы. Распространенность дефицита магния в популяции детей России достигает 40%. Содержание магния в организме колеблется в зависимости от возраста, у детей эти значения выше, чем у взрослых.

**Йод** очень важен для организма ребенка, поскольку определяет активность течения практически всех метаболических процессов в тканях, являясь структурным компонентом гормонов щитовидной железы. Он необходим для нормального развития нервной системы; недостаточность йода приводит к развитию гипотиреоза, зоба, задержке умственного развития и роста ребенка. Дефицит йода неблагоприятно влияет на ЦНС и интеллект во все возрастные периоды. Имеются убедительные данные о том, что в условиях йодного дефицита у детей первого года жизни отмечается задержка психомоторного развития до двух эпикризных сроков. Исследователи подтверждают, что во многих европейских странах у детей раннего возраста определяется низкий уровень йода в рационе питания, что требует целенаправленного обогащения им продуктов [9]. Для детей раннего возраста физиологическая потребность составляет 90 мг/сут.

Содержание йода в продуктах растительного и животного происхождения определяется содержанием йода в почве. Именно поэтому в эндемичных районах продукты питания не могут полностью удовлетворить потребности ребенка в данном микроэлементе. Наиболее богаты йодом продукты моря (морская капуста, креветки, кальмары, мидии), некоторые виды морских рыб (пикша, треска, морской окунь). Содержание йода в овощах, фруктах и злаках обычно не превышает 20–50 мг/кг. Основной стратегией борьбы с дефицитом йода среди населения в настоящее время признано производство йодированной соли. Однако таким способом невозможно предотвратить последствия дефицита йода у детей первых лет жизни, поскольку употребление соли в раннем возрасте обычно минимизировано. В регионах с легким или умеренным дефицитом йода дополнительное его назначение может быть рекомендовано беременным и кормящим женщинам в дозе, способной обеспечить достаточное общее суточное потребление микроэлемента (до 200–300 мг/сут), а также детям раннего возраста [10].

**Цинк** входит в состав многих ферментов, принимает активное участие в регуляции этапов роста и дифференцировки клеток, в особенности тех тканей, для которых характерен активный процесс обновления (иммунная система и желудочно-кишечный тракт) [10]. Одна из важнейших метаболических реакций, находящихся под контролем цинка, – перекисное окисление липидов.

Всасывание, адекватное поступление цинка имеет большое значение для детей первого года жизни, так как этот элемент влияет на становление и функционирование иммунной системы, желудочно-кишечного тракта (регуляция всасывания воды и электролитов), антиоксидантной защиты и деятельности практически всех систем. Дефицит в антенатальный период приводит к формированию пороков развития плода и/или задержке его развития. Недостаточная обеспеченность цинком в раннем возрасте сказывается на состоянии ЦНС, играет роль в патогенезе нарушений роста [11, 12]. Потребность в цинке для доношенного ребенка в первые 5 мес жизни составляет 3 мг в день, а в последующие месяцы первого года жизни – 4 мг в день. Для недоношенных детей потребность составляет 500–800 мкг/кг в сутки. Основными источниками цинка являются крупы (овсяная, кукурузная и гречневая), мясные продукты (говядина, свинина, птица), сыры, яйца, продукты моря, пшеничные отруби.

Причинами дефицита цинка могут быть его недостаток в питании (в том числе при искусственном вскармливании), заболевания, в первую очередь сопровождающиеся диареей, а также врожденные дефекты кишечного всасывания. Группу риска по формированию цинкдефицитных состояний составляют дети раннего возраста, беременные и кормящие женщины. Содержание цинка в плазме крови и волосах не может служить критерием обеспеченности организма микроэлементом, поскольку изменение данных показателей регистрируется только при выраженной его недостаточности. К факторам риска развития дефицита цинка относят: преобладание в рационе питания продуктов, бедных цинком и с высоким содержанием фитатов; синдром мальдигестии и мальабсорбции; нарушение метаболизма цинка в организме; генетические заболевания (энтеропатический акродерматит, серповидно-клеточная анемия и др.).

**Селен** – эссенциальный микроэлемент, представленный в организме человека в виде 13 селенопротеинов [9]. Ферменты, в состав которых входит селен, являются неотъемлемой частью антиоксидантной системы. Биологическая роль селена заключается в обеспечении защиты клеток от оксидативного стресса, поддержании устойчивости организма к инфекционным заболеваниям, участии в регуляции процессов роста и дифференцировки тканей. Недостаток селена в организме приводит к развитию эндемичной патологии – болезни Кешана и синдрома Кашина–Бека.

В большинстве случаев обычная диета способна удовлетворить потребности организма в селене. Содержание микроэлемента в различных продуктах существенно варьирует, составляя 0,1–0,8 мкг/г в продуктах растительного и 0,1–1,5 мкг/г – в продуктах животного происхождения. О дефиците селена в регионе говорят в случае снижения содержания элемента в почве ниже 3 нг/г. Основным источником се-

лена для человека являются мясные продукты. Даже в эндемичных районах мясо вносит существенный вклад в обеспечение организма селеном, поскольку животные способны активно абсорбировать микроэлемент даже при его низком содержании в почве. Таким образом, основной причиной развития дефицита селена является проживание в эндемичных районах и редкое употребление в пищу мясных продуктов. При дефиците селена в организме нарушается метаболизм тиреоидных гормонов, причем часто дефицит селена и сопутствующий дефицит йода усугубляют друг друга. Дефицит селена, по мнению ряда исследователей, ассоциирован с повышенным риском развития онкологических (опухоль пищевода) и сердечно-сосудистых заболеваний [13].

**Фтор** участвует в костеобразовании, процессах формирования дентина и зубной эмали, стимулирует репарацию костной ткани при переломах. В исследованиях Л.В. Крыловой и соавт. показано снижение обеспеченности фтором во взаимосвязи с эссенциальными макро- и микроэлементами у детей грудного и раннего возраста в зависимости от вида вскармливания. По уровню фтора и кальция в моче и фтора в грудном молоке доказана необходимость разработки медико-социальных мероприятий по профилактике фтордефицитных состояний у детей грудного и раннего возраста [2].

Рациональное вскармливание и питание — одно из ключевых направлений в формировании здоровья детского населения. Адекватное обеспечение пищевыми веществами (макро- и микронутриентами) способствует оптимальному росту и развитию, созреванию и функционированию всех органов и систем. Нутритивный дисбаланс, особенно в раннем возрасте, зачастую приводит к формированию дефицитных состояний (анемия, рахит, белковоэнергетическая недостаточность, паратрофия, йоддефицитные состояния), хронических заболеваний, задержке физического и нервно-психического развития, несостоятельности иммунной системы.

Данные последних лет свидетельствуют о неудовлетворительной обеспеченности детей и женщин репродуктивного возраста макро- и микроэлементами (кальций, фтор, йод и др.). Исходные дефициты питания у женщин (у 40–77% беременных женщин) влекут за собой неадекватность пищевого обеспече-

ния и депонирования во время беременности, что в дальнейшем обуславливает низкую биологическую ценность грудного вскармливания, приводящую к снижению потребления младенцами большинства нутриентов.

Интенсивная скорость роста детей грудного возраста обуславливает высокую потребность в макро- и микронутриентах, минералах, витаминах, полиненасыщенных жирных кислотах и др. Они обеспечивают нормальное функционирование и развитие мозга, миелинизацию нервных волокон, становление иммунной системы, полноценное формирование костной, мышечной систем, что гарантирует достижение генетически детерминированного роста и развития ребенка [6, 14].

Содержание витаминов и минеральных веществ в грудном молоке во многом зависит от питания матери. Количество большинства минеральных веществ в коровьем молоке значительно выше, чем в женском. Исключение составляет железо, содержание которого и его биодоступность в женском молоке выше.

Вследствие неспособности грудного молока удовлетворять потребности ребенка развивается дефицит микронутриентов (особенно кальция, железа и цинка), в связи с этим требуется своевременное введение прикорма [7]. Недостаточное поступление многих минеральных веществ с пищей или их потеря при заболевании крайне отрицательно отражается на состоянии здоровья и развитии ребенка. Разработаны физиологические нормы потребности детей в различных минеральных веществах (см. таблицу).

В качестве современных продуктов для детей раннего возраста, получивших положительную оценку экспертов Союза педиатров России, может быть рекомендована продукция «ФрутоНяня», выпускаемая российской компанией АО «ПРОГРЕСС». В состав овощных пюре входят овощи, которые являются источниками растительных волокон, калия, железа. Овощные пюре «ФрутоНяня» не содержат соли, сахара, специй, лимонной и аскорбиновой кислот, крахмала, рисовой муки, консервантов, красителей, искусственных и вкусовых добавок, а также генетически модифицированных организмов. Для первого прикорма рекомендованы монокомпонентные пюре из брокколи, цветной капусты, имеющие в составе 90% овощей и 10% специально подготовленной дет-

**Таблица. Рекомендуемые нормы потребности в минеральных веществах для детей первого года жизни (мг в сутки)**  
Table. The recommended standards of need for mineral substances for children of the first year of life (mg/day)

Возраст	Макро- и микроэлементы					
	кальций	фосфор	магний	железо	цинк	йод
0–3 мес	400	300	55	4	3	0,04
4–6 мес	500	400	60	7	3	0,04
7–12 мес	600	500	70	10	4	0,05

*Примечание.* «Нормы физиологических потребностей пищевых веществ и энергии» утверждены главным санитарным врачом СССР 28 мая 1991 г. N 5786-91.

ской воды. Их можно вводить с 4 мес жизни, а с 5-месячного возраста предлагается расширение вариантов — до двух или более овощей.

В качестве второго прикорма оптимальны каши инстантного приготовления, обогащенные витаминами, цинком, железом и йодом. Одна порция каши ребенку 5 мес жизни обеспечивает не менее 28% суточной потребности железа и 37% — цинка. В качестве пребиотического компонента в ряд продуктов прикорма «ФрутоНяня» (каши, нектары) введен инулин, который избирательно стимулирует рост и метаболическую активность бифидобактерий и лактобацилл, активируя кишечную перистальтику и препятствуя возникновению запоров. Мясо — важный продукт прикорма, является ценным источником животного белка и гемового железа, содержит много солей калия, фосфора, магния. Добавление мяса к зерновым и овощным блюдам повышает усвоение железа. Мясные продукты восполняют дефицит не только железа и цинка, но и витаминов группы В, что важно для нервной системы ребенка [15].

С 6-месячного возраста в рацион детей может вводиться пюре из говядины, свинины, индейки, кролика, курицы. С 8 мес жизни рекомендовано пюре с добавлением субпродуктов. Фруктовые соки и пюре способствуют всасыванию железа и микроэлементов за счет присутствия в них яблочной, лимонной кислот и витамина С. При этом не исключается использование фруктового пюре в качестве второго прикорма (после инстантной каши). Продукты детского питания «ФрутоНяня» — соки, нектары, напитки с травами, фруктовые пюре (моно- и полисоставные, включающие все варианты сочетаний фруктов и ягод, пюре с творогом и сливками, фруктово-овощные пюре), овощные пюре, мясные пюре (все виды мяса: говядина, индейка, кролик, субпродукты), каши сухие быстрорастворимые, готовые к применению жидкие кашки [11, 16].

Выявленный фтордефицит у большинства детей грудного и раннего возраста диктует необходимость разработки комплексных мероприятий по его профилактике. Как известно, основной источник фтора — питьевая вода и морепродукты. Согласно нормативу ВОЗ, содержание фтора в питьевой воде должно составлять 1–1,5 мг/л, чтобы обеспечить суточную

потребность человека. С целью профилактики и коррекции фтордефицитных состояний может быть использована специальная детская вода [2].

Детское питание «ФрутоНяня» имеет полный ассортимент продуктов для детей первого года жизни, что позволяет составить оптимально сбалансированный и разнообразный рацион питания ребенка, обеспечивающий его полным комплексом необходимых макро- и микронутриентов и способствующий правильному формированию вкусовых предпочтений [17–20].

Творог относится к продуктам с высокой пищевой ценностью, а в питании детей старше 6–8 мес жизни является одним из важнейших источников кальция и фосфатов [21]. Так, в 100 г продукта содержится до 20% суточной потребности кальция (150 мг), творог — важный источник полноценного молочного белка, молочного жира и витаминов, макро- и микроразнообразия (железа, натрия, магния, меди, цинка, фтора и фосфора). В твороге, как и в других кисломолочных продуктах, содержатся культуры пробиотиков, оказывающих существенное биологическое действие на организм человека [22–24]. В линейке представлены детский биотворог классический и биотворог с фруктовыми добавками (с яблоком, грушей, черникой). Здоровым детям с нормальными параметрами физического развития введение творога показано с 8–8,5 мес жизни; детям с рахитом, гипотрофией и другими дефицитными состояниями — в качестве дополнительного источника пищевого белка не ранее 6 мес жизни.

Для питания ребенка после года жизни целесообразно использовать сухие каши «ФрутоНяня» АО «ПРОГРЕСС», которые обогащены 12 витаминами, а также цинком, йодом и железом [25].

## Заключение

Таким образом, истоки формирования нарушений минерального обмена следует искать прежде всего в неправильной организации питания, несвоевременном введении продуктов, содержащих минеральные вещества. На сегодня в отечественной промышленности среди продуктов «ФрутоНяня» представлена полная линейка детского питания для правильной организации вскармливания здорового ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бородулина Т.В., Санникова Н.Е., Малямова Л.Н. Инновации в питании как фактор снижения риска алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста. *Вопр соврем педиат* 2011; 4: 73–76. [Borodulina T.V., Sannikova N.E., Maljamova L.N. Innovations in nutrition as a factor in reducing the risk of nutrition-related diseases in infants. *Vopr sovrem pediat* 2011; 4: 73–76. (in Russ)]
2. Крылова Л.В., Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В., Тиунова Е.Ю., Сюзева Н.В. Научное обоснование профилактики и коррекции дефицита фтора у детей

- грудного и раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60(1): 104–107. [Krylova L.V., Sannikova N.E., Borodulina T.V., Levchuk L.V., Tiunova E.Yu., Syuzeva N.V. Scientific rationale for the prevention and correction of fluoride deficiency in babies and young children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60(1): 104–107. (in Russ)]
3. Kelnar C.J.H., Salvage M.O., Saenger P., Cowell C.T. *Growth disorders*. 2nd ed. London: Holder Arnold 2007; 704.
4. Николаев А.С., Мазурина Е.М., Кузнецова Г.В., Студеникин В.М., Чумакова О.В., Шелковский В.И. и др. Физиоло-

- гическое и патофизиологическое значение метаболизма кальция в детском возрасте. *Вопр практич педиатр* 2006; 1(2): 57–65. [Nikolaev A.S., Mazurina E.M., Kuznetsova G.V., Studenikin V.M., Chumakova O.V., Shelkovskij V.I. et al. Physiological and pathophysiological importance of calcium metabolism in childhood. *Vopr practical pediat* 2006; 1(2): 57–65. (in Russ)]
5. *Кудрин А.В., Громова О.А.* Микроэлементы в неврологии. М: ГЭОТАР-Медиа 2006; 304. [Kudrin A.V., Gromova O.A. Trace substances in a neurology. Moscow: GEOTAR- Media 2006; 304 (in Russ)]
  6. *Ruemmele F.M., Garnier-Lengline H.* Why are genetics important for nutrition? Lessons from epigenetic research. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 (Suppl. 3): 38–43. DOI: 10.1159/000337363
  7. *Казюкова Т.В., Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А.* Кальций в питании детей грудного возраста и факторы, влияющие на его утилизацию. *Педиатрия* 2014; 93(4): 150–155. [Kazyukova T.V., Sorvacheva T.N., Pyreva E.A. Calcium in the diet of infants and factors that influence on it's utilization. *Pediatriya* 2014; 93(4): 150–155. (in Russ)]
  8. *Мазурина Е.М.* Нарушения обмена кальция у детей первых трех лет жизни при неврологической патологии. М 2005; 26. [Mazurina E.M. Disorders of calcium metabolism in children during the first three years of life with neurological disease. Moscow 2005; 26. (in Russ)]
  9. *Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А.* Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста. *Вопр соврем педиатр* 2014; 13(4): 63–69. [Zakharova I.N., Sugyan N.G., Dmitrieva Yu.A. Micronutrient Deficiencies in Children of Preschool Age. *Vopr sovrem pediat* 2014; 13(4): 63–69. (in Russ)]
  10. *Gunnarsdottir I., Dahl L.* Iodine intake in human nutrition: a systematic literature review. *Food Nutr Res* 2012; 56: 19731. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.19731.
  11. *Яцышина Е.Е.* Роль прикорма в психомоторном развитии ребенка. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59(1): 103–105. [Yatsyshina E.E. The role of complementary foods in the psychomotor development of a baby. *Ros vestn perinatol i pediatr* 2014; 59(1): 103–105. (in Russ)]
  12. *Бельмер С.В.* Микроэлементы, пробиотики, кишечная микрофлора, иммунитет. *Педиатрия* 2009; 87(3): 92–94. [Belmer S.V. Microelements, prebiotic, intestinal microflora, immunity. *Pediatriya* 2009; 87(3): 92–94. (in Russ)]
  13. *Giray B., Hincal F., Tezic T., Okten A., Gedik Y.* Status of selenium and antioxidant enzymes of goitrous children is lower than healthy controls and nongoitrous children with high iodine deficiency. *Biol Trace Element Res* 2001; 82: 35–52. DOI:10.1385/BTER:82:1-3:035.
  14. *Санникова Н.Е., Стенникова О.В., Левчук Л.В.* Профилактика дефицитных по витаминам и минеральным веществам состояний у детей. *Вопр соврем педиатр* 2012; 11(1): 56–60. [Sannikova N.E., Stennikova O.V., Levchuk L.V. Prevention deficient in vitamins and minerals conditions in children. *Vopr sovrem pediat* 2012; 11(1): 56–60. (in Russ)]
  15. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М 2010; nczd.ru>nacprog.pdf. [The National program of optimisation of feeding of children of the first year of a life in the Russian Federation. Moscow 2010; nczd.ru>nacprog.pdf. (in Russ)]
  16. *Кешишян Е.С.* Современные взгляды на введение прикорма детям первого года жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2010; 55(4): 98–100. [Keshishjan E.S. Modern view on introduction of a feeding up to children of the first year of a life. *Ros vestn perinatol i pediat* 2010; 4: 98–100. (in Russ)]
  17. *Бородулина Т.В., Санникова Н.Е., Базарный В.В., Тиунова Е.Ю., Конь И.Я.* Оценка здоровья и состояния местного иммунитета у детей раннего возраста. *Вопр дет диетол* 2012; 1: 5–11. [Borodulina T.V., Sannikova N.E., Bazarny V.V., Tiunova E.Yu., Kon' I.Ja. Evaluation of health and the state of local immunity in children of early age. *Vopr det dietol* 2012; 1: 5–11. (in Russ)]
  18. *Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.* Неофобия у младенцев: как сформировать у них вкусовые предпочтения? *Вопр соврем педиатр* 2013; 12(6): 61–66. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Neophobia babies: how to form their taste preferences? *Vopr sovrem pediat* 2013; 12(6): 61–66. (in Russ)]
  19. *Nielsen S.B., Reilly J.J., Fewtrell M.S., Eaton S., Grinham J., Wells J.C.* Adequacy of milk intake during exclusive breastfeeding: a longitudinal study. *Pediatrics* 2011; 128: 907–914. DOI: 10.1542/peds.2011-0914.
  20. *Коденцова В.М.* Обогащенные витаминами продукты прикорма в питании детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(5): 102–105. [Kodentsova V.M. Vitamin-fortified complementary foods for infant nutrition. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2016; 61(5): 102–105. (in Russ)]
  21. *Самороднова Е.А.* Творог в питании детей раннего возраста: традиции и современные возможности *Вопр соврем педиатр* 2014; 13(4): 83–87 [Samorodnova Ye.A. Farmer Cheese in Nutrition of Tender Age Children: Traditions and Modern Opportunities *Vopr sovrem pediatr* 2014; 13(4): 83–87. (in Russ)]
  22. *Черная Н.Л.* Участковый педиатр. Профилактическая медицинская помощь. Учебное пособие. М 2013; 57. [Chernaya N.L. A District pediatrician. Preventive healthcare. Tutorial. Moscow 2013; 57. (in Russ)]
  23. *Шумилов П.В.* Особенности микробиома при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей. *Эффективная фармакотер* 2014; 21: 54–56. [Shumilov P.V. Features of microbiome for functional disorders of the gastrointestinal tract in children. *Effektivnaya farmakoter* 2014; 21: 54–56. (in Russ)]
  24. *Мухина Ю.Г.* Абдоминальный синдром. *Эффективная фармакотер* 2014; 21: 58–60. [Mukhina Yu.G. Abdominal syndrome. *Effektivnaya farmakoter* 2014; 21: 58–60. (in Russ)]
  25. *Копейкин В.Н.* Питание детей старше года. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59(5): 119–121. [Kopeikin V.N. Nutrition in infants older than 1 year of age. *Ros vestn perinatol i pediatr* 2014; 59(5): 119–121. (in Russ)]

Поступила 04.10.17

Received on 2017.10.04

**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.

## Кафедра педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Московский НИИ педиатрии и детской хирургии — полвека вместе

*И.Н. Захарова<sup>1,2</sup>, Н.Л. Власова<sup>2</sup>, А.Л. Заплатников<sup>1,2</sup>, М.В. Власова<sup>2</sup>, О.В. Михеева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва; <sup>2</sup>Ассоциация специалистов по повышению квалификации врачей-педиатров, Москва, Россия

## Pediatrics Department of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education and Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics and Children Surgery — half century hand in hand

*I.N. Zakharova<sup>1,2</sup>, N.L. Vlasova<sup>2</sup>, A.L. Zaplatnikov<sup>1,2</sup>, M.V. Vlasova<sup>2</sup>, O.V. Mikheeva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; <sup>2</sup>Association of specialists in the professional development of pediatricians, Moscow, Russia

Длительное сотрудничество двух научных учреждений, способствующих повышению квалификации врачей педиатров, базируется на многолетних научных связях кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО и Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии (ныне «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова). В статье рассматривается роль замечательных ученых-педиатров — Г.Н. Сперанского, Ю.Е. Вельтищева, М.С. Игнатовой, Н.А. Коровиной в развитии этих связей и педиатрической науки в России.

**Ключевые слова:** кафедра педиатрии РМАНПО, Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии, Г.Н. Сперанский, Ю.Е. Вельтищев, М.С. Игнатова, Н.А. Коровина.

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Власова Н.Л., Заплатников А.Л., Власова М.В., Михеева О.В. Кафедра педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Московский НИИ педиатрии и детской хирургии — полвека вместе. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 128–132. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–128–132

The long-term cooperation of the two scientific institutions contributing to the professional development of pediatricians is based on the long-term scientific relations of the Department of Pediatrics of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education and the Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery (now the Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev). The role of remarkable pediatric scientists — G.N. Speransky, Yu.E. Veltitshev, M.S. Ignatova, N.A. Korovina in the development of these links and pediatric science in Russia.

**Key words:** Department of Pediatrics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, G.N. Speransky, Yu.E. Veltishchev, M.S. Ignatova, N.A. Korovina.

**For citation:** Zakharova I.N., Vlasova N.L., Zaplatnikov A.L., Vlasova M.V., Mikheeva O.V. Pediatrics Department of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education and Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics and Children Surgery — half century hand in hand. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 128–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–128–132

### К юбилею кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ

В этом году кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО (до 1966 г. Центральный институт усовершенствования врачей) празднует свое 85-летие. Безусловно, не только первым руководителем, но и

© Коллектив авторов, 2018

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

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., проф., декан педиатрического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Власова Надежда Леонидовна — председатель Ассоциации врачей по содействию в повышении квалификации врачей-педиатров

Власова Мария Владимировна — ответственный секретарь Ассоциации врачей по содействию в повышении квалификации врачей-педиатров

Михеева Оксана Валерьевна — креативный директор Ассоциации врачей по содействию в повышении квалификации врачей-педиатров

117486 Москва, Варшавское ш., д. 125ж, кор. 6, БЦ «Меридио»

идейным вдохновителем кафедры, человеком, определившим ее стиль работы, был и остается академик Г.Н. Сперанский. Личность Георгия Несторовича притягивала к нему таких же, как и он, талантливых, энергичных, творческих, способных людей. За годы, которые он возглавлял кафедру, вокруг него собралась команда великолепных профессионалов, способных с блеском воплощать любые замыслы своего руководителя. И в то же время кафедра воспитала молодых ученых, готовых к самостоятельному развитию и мышлению в науке, способных возглавить даже целые научные направления в педиатрии. К этому располагала уникальная рабочая атмосфера, царящая на кафедре. Свободный обмен мнениями, споры, диспуты между уже именитыми педиатрами и молодыми перспективными врачами — все это будоражило научную мысль и помогало находить решения самых сложных проблем.

Одной из самых замечательных страниц в истории кафедры стала блестящая научная карьера Юрия Евгеньевича Вельтищева (рис.1). После аспирантуры, прошедшей в стенах нашей кафедры, в 1960 г. он успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук под руководством профессора Софьи Георгиевны Звягинцевой и сразу же получил предложение возглавить академическую группу Г.Н. Сперанского.

Доцент Людмила Павловна Гаврюшова вспоминает: «Большое внимание Софья Георгиевна уделяла работе по токсикозам, которую выполнял тогда еще аспирант Ю.Е. Вельтищев. Ей очень импонировала его оперативность: обсудит она с ним какую-нибудь тему в пятницу, а в понедельник он приносит готовую статью. На вопрос, когда он успел, Юрий Евгеньевич объяснял, что на выходные ездил домой далеко за город и в электричке писал. Софья Георгиевна хвалила, говоря «хорошо на коленке намарал». С приходом Юрия Евгеньевича в академическую группу ключевую роль в проведении всех исследований стала играть лаборатория. Необходимо было наращивать высокий научный потенциал сложившегося коллектива кафедры педиатрии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ), проводить все новые и новые исследования и внедрять их в лечебную практику.

Вот как об этом времени вспоминает доцент кафедры педиатрии Татьяна Михайловна Творогова: «В 50-х годах прошлого века богатейший клинический опыт сотрудников кафедры педиатрии показал, что диагностику, лечение тяжелых больных, оценку эффективности терапии следует проводить, опираясь не только на существующие научные данные, но и путем внедрения собственных новых научных исследований в лечебно-диагностический процесс. Заведующий кафедрой педиатрии академик РАМН Г.Н. Сперанский говорил: "Только динамическое и систематическое наблюдение за детьми, за их объективными показателями, отражающими функциональное состояние пораженного органа и организма в целом, может дать истинное представление о характере течения заболеваний и результатах терапии" (из сохранившихся архивных протоколов научно-практических "пятничных" конференций ДКБ №9 им. Ф.Э. Дзержинского, ныне имени Г.Н. Сперанского). Из этого мудрого высказывания следовало, что для углубленного изучения заболеваний детского возраста кафедре была необходима серьезная научно-лабораторная база. С этой целью по инициативе Г.Н. Сперанского при кафедре была создана научно-исследовательская лаборатория (академическая группа)».

Лаборатория размещалась в двух небольших комнатах одного из лечебных корпусов больницы, однако она была оснащена хорошо для того времени, что позволяло проводить исследования и разра-



Рис. 1. Ю.Е. Вельтищев и Л.П. Гаврюшова на конференции.  
Fig. 1. Yu.E. Vel'tishchev and L.P. Gavryushova at the conference.

батывать новые диагностические методики. Работа в лаборатории велась в тесном контакте с профессорско-преподавательским коллективом кафедры. Совместно выполнялись запланированные научные темы, обсуждались результаты полученных исследований, оформлялись научные отчеты, материалы для публикаций и совместных докладов на конференциях и съездах.

Научная подготовка «от Сперанского» дала мощный импульс для дальнейшей карьеры молодого ученого. Именно Г.Н. Сперанского Юрий Евгеньевич Вельтищев считал своим учителем. Продолжая идеи Георгия Несторовича, он писал: «Принято считать, что педиатрия – это вся медицина, смещенная в детский возраст, однако такое определение скрывает специфические особенности, отличающие педиатрию от медицины взрослых. Объектом педиатрии является не только больной, но и, прежде всего, здоровый ребенок, его рост и развитие, биологическая и социальная адаптация, состояние иммунитета. Нарушения нормального хода этих процессов определяют специфику патологии детского возраста и существование таких заболеваний, которые не встречаются у взрослых, т.е. патологию физического роста и интеллектуального развития, болезни возрастной адаптации, инфекционную и неинфекционную иммунопатологию растущего организма. Помимо этого, у детей встречаются почти все заболевания взрослых (т.е. "вся медицина"), однако особенности возрастной и индивидуальной реактивности определяют отличия их симптоматики и течения. Академик Г. Н. Сперанский всегда подчеркивал, что у ребенка слабее выражены специфические признаки болезни, чем у взрослых, что создает определенные затруднения дифференциальной диагностики. Данное обстоятельство вынуждает педиатров значительно чаще, чем терапевтов, использовать инструментальные и лабораторные методы, тем более что субъективные ощущения ребенка врачу часто не известны» [1].

В 1964 г. Юрий Евгеньевич переходит в лабораторию на кафедру госпитальной педиатрии 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, где через 4 года становится про-

фессором. А еще через год ему предложили возглавить Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии (в то время ГНИПИ, ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева), которым он будет руководить в течение 28 лет.

Его вклад в педиатрическую науку огромен. Его монография «Водно-солевой обмен ребенка» легла в основу принципов регидратационной терапии. Монография «Наследственные болезни у детей», написанная совместно с академиками РАМН Л.О. Бадалянном и В.А. Таболиным, привела к последующему интенсивному изучению наследственных и врожденных заболеваний. В книге «Врожденные и наследственные болезни почек у детей», написанной вместе с профессором М.С. Игнатовой, обоснованы методы прижизненного морфологического исследования почечных биоптатов. Достижения современной иммунологии были им представлены в монографии «Иммунология детского возраста» (написана совместно с профессором Д.В. Стефани). При непосредственном участии Юрий Евгеньевич внедрил в практику новые методы исследования: тонкослойная и газожидкостная хроматография, высоковольтный электрофорез.

Юрий Евгеньевич положил начало как клинической мембранологии, так и экологической педиатрии. Он первым в 1975 г. разрабатывает и возглавляет Республиканскую программу по снижению младенческой смертности. В лекции «Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней» (1994 г.) Юрий Евгеньевич писал: «Нации, не заботящиеся о здоровье своих детей, обречены на вымирание — это аксиома. Ничто не может быть принесено в жертву детскому здоровью — ни “большая” экономика с ее главным недугом — инфляцией, ни падение моральных устоев общества. Здоровье детей, всего нарождающегося и подрастающего поколения — основная цель семьи и человеческого общества» [2].

Как многие ученики Г.Н. Сперанского, Юрий Евгеньевич был разносторонне талантлив: он обладал энциклопедическими знаниями, владел несколькими иностранными языками, был блестящим оратором и генератором новых идей, увлекался живописью и потрясающе играл на фортепьяно. И те, кому посчастливилось работать на Кропоткинской улице в Москве, нередко слышали, как из конференц-зала доносятся звуки 5-й сонаты Бетховена в его исполнении.

Научное изучение заболеваний почек на кафедре началось еще в 60–70-е годы прошлого столетия под руководством профессора Михаила Павловича Матвеева. Но наибольшего развития эта проблематика достигла в годы работы на кафедре Майи Сергеевны Игнатовой и Нины Алексеевны Коровиной (рис. 2, 3). Майя Сергеевна пришла на кафедру педиатрии ординатором в 1953–1956 гг. Она вспоминает: «Каждый день, кроме работы с больными, ординаторы участвовали в процессе обследования больного.

Большее время мы проводили в лаборатории, изучая кровь больного ребенка, а также показатели измененной в моче, кале и других биологических выделениях. Необходимо отметить, что в первые годы ординатуры мы имели очень мало медикаментов, которые могли бы помочь при наличии отеков. Единственные диуретики, которыми мы располагали в 1953–1955 гг., были ртутные препараты. В настоящее время это приводит к изумлению и удивлению, так как мы знаем, что ртуть вызывает нефропатию, но я прошу поверить мне, как очевидцу, что уменьшить отеки можно было либо механическим путем — пункцией брюшной полости, либо применяя ртутные диуретики. ...Будучи ординатором 2-го года обучения, я обратилась к Г.Н. Сперанскому с просьбой заняться научным исследованием ревматизма у детей. В больнице №9 имелось ревматологическое отделение, куда госпитализировались дети с ревматическим миокардитом, эндомиокардитом. Г.Н. Сперанский приветствовал мое желание заняться научным исследованием и давал мне журналы на английском языке. Американский ученый Dorphman представил метод определения неспецифической антигиалуронидазы у больных ревматизмом. Меня подобная возможность очень за-



Рис. 2. Слева направо: Э.Б. Мумладзе, М.С. Игнатова, Л.П. Гаврюшова, Н.А. Коровина.

Fig. 2. E.B. Mumladze, M.S. Ignatova, L.P. Gavryushova, N.A. Korovina.



Рис. 3. М.С. Игнатова поздравляет Г.Н. Сперанского в его кабинете.

Fig. 3. M.S. Ignatova congratulates G.N. Speransky in his office.

интересовала, однако наладить этот вискозиметрический метод у нас в лаборатории было очень сложно, но Г.Н. Сперанский и куратор отделения ревматологии профессор Р.Л. Гамбург настаивали на использовании именно такого подхода к определению течения ревматизма у детей». В конце концов метод был налажен (помог биохимик – профессор Э.Г. Ларский, и после набора клинических случаев ревматизма у детей, обследованных в динамике заболевания с определением в крови неспецифической антигигалуронидазы, М.С. Игнатова оформила диссертационное исследование и защитила его до окончания срока аспирантуры.

После окончания аспирантуры, М.С. Игнатова полтора года работала в Институте педиатрии АМН СССР до того момента, когда освободилось место ассистента на кафедре Г.Н. Сперанского. Примерно с этого времени она серьезно начала заниматься нефрологией детского возраста. Ее первое знакомство с нефрологией произошло в инфекционной клинике кафедры, куратором которой являлась профессор М.Е. Сухарева. Видя ее склонность к научным исследованиям, она поручила Майе Сергеевне проследить за характером и течением нефрита у детей, которые находились в инфекционной клинике с диагнозом скарлатины [3].

В своей книге Майя Сергеевна продолжает: «Ассистент на кафедре педиатрии ЦИУв должен был заниматься с курсантами и читать им лекции по различным разделам патологии старшего детского возраста». Вот неполный список обязанностей ассистента М.С. Игнатовой: ведение группы курсантов, кураторство циклов, рецензирование работ, участие в выездных циклах, чтение лекций, педагогическая и лечебная работы [3]. Майя Сергеевна вспоминает: «Знаменательным для меня был 1965 год, когда по инициативе академика АМН Г.Н. Сперанского меня МЗ СССР направил на стажировку по детской нефрологии в Англию и Францию».

Пройдя прекрасную школу Г.Н. Сперанского, Майя Сергеевна стала заведовать нефрологическим отделением в МНИИ педиатрии и детской хирургии, который возглавлял Ю.Е. Вельтишев (рис. 4). Профессор М.С. Игнатова пишет: «Начинали работу с нуля. Не было ни помещения, ни сотрудников, ни представления о генетике, так как условием создания нефрологического отдела было не только изучение всевозможных нефрологических проблем, но и обращение внимания на генетические аспекты нефропатий у детей. Так как не было помещения для госпитализации больных с нефропатиями, мы первое время консультировали нефрологических больных в детской больнице № 9». Там же проводились и первые заседания Московского общества нефрологов, которое возглавила Майя Сергеевна [3]. Книгой М.С. Игнатовой «Детская нефрология», написанной совместно с Ю.Е. Вельтишевым, зачитывалось не одно поколение советских педиатров.

Ассистент кафедры педиатрии ЦИУв Нина Алексеевна Коровина (работала на кафедре с 1961 г.) после окончания ординатуры, аспирантуры и защиты кандидатской диссертации на тему «Состояние липидного обмена при нефритах у детей» (руководители Ю.Е. Вельтишев и Р.Л. Гамбург) перешла в отдел к М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтишеву в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ в качестве старшего научного сотрудника отдела нефрологии, где проработала с 1971 по 1984 г. (рис. 5). Научные исследования, проводимые в этот период Н.А. Коровиной, были посвящены изучению этиологии, иммунологии, клиники, диагностики и рациональному лечению различных заболеваний почек у детей. Результаты научных исследований под руководством Ю.Е. Вельтишева легли в основу докторской диссертации на тему «Семиотика и патогенез хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей», которая была успешно защищена в 1980 г. В 1984 г. профессор Н.А. Коровина возглавила кафедру педиатрии ЦОЛИУв, которой успешно руководила на протяжении последующих 24 лет.



Рис. 4. Встреча нефрологов России. Слева направо: Е.М. Шилов, И.Н. Захарова, В.М. Ермоленко, М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтишев, Л.П. Гаврюшова, Н.А. Мухин.

Fig. 4. Meeting of Russian nephrologists: E.M. Shilov, I.N. Zakharova, V.M. Ermolenko, M.S. Ignatova, Yu.E. Veltishchev, L.P. Gavryushova, N.A. Mukhin.



Рис. 5. Слева направо: М.П. Матвеев, О.Г. Соломатина, Н.А. Коровина, Г.Н. Сперанский.

Fig. 5. M.P. Matveev, O.G. Solomatina, N.A. Korovina, G.N. Speransky.

После аварии на Чернобыльской АЭС с июня 1986 г. Н.А. Коровина организовала обследование и лечение детей из загрязненных районов на базе ДКБ № 7 (затем Тушинская, ныне ДКБ им. З.А. Башляевой), куда переехала кафедра педиатрии. Ею и сотрудниками кафедры разработаны инструкции по диспансерному наблюдению и лечению детей и подростков, беременных женщин и новорожденных, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на АЭС. В течение 10 лет Н.А. Коровина ежегодно выезжала в загрязненные территории России (Тульская, Калужская, Брянская, Липецкая, Челябинская, Свердловская, Курская и др.) для оказания лечебно-консультативной помощи. Имея большой педагогический опыт, Нина Алексеевна выезжала с лекциями практически во все регионы Российской Федерации и бывшего Советского Союза, а также во Вьетнам, Йемен, Монголию, страны Африки, передавая свой опыт и знания широкому кругу педиатров. Возглавив кафедру, Нина Алексеевна создавала прекрасную рабочую атмосферу для сотрудников и тем самым сохраняла «дух кафедры» (рис. 6). В сложные перестроечные годы и в период реформ Н.А. Коровина вместе со своими сотрудниками разрабатывала и вводила в работу новые формы последипломного образования врачей-педиатров: короткие тематические семинары, прерывистые циклы, школы, интерактивные семинары, телемосты, издание пособий для врачей, формуляров и протоколов в серии «Последипломное образование». Сохраняя традиции кафедры, Нина Алексеевна читала лекции, сопровождая их клиническими разборами. Ее материал всегда отличался глубоким анализом, стройностью изложения и четкими практическими рекомендациями. Доброжелательность, высокая



Рис. 6. Кафедра педиатрии РМАНПО.  
Fig. 6. Department of Pediatrics of Russian medical Academy of Continuing Professional Education.

ответственность, эрудиция и профессионализм, сочетающиеся с природной скромностью и интеллигентностью, — вот те черты, которые всегда отличали Нину Алексеевну.

Нина Алексеевна Коровина, заслуженный врач Российской Федерации, академик Российской академии медико-технических наук (РАМТН), к сожалению, ушла из жизни 16 октября 2017 г. Ее отличали безграничная любовь к детям, профилактика болезней через здоровый образ жизни, внимательность к нюансам и тщательной лабораторной диагностике, стремление к совершенствованию в профессии.

Связь двух научных учреждений: кафедры педиатрии РМАНПО и Научно-исследовательского клинического института педиатрии, которая просуществовала на протяжении более пятидесяти лет, неразрывна и поныне. Поздравляем всех коллег с юбилеем кафедры!

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гамбург Р.Л., Матвеев М.П., Звягинцева С.Г., Розенталь А.С. и др. Г.Н. Сперанский и развитие педиатрической науки (к 100-летию со дня рождения). М 1973; 62. [Gamburg R.L., Matveev M.P., Zvyagintseva S.G., Rozental' A.S. et al. G.N. Speransky and development of pediatric science (to the 100 anniversary since birth). Moscow 1973; 62. (in Russ)]
2. Выдающийся ученый Юрий Евгеньевич Вельтищев (к 85-летию со дня рождения). Рос вестн перинатол

и педиатр 2015; 60(6): 92–95. [The outstanding scientist Yury Evgenyevich Veltishchev (to the 85 anniversary since birth). Ros Vestn Perinatol i Peditr (Rus Bull of Perinatol and Peditr) 2015; 60(6): 92–95. (in Russ)]

3. Игнатова М.С. Моя жизнь и развитие нефрологии детского возраста в России. М 2016; 145. [Ignatova M.S. My life and development of a nephrology of a children's age in Russia. Moscow 2016; 145. (in Russ)]

Поступила 15.11.17

Received on 2017.11.15

### 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.

## Итоги конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 30 мая 2017 г.)

*Л.Н. Мазанкова, А.А. Чебуркин*

ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

## Conference “Infectious aspects of the somatic pathology in children” (Moscow, May 30, 2017)

*L.N. Mazankova, A.A. Cheburkin*

Russian medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**В**заимосвязь соматических заболеваний и инфекций у детей была впервые обозначена как самостоятельная и актуальная проблема коллективом кафедры детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» (РМАПО) Минздрава России на первой научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», состоявшейся в 2008 г. С этого времени в Центральном доме ученых РАН ежегодно проводились конференции, посвященные данной проблеме, с участием сотрудников ведущих педиатрических учреждений: кафедры детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России; кафедры педиатрии медицинского факультета Российского университета дружбы народов; кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; кафедры факультетской педиатрии № 2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы. Десятая, юбилейная конференция состоялась 30 мая 2017 г. и прошла в новом формате: в ходе двух пленарных заседаний ведущие специалисты представили обобщенные за последние годы данные о связи инфекций и соматических заболеваний.

В программном докладе «Инфекции и соматическая патология у детей: междисциплинарные аспекты» М.С. Савенкова отметила, что деление заболеваний у детей на инфекционные и соматические является весьма условным, так как многие соматические заболевания имеют инфекционный генез, а поздняя диагностика инфекции приводит к формированию хронических заболеваний. При этом врачи различных специальностей недостаточно информи-

рованы о значении и особенностях лечения инфекционной патологии у пациентов с соматическими заболеваниями. В связи с этим необходимы образовательные программы для педиатров и специалистов с участием инфекционистов. В настоящее время активно изучается роль вирусной инфекции в генезе заболеваний сердца. Установлена связь инфаркта миокарда с инфекциями, вызываемыми герпесвирусами и вирусом гриппа; накоплена обширная база данных о значении инфекции вирусами гриппа, Коксаки, ЕСНО, герпесвирусами, аденовирусами в генезе миокардита; продолжаются исследования роли хламидийной и герпесвирусной инфекций в развитии атеросклероза. Кроме того, наличие в организме очага хронического воспаления бактериального характера вызывает особые изменения в клетках внутренней поверхности сосудов, причем эти изменения имеют стойкий и прогрессивный характер, обуславливая необратимое развитие атеросклероза. Хорошо известна роль бактериальной инфекции, главным образом стафилококковой и стрептококковой, в генезе лимфаденитов и лимфаденопатий у детей. Вместе с тем вирусная инфекция имеет не меньшее значение: существенную роль играют вирусы Эпштейна–Барр (61,8%), хламидии (49,6%), цитомегаловирус (40,4%). В развитии некоторых вариантов соматического заболевания – инсулинзависимого сахарного диабета, частота которого у детей существенно увеличилась в последние годы, предполагается участие энтеровирусной инфекции, в частности Коксаки А и В. Продолжаются исследования, направленные на установление роли инфекций в развитии болезней Крона, Кавасаки, Уиппла. Исследователи находят новые доказательства вирусной теории происхождения опухолей. Особое место в структуре вирусассоциированных соматических заболеваний занимают гематологические болезни. Выявлено, что тромбоцитопеническая пурпура, лимфопролиферативный и гемофагоцитарный синдромы, гипопластическая анемия, иммунная нейтропения, различные васкулиты в ряде случаев связаны с вирусными инфекциями. Примечательно, что во многих случаях наиболее вероятным инфекционным триггером соматических

заболеваний является, скорее всего, не моно-, а микстинфекция, представленная вирус-вирусными и вирус-бактериальными ассоциациями.

В докладе «Клиническая генетика и инфекционные болезни в эпоху секвенирования генома» В.Г. Солониченко обозначены варианты ассоциаций наследственных и инфекционных заболеваний. Многие наследственные заболевания увеличивают риск возникновения и тяжесть проявления инфекционных заболеваний. Кроме того, некоторые наследственные синдромы манифестируют под «маской» инфекционных заболеваний, являясь их фенотипами. И, наконец, наследственные синдромы и инфекции могут существовать как сопутствующие заболевания. Так, известны ассоциация классической галактоземии и предрасположенности к сепсису у новорожденных; наличие повторных и резистентных к терапии отитов у детей при мукополисахаридозах; ассоциация нейтропении и предрасположенности к пиогенным инфекциям при гликогеновой болезни и органических ацидуриях. Гепатоцеллюлярная дисфункция, которая наблюдается при галактоземии, тирозинемии 1-го типа, гликогенозе 3-го и 4-го типов,  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности, может протекать под «маской» вирусного гепатита, энтеровирусных инфекций, инфекционного мононуклеоза. Кардиомиопатии как проявление гликогеноза 2, 3, 4-го типов, дефицита карнитина, пропионовой ацидемии следует дифференцировать от кардиомиопатий при энтеровирусных инфекциях. Энцефалопатия при арбовирусных, энтеровирусных, герпетических инфекциях (особенно у новорожденных), постинфекционные энцефалопатии являются фенотипами болезни мочи кленового сиропа, органических ацидурий, дефектов окисления жирных кислот. Таким образом, для педиатров и специалистов различных областей педиатрии в настоящее время совершенно необходимо знание основ медицинской генетики и подходов к клинической диагностике наследственных заболеваний.

В докладе «Микробиота человека – новые открытия» Л.И. Кафарская отметила, что в последние годы значительные успехи в области изучения микробиоты во многом связаны с использованием молекулярно-генетических технологий, которые, в отличие от классических микробиологических исследований, позволяют проводить геносистематику бактерий, выявлять новые роды и виды бактерий. Таким образом, возникло новое направление изучения микробиоты – «новая микробиология». Несмотря на появление и постоянное развитие этих технологий, клиническое значение получаемых результатов еще предстоит выявить, так как все многочисленные представители микробиоты находятся в сложных симбиотических и антагонистических взаимодействиях и понятия «нормацидоз» и «дисбиоз» в настоящее время еще не установлены. Тем не менее среди методов кор-

рекции микробиоты наибольшее распространение получили пробиотики – живые микроорганизмы, которые благоприятно влияют на здоровье человека, нормализуя его кишечную микрофлору. В настоящее время в мире производится более 90 пробиотических продуктов, большая часть которых содержит бифидобактерии.

Доклад Л.Н. Мазанковой «Кишечная экосистема и инфекционные болезни» был посвящен анализу нарушений нормальной микрофлоры кишечника и связанных с ними патологических состояний. Установлено, что нормальная микробиота обеспечивает колонизационную резистентность, проявляет антимутагенную активность, стимулирует и усиливает иммунный ответ, снижает местную воспалительную реакцию, определяет доставку лактазы в кишечник, участвует в деконъюгировании желчных кислот, подавляет развитие атеросклероза. К патологическим состояниям, синдромам и заболеваниям, ассоциируемым с дисбалансом кишечной микробиоты ребенка, относятся нарушения пищеварительных функций в желудочно-кишечном тракте; водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия; увеличение проницаемости слизистой кишечника и клеточных мембран; стимуляция образования медиаторов воспаления; различные функциональные нарушения пищеварительного тракта (младенческие срыгивания, запоры, вздутие живота, метеоризм, кишечные колики, лактазная недостаточность); антибиотикоассоциированная диарея, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженной кишки, другие воспалительные заболевания; атопический дерматит, целиакия, другие пищевые аллергические состояния; аутоиммунные и метаболические заболевания (акне, ожирение, диабет и другие проявления метаболического синдрома).

Особое внимание уделено эндогенным инфекциям – заболеваниям, возникающим в результате активации и проявления свойств патогенности микроорганизмами, заселяющими в норме желудочно-кишечный тракт. При этом эндогенная инфекция (или аутоинфекция) может вызываться собственной условно-патогенной микрофлорой организма, а также эндогенная инфекция может приобретать значение первичной самостоятельной формы заболевания. В основе аутоинфекции лежит дисбактериоз, возникающий (наряду с другими причинами) вследствие длительной антибактериальной терапии. К группам риска эндогенных инфекций относятся новорожденные дети (особенно недоношенные), дети первого года жизни с отягощенным преморбидным фоном, пациенты хирургических стационаров и отделений реанимации, пациенты с иммунодефицитом. Клинические формы инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, представлены сепсисом, антибиотикоассоциированными диареями, инфекциями

желудочно-кишечного тракта, вызванными *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококками, вульвовагинитами (*Candida spp.*, *E. coli*), инфекциями мочевой системы. К мерам профилактики эндогенных инфекций относятся ограничение приема антибиотиков, особенно цефалоспоринового ряда, назначение антибиотиков с резистентными к ним пробиотиками, более широкое применение бактериофагов и пероральных иммуноглобулинов. Пробиотики имеют широкий спектр показаний и доказанную эффективность при ряде диарейных состояний, особую роль они играют в лечении антибиотикоассоциированной диареи и эндогенных инфекций, вызванных условно-патогенной микрофлорой. Особо отмечено, что в связи с возрастающей частотой развития эндогенных инфекций, связанных с нарушением кишечной экосистемы, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований в России по изменению тактики пробиотической коррекции и профилактики дисбиоза у детей с инфекционной патологией.

В докладе В.П. Зыкова и соавт. отмечено, что инсульт у детей является важной междисциплинарной проблемой, касающейся педиатров, инфекционистов, гематологов, неврологов, нейрохирургов, реаниматологов, неонатологов и реабилитологов. При этом экспертами ВОЗ установлено, что педиатры и детские неврологи недостаточно информированы о детском инсульте, отсутствует настороженность в отношении этих заболеваний, а большинство детских инсультов протекает под «маской» энцефалитов. Ассоциация инфекций с инсультом отмечается в 10–20% всех случаев заболевания, и они вызываются в основном пневмококком, гемофильной палочкой, фузобактерией некрофорум, сальмонеллами, цитомегаловирусом, менингококком, вирусом ветряной оспы, ВИЧ; возможно развитие инсульта при туберкулезе, цистицеркозе, боррелиозе. Ветряночная васкулопатия – самая частая из инфекционных поражений артерий у детей. Диагноз инсульта, ассоциированного с инфекцией, должен быть основан на выявлении временной связи инфекции и инсульта, результатах биологических тестов и проведении соответствующего дифференциального диагноза с использованием нейросонографии, ангиографии и др.

Основные положения, касающиеся дифференциальной диагностики и терапии гемофагоцитарного синдрома, представлены в докладе С.Р. Родионовской. Гемофагоцитарный синдром – тяжелое заболевание (осложнение), представляющее значительные трудности для своевременной дифференциальной диагностики в педиатрической практике в связи со сходством клинических проявлений с генерализованными формами инфекций вирусной и бактериальной этиологии, на фоне которых он развивается. До настоящего времени данный синдром остается

неизвестным большинству педиатров и инфекционистов, вследствие чего он часто не диагностируется или диагностируется поздно, нередко постмортально. Частота развития гемофагоцитарного синдрома составляет 1:800 000 человек в год, причем 90% из них относятся к вторичным синдромам, 1/3 из которых ассоциирована с вирусом Эпштейна–Барр. К первичным генетически детерминированным гемофагоцитарным синдромам относят собственно семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и ряд редких первичных иммунодефицитных синдромов (синдром Гризелли, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром и др.).

Вторичный гемофагоцитарный синдром – потенциально фатальное осложнение заболеваний различного генеза, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа, патологически характеризующееся гиперактивностью макрофагов и Т-лимфоцитов при низкой активности цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, что характерно для герпесвирусных инфекций с иммуносупрессивным воздействием как вирусов, так и лекарственных препаратов. Крайне сложным вопросом является определение места инфекций в развитии данного синдрома. С одной стороны, инфекции могут выполнять роль триггера при манифестации первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, с другой – многие тяжелые инфекции могут сопровождаться развитием вторичного синдрома. Наряду с этим гемофагоцитарный синдром может иметь сходство с клинической картиной таких инфекционных заболеваний, как висцеральный бруцеллез, лейшманиоз, лептоспироз, сепсис, входящих в дифференциальный алгоритм диагностики заболеваний, характеризующихся лихорадкой, поражением печени, селезенки и гематологическими изменениями. В настоящее время доказана ассоциация вторичного гемофагоцитарного синдрома с рядом патогенов, включающих как вирусы группы *Herpesviridae* (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV-6,7,8), парвовирусы B19, HIV, аденовирусы, вирусы гриппа, кори, хантавирусы, вирусы Денге, так и бактерии (сальмонеллы, микобактерии, микоплазмы, риккетсии), грибы и простейшие. Однако наиболее часто гемофагоцитарный синдром развивается у детей с герпесвирусными инфекциями, в первую очередь Эпштейна–Барр вирусной, приводя к утяжелению состояния больного и нередко летальному исходу.

Таким образом, своевременная диагностика этого грозного осложнения имеет огромное значение для проведения экстренных терапевтических мероприятий. Диагностическими критериями данного синдрома в настоящее время являются: лихорадка выше 38,5°C более 7 дней; спленомегалия + 3 см из-под края реберной дуги; панцитопения двух и более линий (уровень гемоглобина 90 г/л и ниже; тромбоцитов менее 100·10<sup>9</sup>/л; нейтрофилов менее 1·10<sup>9</sup>/л); повышение уровня триглицеридов

до 2,0 ммоль/л и более; снижение содержания фибриногена менее 1,5 г/л; повышение уровня ферритина сыворотки крови более 500 мкг/л. При дополнительном обследовании важное дифференциальное значение имеют повышение уровня sCD25 более 2500 Е/л, снижение активности NK-клеток, гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе. Лечение детей проводится с использованием кортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина. При тяжелом течении синдрома назначают иммуносупрессивную терапию этопозидом или циклоспорином А, оказывающими специфическое действие на активированные Т-лимфоциты. Таким образом, в проблеме ранней и своевременной диагностики гемофагоцитарного синдрома велика роль педиатра и инфекциониста. Необходимо включить этот синдром в круг дифференциального алгоритма при всех тяжелых инфекционных заболеваниях, в комплексе обследования детей более широко использовать стартовую диагностическую панель с определением показателей ферритина, триглицеридов, фибриногена с контролем в динамике, своевременно проводить консилиумы инфекциониста, гематолога и ревматолога.

Традиционным элементом программы конференций стало обсуждение синдрома Kawasaki. На данной конференции акцент сделан на лечении синдрома, резистентного к внутривенному иммуноглобулину, что было представлено в докладах Г.А. Лыскиной соавт., Л.В. Трифоновой и Н.Ю. Головановой. Синдром / болезнь Kawasaki — острый некротизирующий васкулит неясной этиологии, который наблюдается чаще у детей до 5 лет. Морфологические изменения представлены деструктивно-пролиферативным васкулитом средних и мелких артерий, что клинически проявляется лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий. Данный синдром является основной причиной приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний у детей, так как поражение коронарных артерий приводит к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте. Своевременная диагностика синдрома Kawasaki, лечение внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и ацетилсалициловой кислотой, начатое до 7–10-го дня болезни снижает риск формирования коронарных аневризм с 25 до 3–9% и риск летальных исходов с 2 до 0,1–0,5%. В связи с этим у детей первых лет жизни с длительной лихорадкой в дифференциально-диагностический ряд всегда нужно включать синдром Kawasaki. Вместе с тем у 10–20% пациентов встречается резистентность к ВВИГ, критерием которой является сохранение или развитие лихорадки вновь после афебрильного периода через 36 ч после инфузии ВВИГ (2 г/кг). Резистентность чаще встречается у пациентов, получивших ВВИГ в первые 4 дня, у детей первого года жизни,

при высоких значениях С-реактивного белка. К факторам риска развития рефрактерности при синдроме Kawasaki относятся мужской пол, аритмия, возраст менее 3 мес, полиорганное вовлечение, возрастание уровня С-реактивного белка после первого введения ВВИГ, анемия менее 10 г/л, тромбоцитопения менее 150 000 клеток, снижение содержания альбумина в сыворотке крови и контаминация вирусными инфекциями. Частота поражения коронарных артерий у резистентных больных достигает 30–80%. Около 80% пациентов, не ответивших на первую инфузию ВВИГ, реагируют на второе введение препарата в той же дозе (2 г/кг). К другим возможным методам лечения таких пациентов относятся использование антагонистов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт), глюкокортикостероидов, циклоспоринона, циклофосамида, метотрексата, плазмафереза.

При инфекционном процессе могут развиваться аритмии, коронарная недостаточность, перераспределение кровотока, нарушения микроциркуляции, обусловленные микробными токсинами, дисбалансом водного и ионного обмена, изменением состава крови. К механизмам повреждения сердечно-сосудистой системы при инфекции относятся: прямое повреждение миокарда — «инфекционное сердце», комбинированное (прямое и иммуноопосредованное) цитотоксическое воздействие инфекционных агентов и их токсинов) — миокардит, перикардит, инфекционный эндокардит, ревмокардит. При этом возникают жизнеугрожающие состояния, диагностике и терапии которых был посвящен доклад Е.А. Дегтяревой. Грозным жизнеугрожающим заболеванием является инфекционный эндокардит, представляющий собой тяжелое инфекционное (чаще бактериальное) системное заболевание с первоначальным (полипозно-язвенным) поражением одного или нескольких клапанов сердца и пристеночного эндокарда, сердечных перегородок, эндотелия больших внутригрудных сосудов и интракардиальных (интраваскулярных) имплантированных устройств (синтетических и биологических заплат, протезов клапанов сердца, сосудистых протезов, эндокардиальные электродов). Воспалительный процесс при этом сопровождается бактериемией, деструкцией клапанов, тромбоэмболическим, тромбеморрагическим, иммунокомплексным поражением внутренних органов и без лечения приводит к смерти.

Инфекционный эндокардит у детей и подростков — заболевание редкое, а у грудных детей — редчайшее, его частота составляет 3,0–4,3 на 1 000 000 населения в год, однако у детей с врожденными пороками сердца частота в 15–140 раз выше, чем в общей популяции, и достигает значения 6,1 впервые выявленных случаев на 1000 пациентов. К группе высокого риска относятся дети, имеющие искусственные клапаны сердца (включая биопротезы и аллотрансплантаты), сложные «синие» врожденные по-

роки сердца (тетрада Фалло, транспозиция крупных артерий и др.), оперированные системно-легочные шунты. К особенностям современного течения заболевания относятся возрастание числа «инфекционного эндокардита нативных клапанов»; уменьшение роли зеленеющего стрептококка, возрастание роли стафилококка, в том числе метициллинрезистентных штаммов; повышение устойчивости к ванкомицину, высокая частота тромбоэмболических осложнений. Выделились новые формы эндокардита: «песнейкерный», «протезный», инфекционный эндокардит наркоманов. Увеличилась частота заболевания со стертой клинической симптоматикой, отрицательной гемокультурой. Этиология инфекционного эндокардита представлена главным образом стафилококковой, стрептококковой, пневмококковой, сальмонеллезной и грибковой инфекциями. Выявление возбудителя играет ключевую роль в проведении адекватной антибактериальной терапии.

Жизнеугрожающие состояния у детей с врожденными пороками сердца представлены также вирусной респираторной инфекцией, которая нередко приводит к легочно-сердечной недостаточности. Среди этих инфекций у детей первых двух лет жизни наибольшую опасность представляет респираторно-синцитиальная инфекция, протекающая в форме острого бронхоиолита. При этом 18% детей с врожденными пороками сердца умирают от острого бронхоиолита. К факторам риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной инфекции относятся недоношенность, бронхолегочная дисплазия, пороки сердца, иммунодефицит. Для профилактики инфекции у детей моложе 24 мес жизни с риском ее тяжелого течения рекомендуется паливизумаб. Таким образом, бактериальные и вирусные инфекции, тропные к сердечно-сосудистым и бронхолегочным структурам, являются жизнеугрожающими для детей с врожденными пороками сердца и требуют осторожности врачей, своевременной диагностики, адекватного лечения, первичной и вторичной профилактики.

Вопросы дифференциальной диагностики хронических диарей в практике педиатра были обсуждены в докладе Н.И. Урсовой. Несмотря на то что хроническая диарея, как правило, имеет неинфекционную природу, следует в первую очередь исключать бактериальные, вирусные, паразитарные инвазии, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, ишемический, коллагеновый, микроскопический, радиационный, эозинофильный колиты, синдром Бехчета и колиты, индуцированные лекарствами. Необходимо также помнить, что гастроинтестинальный туберкулез имеет многообразие клинических проявлений, массу клинических «масок», что приводит к поздней диагностике, опасным для жизни осложнениям и летальным исходам. В развитии инфекционных форм кишечной патологии ведущую роль играет взаимодействие патогенно-

сти, вирулентности микроорганизма, его количество (критическое число) и состояние макроорганизма.

При формировании классического воспаления в организме моментально включается иммуновоспалительный механизм, нацеленный на элиминацию возбудителя. Если же на начальных этапах воспалительный процесс не заканчивается, происходит постепенное накопление цитокинов, кининов, метаболитов арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и других медиаторов, постоянно поддерживающих воспаление с повышением проницаемости кишечного барьера, дефектом барьерной функции иммунной системы, хронической бактериальной транслокацией. Маркером этого воспаления является примесь крови в кале, которая наблюдается при язвенном колите, инфекционном ишемическом проктоколите (мезентериальный васкулит при системной красной волчанке, узелковом полиартериите, синдроме Сьегрена). Лекарственные препараты, к которым относятся интерферон-, нестероидные противовоспалительные препараты, гипотензивные, психотропные, наркотические средства, могут вызывать воспаление, локализующееся в любом сегменте кишки. При ювенильной болезни Бехчета – системном васкулите у 34% пациентов наблюдается эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта. Кровь в кале появляется также при эозинофильном поражении кишечника у больных с пищевой аллергией. Диагностика проводится с помощью мониторинга результатов копрограммы, определения фекального лактоферрина, кальпротектина, прицельного скрининга на наличие простейших, гельминтов, их яиц в кале. Для исключения инфекционной природы заболевания проводится бактериологический посев кала на *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, с помощью иммуноферментного анализа выявляются токсины *Clostridium difficile* А и В в кале.

При водянистой диарее используют культуральные исследования фекалий на наличие возбудителей кишечных инфекций *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Microsporidia*, *Giardia*, *Coccidia*, *Cryptosporidium spp.*, а также на паразиты и их яйца. При этом типе диареи целесообразно проводить поиск гормонально-активных опухолей (випома, карциноидный синдром, гастринома, медуллярная карцинома щитовидной железы). Следует также иметь в виду возможность врожденной секреторной диареи: врожденной хлоридной и врожденной натриевой диареи.

Осмотическая диарея возникает при накоплении осмотически активных веществ, вызывающих приток натрия и воды, и развивается в результате нарушенного всасывания при глютенной, лямблиозной, ишемической и других энтеропатиях. Данный вид диареи наблюдается также вследствие нарушения мембранного пищеварения при дисахаридазной недостаточности, глюкозо-галактозной мальабсорбции, недостаточности панкреатических ферментов,

желчных кислот, уменьшении всасывающей поверхности кишечника у пациентов с синдромом короткой тонкой кишки, межкишечным свищем.

Нозологический подход к определению типа диареи неточен, так как один и тот же этиологический фактор может вызвать в некоторых случаях воспалительный процесс в кишечнике, а в других — способствовать развитию секреторного типа диареи или в динамике воспалительных заболеваний кишечника — за счет панкреатической недостаточности (осмотический тип диареи). Таким образом, важность выделения проблемы хронических диарей у детей связана с тем, что появление данного синдрома требует тщательного обследования ребенка для выявления причины развития заболевания, назначения адекватной патогенетической и симптоматической терапии.

Продолжением обсуждения актуальной проблемы роли аллергии при инфекционных заболеваниях и инфекции при аллергических явился доклад Д.Ю. Овсянникова. Автором отмечено, что бронхиальная астма нередко протекает под «маской» рецидивирующих респираторных инфекций, рецидивирующих пневмоний, а затяжной бактериальный бронхит — под «маской» астмы. В связи с этим целью является максимально раннее выявление детей с аллергическими заболеваниями и выделение их из группы часто болеющих. Основными диагностическими критериями при этом служат отягощенная аллергическими заболеваниями наследственность, наличие сопутствующих аллергических заболеваний, результаты аллерготестов, эффективность антибактериальных препаратов, ингаляционных бронхолитиков и кортикостероидов. Кроме того, астма может манифестировать с повторных пневмоний или затяжного бронхита. Так, в 80% случаев не диагностированная и неконтролируемая астма может быть выявлена у детей с повторными пневмониями. Диагностическими критериями затяжного бактериального бронхита являются: влажный кашель более 4 нед, идентификация бактериальной инфекции нижних дыхательных путей при посеве бронхоальвеолярного лаважа, прекращение кашля после лечения антибиотиками в течение 2 нед (амоксциллин + клавулановая кислота), неэффективность противоастматической терапии, отсутствие альтернативной этиологии хронического кашля. Болеют чаще маль-

чки в возрасте от 3 до 6 лет. Кашель присутствует в течение всех суток как днем, так и ночью; возможен утренний, ночной, после физической нагрузки. В отличие от астмы кашель не сухой, а влажный, при наличии бронхомаляции возможен стрidor, а наличие свистящих хрипов симулирует диагноз бронхиальной астмы. При обследовании выявляется нейтрофилия мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, на рентгенограммах органов грудной клетки патологические изменения не обнаруживаются или выявляется утолщение стенок бронхов, усиление легочного рисунка. Этиология затяжного бактериального бронхита представлена *Haemophilus influenzae* — 49%; *Streptococcus pneumoniae* — 21%, *Moraxella catarrhalis* — 17%, *Staphylococcus aureus* — 12%. Факторами, предрасполагающими к развитию заболевания, являются: наличие в анамнезе инвазивных вмешательств (длительная искусственная вентиляция легких, операции на сердце), неблагоприятные социально-экономические условия, трахеомаляция — 74%, ларингомаляция — 20%. Дифференциальный диагноз следует проводить с муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией, врожденными пороками развития бронхолегочной системы, инородными телами бронхов.

В рамках конференции рассматривались актуальные аспекты ротавирусной и менингококковой инфекций, играющих важную роль в развитии соматической патологии и требующих решения проблемы их профилактики. Были проведены экспертные советы с обсуждением клинико-эпидемиологических особенностей этих инфекций с фармакоэкономической эффективностью внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции у детей до 1 года. Принята резолюция о необходимости включения вакцинации против этих инфекций в региональные и национальный календари профилактических прививок.

В работе Десятой конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» приняли участие более 300 врачей разных специальностей (врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, аллергологи-иммунологи, гастроэнтерологи), призванные в своей врачебной деятельности продолжать применять на практике полученные знания относительно интеграции инфекций в неинфекционную патологию у детей.

*Авторы приносят свою благодарность оргкомитету конференции в лице профессоров С.Г. Горбунова, Е.А. Дегтяревой, В.П. Зыкова, Г.А. Лыскиной, Д.Ю. Овсянникова, А.П. Продеуса, Т.В. Строковой, Л.А. Харитоновой, Т.А. Чеботаревой, Е.А. Черниковой, М.А. Школьниковой*

*Кафедра детских инфекционных болезней  
ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

Кафедра детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России  
Кафедра педиатрии медицинского факультета РУДН  
Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
Кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Кафедра факультетской педиатрии № 2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Приглашают Вас принять участие  
в XI Всероссийской научно-практической конференции**

# **«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ» МИКРОБИОТА И ЕЕ РОЛЬ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

**ОРГКОМИТЕТ  
КОНФЕРЕНЦИИ**

*Горбунов С.Г., Дегтярева Е.А., Кафарская Л.И., Мазанкова Л.Н. (председатель), Мескина Е.Р., Николаева И.В., Овсянников Д.Ю., Продеус А.П., Харитоновна Л.А., Харламова Ф.С., Чеботарева Т.А., Чебуркин А.А. (сопредседатель), Школьникова М.А., Щербаков П.Л.*

Впервые Конференция пройдет в новом формате: большинство сообщений, представленных ведущими специалистами, будет посвящено теме микробиоты ребенка и ее влияния на возникновение и развитие инфекционных и соматических заболеваний.

Врачи различных специальностей смогут получить современную информацию о роли микробиоты в становлении организма ребенка в возрастном аспекте, ее роли в функционировании различных органов и систем. Взаимодействие нормальной микрофлоры ребенка с патогенными и условно патогенными микроорганизмами, влияние на эти процессы различных заболеваний и терапии, а также возникающие при этом различные клинические ситуации представляют актуальную, но во многом нерешенную задачу для педиатров, а также специалистов: инфекционистов, гастроэнтерологов, дерматологов, пульмонологов, аллергологов-иммунологов и врачей других специальностей. Комплексный, согласованный подход к решению данной проблемы, представленный в ходе Конференции, несомненно будет полезен врачам в их ежедневной практической работе.

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

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

По материалам Конференции планируется издание сборника аннотированных докладов.  
Приём статей (не более 5 страниц) для публикации до 15 апреля 2018 года.

Организаторами подана заявка с целью обеспечения слушателей баллами НМО

Адрес для переписки с Оргкомитетом: [infsomat@yandex.ru](mailto:infsomat@yandex.ru)

**ВРЕМЯ  
ПРОВЕДЕНИЯ  
23 МАЯ  
2018 ГОДА**

**МЕСТО  
ПРОВЕДЕНИЯ  
ДОМ УЧЁНЫХ  
МОСКВА, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА,  
Д. 16**



## Памяти профессора Н.А. Мухина (4.12.1936 – 28.01.2018)

28 января 2018 года после тяжелой болезни на 81-м году жизни скончался выдающийся отечественный терапевт, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой внутренних болезней Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, президент научного общества нефрологов России, лауреат Государственных премий СССР, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Николай Алексеевич Мухин.

Вся жизнь Н.А. Мухина была связана с Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова, который он закончил в 1960 году и куда вернулся, поступив в аспирантуру при кафедре терапии и профболезней, после работы врачом полярных станций Земли Франца-Иосифа. Трудовая деятельность Николая Алексеевича прошла на этой кафедре: сначала в качестве ассистента, затем доцента, профессора и с 1986 года – заведующего кафедрой и директора клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева. Формирование Н.А. Мухина как врача, ученого, педагога проходило под руководством академика Е.М. Тареева, которого Николай Алексеевич всегда чтит.

Николай Алексеевич Мухин внес огромный вклад в развитие отечественной медицины. Врачам хорошо известны его труды в области нефрологии, ревматологии, гепатологии, пульмонологии, редких и профессиональных болезней, а клиника, руководимая Н.А. Мухиным, всегда оставалась одним из ведущих центров внутренней медицины нашей страны.

На протяжении десятилетий коллектив, возглавляемый Н.А. Мухиным, был связан искренней дружбой, совместными научными исследованиями и публикациями, а также совместной клинической работой со многими педиатрами, в частности с отделом нефрологии (в последующем отдел наследственных и приобретенных болезней почек) НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева.



Н.А. Мухин опирался на этиологию заболевания и развивал персонифицированное направление в диагностике и лечении внутренних болезней. Николай Алексеевич был прекрасным педагогом, воспитавшим большое число учеников и подготовившим несколько учебников по внутренним болезням для студентов и многочисленные руководства для врачей. Научные интересы Н.А. Мухина характеризовались широтой охвата и фундаментальностью изучаемых проблем, новизной и глубиной их решения. При этом Николай Алексеевич был прекрасным врачом, всю свою жизнь посвятившим служению медицине.

Николая Алексеевича отличали интеллигентность, высокая эрудиция, разнообразие творческих интересов, знание мировой и русской литературы, классической музыки.

Уход Николая Алексеевича стал невосполнимой потерей для его близких, коллег, учеников и пациентов. Он навсегда останется в нашей памяти ...

*Редколлегия журнала выражает искреннее соболезнование семье, родственникам и коллегам Николая Алексеевича*

27–29 июня 2018 года



РЕГИОНАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ

**Мать и Дитя**

**XII**

**Пленум Правления  
Российского общества  
акушеров-гинекологов**



**КЗЦ «Миллениум»**  
г. Ярославль

**Контактная  
информация**

**Участие в выставке  
регионального форума**  
Князева Анастасия  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)  
Моб.: +7 (926) 611-23-94  
E-mail: knyazeva@mediexpo.ru

**Менеджер по работе с клиентами  
регионального форума**  
Гудзь Екатерина  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (118)  
Моб.: +7 (926) 612-91-28  
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru

**Участие в научной программе  
регионального и московского  
форумов «Мать и Дитя»**  
Баранов Игорь Иванович  
Тел.: +7 (495) 438-94-92  
+7 (495) 438-77-44  
E-mail: i\_baranov@oparina4.ru

**Регистрация делегатов**  
Сизова Мария  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
Моб.: +7 (929) 646-51-66  
E-mail: reg@mediexpo.ru

**Бронирование гостиниц,  
авиа и ж/д билетов**  
Лазарева Елена  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)  
Моб.: +7 (926) 095-29-02  
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

**Участие в выставке  
московского форума**  
Ранская Светлана  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)  
Моб.: +7 (926) 610-23-74  
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

**Конгресс-оператор  
«МЕДИ Экспо»**  
Тел.: +7 (495) 721-88-66  
E-mail: expo@mediexpo.ru  
Сайт: www.mediexpo.ru



**М+Э МЕДИ Экспо**

Подробнее на сайтах:  
[www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru),  
[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

# Цитофлавин

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ  
ВНУТРИВЕННО КАПЕЛЬНО

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ  
ВНУТРЬ

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ  
СРЕДСТВО

## ГАРМОНИЧНАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ

- Оригинальный препарат с мультифакторным антигипоксическим, антиоксидантным действием и выраженной энергокоррекцией клетки
- Позволяет осуществлять удобную ступенчатую терапию
- Производится в соответствии с европейскими стандартами качества

Рег. № ЛС-001767 от 13.09.2011  
Рег. № Р-003135/01 от 21.11.2008  
Реклама



ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»  
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,  
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,  
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25

Интеллект на защите  
здоровья  
**polysan**



# Bionorica®

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

## Канефрон® Н

Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02



- ✓ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ✓ Уменьшает количество повторных обострений
- ✓ Повышает эффективность антибактериальной терапии

Природа. Наука. Здоровье.

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)



Любисток



Золототысячник



Розмарин

РЕКЛАМА

# ИСМИГЕН®

иммуностимулирующее средство



## Стимул к победе над респираторными и лор-инфекциями

- Действует на **местный** и **системный** иммунитет
- Показан при инфекциях **верхних** и **нижних** дыхательных путей
- Взрослым и детям с 3-х лет



\* Инструкция по медицинскому применению препарата Исмиген.

Лекарственное средство Исмиген® таблетки подъязычные. Взрослым и детям с 3 лет. РУ № ЛП-002210 от 30.08.2013. Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, д. 7.

STADA



Конгресс с международным участием

# Здоровые дети — будущее страны

## Уважаемые коллеги!

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет приглашает вас принять участие в конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», который пройдет 24 – 25 мая 2018 года на базе старейшего в мире вуза, специализирующегося на подготовке врачей-педиатров.

Форум призван объединить на одной информационно-коммуникационной площадке представителей органов государственной власти, образовательных, научных и медицинских организаций России, малого, среднего и крупного бизнеса, молодых ученых, ведущих российских и зарубежных экспертов в области медицины, фармацевтики и информационных технологий.

На конгрессе планируется рассмотрение различных актуальных вопросов педиатрии, перинатологии, неонатологии и других смежных специальностей.

### В рамках конгресса:

- Пройдет совещание главных внештатных специалистов неонатологов и детских хирургов.
- Симпозиумы по направлениям: педиатрия; неонатология; ревматология; гастроэнтерология; нефрология; инфекционные болезни; болезни органов дыхания; детская хирургия; акушерство и гинекология; анестезиология-реаниматология; урология; клиническая психология; симуляционное обучение; лор-патология; туберкулез, ВИЧ инфекция; экспериментальная хирургия; дерматология; лучевая диагностика; телемедицина; реабилитация; сердечно-сосудистая хирургия; перинатальные проблемы болезней взрослых и др.
- Конференция патоморфологов: «Актуальные вопросы в клинико-морфологической диагностике заболеваний перинатального периода».
- Клинические разборы.
- Школы и мастер-классы по разным специальностям в рамках системы НМО с возможным получением кредитов.
- Выставка производителей современных лекарственных препаратов, медицинского оборудования, детского питания, витаминов; средств по уходу за детьми, а также специализированные издания и научная литература.

### Место проведения конференции:

Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ул. Литовская 2

**Участие в конференции медицинских работников и  
публикация материалов конференции бесплатны!**

Дополнительная информация представлена на сайте университета [www.gpmu.org](http://www.gpmu.org)

### Ответственный секретарь:

Погорельчук Виктор Викторович

e-mail: [viktor-pogorelchuk@yandex.ru](mailto:viktor-pogorelchuk@yandex.ru); тел.: +7 (911) 216-90-42

### Руководитель пресс-службы:

Титова Лика Александровна

e-mail: [lt2007@inbox.ru](mailto:lt2007@inbox.ru); тел.: +7 (921) 301-84-32

*С уважением, оргкомитет конгресса  
«Здоровые дети – будущее страны»*



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
23-25 октября 2018 года состоится

# XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

## «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии. Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ  
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ  
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ  
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

**Прием тезисов до 20 июня 2018 года.**

**2018**  
Москва, 23-25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru