

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 59

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2014

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Учредители и издатели:

ООО “Национальная педиатрическая академия науки и инноваций”
Некоммерческая организация “Российская ассоциация педиатрических центров”

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Д. Царегородцев

Зам. главного редактора В.В. Длин

Отв. секретарь В.С. Сухоруков

Научный редактор Е.А. Николаева

Зав. редакцией Т.В. Пантелюшина

А.Г. Антонов (Москва)
И.Л. Алимова (Смоленск)
Е.Н. Байбарина (Москва)
Л.С. Балева (Москва)
Е.Д. Белоусова (Москва)
С.В. Бельмер (Москва)
А.Ф. Виноградов (Тверь)
Д.Н. Дегтярев (Москва)
Г.М. Дементьева (Москва)
В.А. Доскин (Москва)
А.М. Запруднов (Москва)

Д.И. Зелинская (Москва)
Е.П. Карпова (Москва)
Е.С. Кешишян (Москва)
Б.А. Кобринский (Москва)
Ю.И. Кучеров (Москва)
И.В. Леонтьева (Москва)
Л.Н. Мазанкова (Москва)
С.И. Малявская (Архангельск)
Ю.Л. Мизерницкий (Москва)
П.В. Новиков (Москва)
И.М. Османов (Москва)

А.Н. Пампура (Москва)
Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург)
Е.В. Уварова (Москва)
М.А. Школьников (Москва)
П.В. Шумилов (Москва)
П.Л. Щербаков (Москва)
М.Ю. Щербакова (Москва)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.И. Широкова (Москва)
Л.В. Козлова (Смоленск)
С.Ф. Гнусаев (Тверь)
В.К. Козлов (Хабаровск)
В.М. Розин (Москва)

В.А. Анохин (Казань)
С.М. Гавалов (Новосибирск)
Н.В. Дмитриева (Рязань)
А.Н. Узунова (Челябинск)
Т.В. Заболотских (Благовещенск)

Л.М. Огородова (Томск)
М.С. Игнатова (Москва)
М.Ю. Никанорова (Дания)
О.Б. Черняховский (Москва)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва,
Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
E-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>

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

“Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii” is published 6 times a year
Founded in 1956

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

Перепечатка материалов журнала невозможна без письменного разрешения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации в материалах на правах рекламы.

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 3000 экз. Заказ № 152
Отпечатано в типографии
ООО «Пресс-Арт»
117587 г. Москва, Варшавское шоссе
д. 125Ж, стр. 3

ЮБИЛЕИ

Балева Л.С. (к 75-летию со дня рождения)

Кафедре педиатрии с инфекционными болезнями
Российского национального исследовательского ме-
дицинского университета им. Н.И. Пирогова — 25 лет

ПЕРЕДОВАЯ

Белюсова Е.Д., Зиненко Д.Ю., Крапивкин А.И.
Актуальные проблемы детской неврологии

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Лев Н.С., Розинова Н.Н., Шмелев Е.И.
Интерстициальные болезни легких у детей

Брегель Л.В., Белозеров Ю.М., Новиков П.В.,
Школьников М.А.
Генетика легочной гипертензии

Харламов Д.А., Баранич Т.И., Грознова О.С.
Митохондриальные нарушения при прогрессирующих
мышечных дистрофиях

Богданова С.В., Ильенко Л.И., Сидоров И.И.,
Тарасова О.В., Денисова С.Н.
Профилактика и прогнозирование пищевой аллергии
у детей в антенатальном и постнатальном периодах

ДИСКУССИЯ

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С.
Принципы организации помощи недоношенным де-
тям в постнеонатальном периоде

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Рахманова И.В., Дьяконова И.Н., Сичинава Л.Г.,
Лебедева С.Ю.
Сравнительный анализ слуховой функции детей, ро-
жденных от одноплодной и многоплодной беременно-
сти

Зубков В.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И.,
Припутневич Т.В., Анкирская А.С., Тютюнник В.Л.
Микробиологический мониторинг в системе инфекци-
онного контроля неонатальных стационаров

Котлова В.Б., Кокорева С.П., Макарова А.В.
Клинико-лабораторные особенности и факторы риска
перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекции

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Балева Л.С., Каган Ю.М., Данильчева Л.И., Блат С.Ф.
Синдром Йохансона—Близзарда

КАРДИОЛОГИЯ

Грознова О.С., Харламов Д.А., Артемьева С.Б.
Руденская Г.Е., Адян Т.А., Рыжкова О.П.
Сердечно-сосудистые нарушения у больных X-сце-
пленной прогрессирующей мышечной дистрофией
Эмери—Дрейфуса

ANNIVERSARIES

4 Baleva L.S. (on the occasion of the 75th anniversary of her
birth)

6 The Department of Pediatrics and Communicable Diseases,
N.I. Pirogov Russian National Research Medical Univer-
sity, is 25 years old

EDITORIAL

8 Belousova E.D., Zinenko D.Yu., Krapivkin A.I.
Topical issues of pediatric neurology

REVIEWS OF LITERATURE

15 Lev N.S., Rozinova N.N., Shmelev E.I.
Interstitial lung diseases in children

22 Bregel L.V., Belozеров Yu.M., Novikov P.V.,
Shkolnikova M.A.
The genetics of pulmonary hypertension

28 Kharlamov D.A., Baranich T.I., Groznova O.S.
Mitochondrial disorders in progressive muscular dystrophies

34 Bogdanova S.V., Ilyenko L.I., Sidorov I.I., Tarasova O.V.,
Denisova S.N.
Prevention and prediction of food allergy in children in the
antenatal and postnatal periods

DISCUSSION

40 Sakharova E.S., Keshishyan E.S.
Principles in the organization of care to premature infants in
the postneonatal period

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

46 Rakhmanova I.V., Dyakonova I.N., Sichinava L.G.,
Lebedeva S.Yu.
Comparative analysis of auditory function in children born
from singleton or multiple pregnancies

51 Zubkov V.V., Lyubasovskaya L.A., Ryumina I.I.,
Priputnevich T.V., Ankirskaya A.S., Tyutyunnik V.L.
Microbiological monitoring of the infectious control system
of neonatal hospitals

57 Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Makarova A.V.
Clinical and laboratory features and risk factors of perinatal
Epstein—Barr virus infection

HEREDITARY DISEASES

62 Baleva L.S., Kagan Yu.M., Danilycheva L.I., Bluth S.F.
Johanson—Blizzard syndrome

CARDIOLOGY

66 Groznova O.S., Kharlamov D.A., Artemyeva S.B.,
Rudenskaya G.E., Adyan T.A., Ryzhkova O.P.
Cardiovascular disorders in patients with X-linked Emery—
Dreifuss progressive muscular dystrophy

Садыкова Д.И., Фирсова Н.Н., Лобанихин А.А.,
Калиничева А.Е.
Быстро прогрессирующая идиопатическая легочная ар-
териальная гипертензия у ребенка

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Варламов Е.Е.,
Ружницкая Е.А., Сухоруков В.С., Пампура А.Н.
Современная оценка цитокинового статуса детей при
атопическом дерматите

Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Пампура А.Н.
Добровольное согласие родителей на участие в науч-
ном исследовании: смещение выборки относительно
популяции?

ХИРУРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Долотова Д.Д., Шурова Л.В., Кобринский Б.А.,
Будкевич Л.И.
Использование вычислительных методов и экспертно-
го подхода для определения типа послеожоговых руб-
цов кожи

Саввина В.А., Варфоломеев А.Р., Николаев В.Н.,
Тарасов А.Ю.
Изменение лечебной тактики при перфорациях желу-
дочно-кишечного тракта у новорожденных

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Артамонов Р.Г., Тертычный А.С., Глазунова Л.В.,
Кирнус Н.И., Бусова Е.С., Поляков М.В.
Язвенный колит или болезнь Крона?

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Яцышина Е.Е.
Роль прикорма в психомоторном развитии ребенка

ИНФОРМАЦИЯ

Об эффективности всероссийских научно-практических
мероприятий, проведенных в 2013 г. ФГБУ «МНИИ пе-
диатрии и детской хирургии» Минздрава России (по
итогах XII Российского конгресса «Инновационные
технологии в педиатрии и детской хирургии»)

Итоги XVII форума «Национальные дни лабораторной
медицины России-2013»

71 Sadykova D.I., Firsova N.N., Lobanikhin A.A.,
Kalinicheva A.E.
Rapidly progressive idiopathic pulmonary hypertension
in a child

ALLERGOLOGY

76 Vinogradova T.V., Chuslyayeva A.A., Varlamov E.E.,
Ruzhitskaya E.A., Sukhorukov V.S., Pampura A.N.
Current evaluation of the cytokine status of children with
atopic dermatitis

82 Treneva M.S., Munblit D.B., Pampura A.N.
Parents' voluntary consent to participate in research: biased
sampling in relation to the population?

SURGICAL DISEASES

88 Dolotova D.D., Shurova L.V., Kobrinisky B.A.,
Budkevich L.I.
Application of computational and expert approaches to de-
termining the type of postburn skin scars

93 Savvina V.A., Varfolomeyev A.R., Nikolayev V.N.,
Tarasov A.Yu.
Change in treatment policy for neonatal gastrointestinal
perforations

CASE REPORT

98 Artamonov R.G., Tertychnyi A.S., Glazunova L.V.,
Kirnus N.I., Busova E.S., Polyakov M.V.
Ulcerative colitis or Crohn's disease?

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

103 Yatsyshina E.E.
The role of complementary foods in the psychomotor devel-
opment of a baby

INFORMATION

106 On the efficiency of All-Russian research-and-practical mea-
sures implemented at the Moscow Research Institute of Pe-
diatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of Russia,
in 2013 (according to the results of the 12th Russian Congress
on Innovation Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery

109 Results of the 17th Forum on National Days of Laboratory
Medicine of Russia-2013

Лариса Степановна Балева (к 75-летию со дня рождения)

31 декабря 2013 г. отметила юбилей профессор, руководитель Детского научно-практического центра противорадиационной защиты Л.С. Балева.

Лариса Степановна с институтской скамьи в 1964 г. пришла работать в Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии и вот уже 50 лет трудится, имея в трудовой книжке запись о единственном месте работы.

Научной работой Л.С. Балева начала интересоваться еще в студенческих кружках и после окончания института была зачислена в клиническую ординатуру, а затем продолжила научную деятельность в должности младшего научного сотрудника, пройдя путь до профессора и руководителя Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Центр был создан ею в 1990 г., и она бессменно является его руководителем.

Первые научные исследования Л.С. Балевой были посвящены изучению клинко-иммунологических особенностей течения пневмонии у детей с тимомегалией. Дальнейшие исследования Ларисы Степановны касались одной из актуальнейших социально-медицинских проблем — младенческой смертности, чему была посвящена докторская диссертация. В настоящее время Лариса Степановна — ведущий специалист и эксперт в стране по этому государственно важному вопросу.

На сегодняшний день научный стаж профессора Л.С. Балевой составляет 47 лет. За это время было опубликовано более 250 научных работ, статей и монографий. Ларисой Степановной создана большая научная школа: под её руководством защищены 20 кандидатских и 12 докторских диссертаций.

Лариса Степановна — одна из тех, кто определяет и определяет основные научные направления педиатрической науки и практики в России. Всегда находилась на переднем плане оказания медицинской помощи детям в нашей стране. И основными научными направлениями были «болевы́е точки»: младенческая смертность и состояние здоровья детей, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г.

В результате исследования установлены основные патогенетические механизмы действия малых доз ионизирующего излучения на развивающийся организм ребенка, с оценкой значимости радиационного мутагенеза и геномной нестабильности, изучена специфика ответных реакций у детей и внуков облученных родителей, особенности формирования радиационно-индуцированной патологии, разработаны профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия, направленные на коррекцию заболеваний и патологических состояний у детей. Профессором Л.С. Балевой и под ее руководством разработаны и внедрены: мо-



дель специализированной целевой диспансеризации детского населения, принципы демографо-эпидемиологического мониторинга с применением новых компьютерных технологий в педиатрии.

Лариса Степановна с 1986 г. неоднократно выезжала в регионы, загрязненные радионуклидами, для проведения диспансеризации детей, для встреч с населением, имеет статус «Ликвидатор аварии на ЧАЭС». В настоящее время, после аварии на АЭС Фукусима-1 в Японии, по признанию японских коллег, ее опыт является неоценимой помощью по минимизации последствий катастрофы для детского населения.

Результаты исследований представлены в научных докладах на международных и всероссийских съездах, конгрессах, симпозиумах и конференциях. В практику здравоохранения внедрены методические рекомендации, усовершенствованные медицинские технологии, пособия для врачей. Все публикации отличаются четкостью и глубиной авторской позиции, новизной информации и важной практической значимостью.

Лариса Степановна Балева занимается педагогической деятельностью, читает лекции, проводит семинарские занятия, уделяет большое внимание подготовке педиатрических кадров в России.

Лариса Степановна принимает активное участие в подготовке материалов для разработки законов,

приказов и других нормативных документов Министерства здравоохранения Российской Федерации. В течение 17 лет Л. С. Балева руководила педиатрическим здравоохранением страны, являясь главным педиатром России.

Л. С. Балева является членом редколлегий ряда научных журналов, в том числе «Российский вестник перинатологии и педиатрии», членом ученого совета Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, диссертационного совета, членом Межведомственного экспертного совета по установлению причинно-следственных связей заболеваний, инвалидности и смерти с воздействием радиационного фактора.

Лариса Степановна успешно сочетает высокий профессионализм, талант организатора, ученого и врача, что заслуженно вызывает глубокое уважение. За заслуги перед отечественным здравоохранением Л. С. Балева награждена правительственными наградами: орденом Дружбы народов и почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации», а также медалями и почетными знаками.

Коллектив института и редколлегия журнала от всей души желают Ларисе Степановне крепкого здоровья, благополучия, счастья, творческого задора и долголетия, новых дерзаний и побед!

Кафедра педиатрии с инфекционными болезнями Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова — 25 лет

Кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей (ФУВ) Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова была организована согласно приказам Минздрава РФ и РНИМУ летом 1988 г. на базе Измайловской детской клинической больницы. Особенности кафедры являются то, что наряду с педиатрическими вопросами слушателям в равной мере освещаются инфекционные болезни у детей, что исключает необходимость прохождения дополнительного усовершенствования по детским инфекциям. Несмотря на огромную востребованность, кафедра с таким подчеркнuto смешанным профилем остается единственной на территории страны. Естественно это потребовало огромных усилий от коллектива кафедры по созданию уникальных учебных программ и постоянному усовершенствованию учебного процесса, чтобы соответствовать самым высоким требованиям педиатрической и инфекционной практики.

Неизменный заведующий кафедрой все эти 25 лет — д-р мед. наук, проф. А.М. Запруднов — один из основоположников детской гастроэнтерологии. Он инициатор открытия первого в России детского гастроэнтерологического отделения на базе Измайловской детской клинической больницы и специализированного детского гастроэнтерологического центра. Выпускник кафедры пропедевтики детских болезней 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, он всегда в процессе преподавания большое внимание уделяет вопросам ранней диагностики и профилактики различных заболеваний у детей.

Возможность выполнения обширной программы обеспечивается тщательным подбором кадров. Коллектив кафедры представляет собой удачное сочетание педиатров широкого профиля, какими являются, в частности, д-р мед. наук, проф. А.М. Запруднов, д-р мед. наук, проф. К.И. Григорьев, д-р мед. наук, проф. Л.А. Харитонов (с 2013 года — заведующая кафедрой), канд. мед. наук, доц. кафедры Л.В. Богомаз, ассистенты — канд. мед. наук Т.М. Юдина, канд. мед. наук Т.В. Кучеря и специалисты по инфекционным заболеваниям: канд. мед. наук С.Н. Борзакова, канд. мед. наук А.А. Плоскирева, канд. мед. наук Т.А. Руженцова. Ранее на кафедре работали такие известные инфекционисты, как проф. М.О. Гаспарян, проф. Л.Н. Мазанкова, доц. В.П. Бойцов, доц. Т.А. Румянцева, а также педиатры — доц. С.И. Сальникова, канд. мед. наук Л.И. Воеводина, канд. мед. наук О.Н. Царькова. В качестве совместителей на кафедре длительное время трудились проф. А.А. Яковлева, канд. мед. наук М.Я. Рабинович, доц. Л.Н. Ильях и др.

На кафедре проводится серия научно-исследовательских работ, завершившихся защитой сотрудниками кафедры трех докторских диссертаций по самым разнообразным направлениям медицины. Одна из актуальных тем посвящена вопросам адаптации, метеопатологии и реабилитации — докторская диссертация К.И. Григорьева («Медицинская реабилитация детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения», 1990); вопросам дифференциальной диагностики кишечных инфекций посвящена докторская Л.Н. Мазанковой («Клинико-патогенетическое значение изменений кишечника при острых кишечных инфекциях у детей», 1994). Приоритетным направлением в педиатрии является выполненная впервые в стране педиатрическая докторская диссертация по желчнокаменной болезни у детей Л.А. Харитоновой (1998).

За прошедшие годы сотрудниками кафедры опубликовано более 800 работ, из них 39 книг и монографий, включая «Справочник по детской гастроэнтерологии» (1995), «Педиатрия: справочник практического врача» (2008, 2012), монографии «Энтероколит у детей» (1994), «Желудочно-кишечные кровотечения» (1998), «Фармакотерапия в детской гастроэнтерологии» (1998), «Хламидиоз у детей» (2000), «Гельминтозы у детей» (2001), «Особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте» (2004), «Билиарная патология у детей» (2008), «Болезни кишечника у детей» (2009), «Метеопрофилактика в педиатрии» (2010), «Лечение и рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей» (2010) и др.

Большое внимание сотрудники кафедры уделяли написанию учебников по педиатрии для учащихся различных учебных заведений. Вначале в издательстве «Медицина», а с 2004 г. в издательстве «ГЭОТАР-Медиа» вышли два издания учебника «Детские болезни» для медицинских училищ, учебник для медицинских училищ и колледжей «Педиатрия с детскими инфекциями», два издания учебника «Детские болезни» в 2 томах для студентов педиатрических факультетов; четыре издания учебника «Общий уход за детьми» для студентов медицинских вузов. Выпущен ряд учебно-методических пособий: «Организация работы детской поликлиники» (1990), «Методические разработки к семинарским занятиям по педиатрии» (1993), «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей» (2007), «Хроническая диарея у детей» в 2 частях (2009), «Функциональные расстройства кишечника и хронические запоры у детей» (2009), «Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей» (2010), «Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста» (2012) и др.

В 2013 г. учебник «Детские болезни» был отмечен 1-й премией РНИМУ им. Н.И. Пирогова как лучшее

учебно-методическое пособие. Профессора А. М. Запруднов и К. И. Григорьев являются лауреатами премии Москвы за достижения в области медицины. Преподаватели кафедры четырежды становилась лауреатами Российского государственного медицинского университета (РГМУ) за лучшую научно-исследовательскую работу. Под руководством заведующего и профессоров кафедры защищено 25 кандидатских и 9 докторских диссертаций.

Подготовленные на кафедре профессиональные кадры в настоящее время являются сотрудниками других подразделений. Так, Л. Н. Мазанкова с 2002 г. по настоящее время заведует кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, В. П. Бойцов является доцентом кафедры детских инфекций РНИМУ им. Н. И. Пирогова, О. Д. Копылева — доцентом кафедры поликлинической педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Клинические ординаторы и интерны, защитившие на кафедре кандидатские диссертации, занимают ключевые должности в различных регионах страны: А. И. Бадмаев — главный врач Заиграевской районной больницы Республики Бурятия; Ю. С. Шогенова — начальник отдела организации медицинской помощи детскому населению Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской республики, А. М. Егоренков — зав. филиалом № 2 Детской клинической больницы им. Сперанского, А. И. Брагин — главный врач Детской городской поликлиники № 122 Москвы.

Сотрудники кафедры сочетают лечебную и научно-исследовательскую работу с активной общественной деятельностью. Проф. А. М. Запруднов — член специализированных советов по педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, член президиума Московского общества детских врачей, председатель методической комиссии ФУВ, член редколлегии многих педиатрических и гастроэнтерологических журналов. Анатолий Михайлович более 20 лет был главным детским гастроэнтерологом и в течение 5 лет (1994—1998) главным педиатром Комитета здравоохранения Москвы, за большой вклад в развитие отечественной педиатрии отмечен премией им. А. А. Киселя (2011). Проф. К. И. Григорьев с 2003 г. и по настоящее время — главный редактор журнал «Медицинская сестра», член редколлегии журнала «Врач», награжден национальной премией «ЭкоМир-2006», знаком отличия «Золотой фонд прессы» (2007, 2009). Проф. Л. А. Харитоновна — секретарь методической комиссии ФУВ, член редколлегии журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология».

Сотрудники кафедры активно работают над выполнением национальных проектов «Здоровье», «Формирование здорового образа жизни». Результаты научных исследований неоднократно представлялись на международных, всероссийских съездах, конгрессах, конференциях и симпозиумах. Приветствуется популяризация научных знаний для населения. Выпущены книги

для родителей «Будь здоров, Малыш!» (2003), «Родителям о питании здорового и больного ребенка» (2004) и др. Помимо этого сотрудники кафедры являются постоянными авторами и научными консультантами популярных журналов «Счастливые родители», «Мама и малыш» и др.

За 25 лет работы на кафедре прошли обучение более 6 тысяч врачей, организовано более 250 учебных циклов. Практикуются как очные, так и очно-заочные, дистанционные и выездные учебные циклы. Обширна география выездных циклов: Сочи, Тольятти, Улан-Удэ, Уфа, Ижевск, Калуга, Липецк, Тамбов, Тула, Новомосковск, Одинцово, Балашиха и т.д. Сотрудники кафедры находятся в постоянном рабочем контакте с кафедрами госпитальной педиатрии с курсом гомеопатии, клинической фармакологии, туберкулеза, неонатологии и др., что позволяет расширить демонстрации клинических баз и новых технологий для слушателей ФУВ.

Учебные программы постоянно обновляются, утверждены в Минздраве РФ и РГМУ/РНИМУ более 20 учебных программ. На кафедре проводятся сертификационные циклы общего усовершенствования для врачей-педиатров, циклы профессиональной переподготовки по педиатрии и гастроэнтерологии, а также циклы тематического усовершенствования по актуальным вопросам педиатрии. Обучение специалистов строится с учетом новых концепций и технологий оказания амбулаторно-поликлинической помощи детям. Ежегодно на кафедре обучаются более 200 врачей-педиатров, клинические ординаторы, интерны, аспиранты.

Научная работа ведется также по актуальным проблемам диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения у детей, в том числе билиарного тракта, вопросам рациональной фармакотерапии, восстановительного лечения. В первые годы работы кафедры с периодичностью раз в 2 года выпускались сборники научных трудов: «Современные достижения детской гастроэнтерологии» (вышло 3 сборника). Сейчас ежегодно публикуется до 15–20 работ в центральной медицинской печати, сотрудники кафедры принимают участие в создании различных руководств и справочников, разработано большое количество оригинальных методик по диагностике, профилактике и лечению органических и функциональных заболеваний, прежде всего органов пищеварения у детей.

Непрерывное профессиональное образование, осуществляющееся на кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФУВ, является важным фактором поддержания высокого уровня профессиональной компетенции работников системы здравоохранения.

Сотрудники кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова

Актуальные проблемы детской неврологии

Е.Д. Белоусова, Д.Ю. Зиненко, А.И. Крапивкин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии*, Москва

Topical issues of pediatric neurology

E.D. Belousova, D.Yu. Zinenko, A.I. Krapivkin

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены результаты современных исследований в области генетики эпилепсии; данные о нейромодуляции как одном из перспективных методов коррекции патологических нарушений в неврологии; результаты новых терапевтических подходов с использованием энерготропной терапии в коррекции проявления раннего детского аутизма, нарушений познавательных функций и поведения у детей.

Ключевые слова: дети, генетика, эпилепсия, нейромодуляция, нарушения познавательных функций и поведения, энерготропная терапия.

The paper gives the results of current studies in the genetics of epilepsy; data on neuromodulation as one of the promising methods for correcting neurological abnormalities; the results of new therapeutic approaches using energy therapy in the correction of manifestations of early infantile autism, impaired cognitive function and behavior problems in children.

Key words: children, genetics, epilepsy, neuromodulation, impaired cognitive function and behavior problems, energy therapy.

Детская неврология занимает важное место в системе клинических дисциплин и основывается на достижениях современной нейрофизиологии, нейроморфологии, нейрогенетики, психологии и других наук. Основными задачами на современном этапе является поиск новых методов диагностики и лечения, позволяющих оптимизировать тактику наблюдения и реабилитации пациентов, страдающих такими тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями, как детский церебральный паралич, различные формы эпилепсии, нарушения нервно-психического развития и др.

В педиатрической эпилептологии достигнут значительный прогресс в изучении генетики отдельных эпилептических синдромов. Уточнение генов, которые определяют или увеличивают риск развития эпилепсии, имеет огромное значение как для практической, так и для научной деятельности. С практической точки зрения позитивный результат (обнаружение мутации, ведущей к развитию эпилепсии) позволяет прекратить

дальнейшие дорогостоящие диагностические процедуры, иногда дает возможность более точно прогнозировать течение заболевания и оптимизировать терапию, помогает с прогнозом дальнейшего деторождения. С научной точки зрения исследование последствий уже известных мутаций (и их влияния на развитие мозга ребенка) позволяет понять основные процессы эпилептогенеза. Возможно, что эта информация послужит для разработки новых способов лечения — так называемой «таргетной» терапии эпилепсии. При эпилепсии существуют разные типы наследования: моногенное, или менделевское наследование; мультифакторное наследование; митохондриальный тип наследования (материнский, или цитоплазматический); импринтинг; передача потомству хромосомных аномалий. Существенный прорыв достигнут в изучении моногенных эпилепсий. В ближайшее время в связи с улучшением лабораторной базы крупных учреждений, занимающихся диагностикой и лечением эпилепсии, в России ожидается увеличение числа генетических исследований в этой области. Поэтому важно понимать, каков алгоритм генетического тестирования при эпилепсии. На наш взгляд, он предусматривает несколько клинических ситуаций.

По полученным клиническим и лабораторным данным мы можем предположить наличие определенной моногенно наследуемой эпилепсии у ребенка. На сегодняшний день описано достаточно много моногенных эпилепсий (в таблице приведена только часть из них); иногда, при одном эпилептическом синдроме установлены мутации разных генов.

* ФГБУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии с 1 января 2014 г. переименован в Обособленное структурное подразделение ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Пирогова" Минздрава России, "Научно-исследовательский клинический институт"

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:8–14

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., зам. директора института Зиненко Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. отделением нейрохирургии того же учреждения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица. Гены, мутации которых идентифицированы при идиопатических эпилептических синдромах (Ottman R. и соавт., 2010 в модификации) [1, 2]

Синдром	Локус	Ген	Продукт гена
Синдромы с началом в первый год жизни			
Доброкачественные семейные неонатальные судороги	20q13.3. 8q24	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	Kv7.2 (калиевый канал) Kv7.3 (калиевый канал)
Доброкачественные семейные неонатально-инфантильные судороги	2q23–q24.3	<i>SCN2A</i>	Nav1.2 (натриевый канал)
Отахара синдром	9q34.1 Xp22.13	<i>STXBP1</i> <i>ARX</i>	Синтаксинсвязывающий белок 1 Aristaless-related homeobox protein
Спазмы с ранним началом	Xp22	<i>STK9/</i> <i>CDKL5</i>	Циклинзависимый киназоподобный белок 5
X-сцепленные инфантильные спазмы	Xp22.13	<i>ARX</i>	Aristaless-related homeobox protein
Синдромы с частыми фебрильными судорогами			
Синдром Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества)	2q24–31	<i>SCN1A</i>	Nav1.1 (натриевый канал)
Генетическая (генерализованная) эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+)	2q24	<i>SCN1A</i>	Nav1.1 (натриевый канал)
	19q13.1	<i>SCN1B</i>	β_1 -Субъединица (натриевый канал)
	5q34 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/getmap.cgi?l604233	<i>GABRG2</i>	γ_2 -Субъединица (ГАМК-А рецептор)
Детская абсансная эпилепсия с фебрильными судорогами	5q34	<i>GABRG2</i>	γ_2 -Субъединица (ГАМК-А рецептор)
Эпилепсия и умственная отсталость, ограниченная лицами женского пола	Xq22	<i>PCDH19</i>	Протокадхерин
Идиопатические генерализованные эпилепсии			
Абсансная эпилепсия с ранним началом	1p35–p31.1	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (транспортер глюкозы тип 1)
Юношеская миоклоническая эпилепсия	5q34–q35	<i>GABRA1</i>	α_1 -Субъединица (ГАМК-А рецептор)
	6p12–p11	<i>EFHC1</i>	EF hand motif protein
Фокальные эпилепсии			
Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия	20q13.2–q13.3 1q21 8p21	<i>CHRNA4</i> <i>CHRNA2</i> <i>CHRNA2</i>	α_4 -Субъединица (nACh рецептор)
Аутосомно-доминантная парциальная эпилепсия со слуховыми симптомами	10q24	<i>LG11</i>	Белок с частыми повторами лейцина
Эпилепсии, ассоциированные с другими пароксизмальными нарушениями			
Генерализованная эпилепсия с пароксизмальной дискинезией	10q22	<i>RCNMA1</i>	Kca1.1 (калиевый канал)
Эпилепсия с пароксизмальной дискинезией, провоцируемой физической нагрузкой	1p35–p31.3	<i>SLC2A1</i>	GLUT1 (транспортер глюкозы тип 1)
Абсансная эпилепсия и эпизодическая атаксия	19p13	<i>CACNA1A</i>	Ca2.1 (кальциевый канал)
Фокальная эпилепсия и эпизодическая атаксия	12p13	<i>KCNA1</i>	K1.1 (калиевый канал)
Семейная гемиплегическая мигрень и эпилепсия	1q21–23	<i>ATPIA2</i>	Натриево-калиевая АТФаза

Когда мы четко представляем, с какой именно генетически детерминированной эпилепсией мы столкнулись, можно подтвердить ее наличие поиском наиболее частых, характерных для нее мутаций. Представляет интерес определение мутаций при всех перечисленных в таблице эпилепсиях. Но с практической точки зрения наиболее важна генетическая диагностика синдрома Драве. Синдром Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенцев) может служить примером успешного применения генетических методов для понимания этиологии и патогенеза заболевания. Моногенная природа синдрома Драве была доказана относительно недавно выявлением наиболее частой мутации гена α_1 -субъединицы натриевых каналов — *SCN1A* [3]. Важно отметить, что у тех 10% пациентов, у которых не выявлены частые мутации гена *SCN1A*, характерные для синдрома Драве, обнаруживаются вариации числа копий хромосомных сегментов, включающие делецию или дупликацию экзона, нескольких экзонов и целого гена [3].

Генетическая диагностика привела к уточнению фенотипа заболевания. Японские исследователи наблюдали группу пациентов с «пограничным» синдромом Драве. У пациентов не было миоклоний, генерализованных спайк-волновых разрядов на ЭЭГ, у части больных отсутствовала задержка развития. В 70% случаев были обнаружены характерные мутации [3]. Генетическое подтверждение диагноза не только завершает диагностический поиск, но и позволяет оптимизировать терапию, так как известна эффективность отдельных антиэпилептических препаратов при этом синдроме. К тому же мы можем прогнозировать течение заболевания. В 95% случаев мутации гена *SCN1A* возникают *de novo*, что облегчает прогноз деторождения. Изучение фенотипов, связанных с мутациями гена натриевых каналов, привело к описанию «симптоматической инфантильной мультифокальной эпилепсии» (у 3 из 5 пациентов нашли мутации гена *SCN1A*, характерные для синдрома Драве). У пациентов отмечаются разные типы фокальных приступов, мультифокальные разряды на ЭЭГ и нормальная МРТ-картина головного мозга [3].

Не так значимо с практической точки зрения генетическое тестирование при синдроме генерализованной эпилепсии/фебрильные судороги плюс [1]. Кроме мутаций того же гена *SCN1A*, идентифицированы мутации генов *SCN1B*, *GABRG2*. Спектр фенотипов широк — от простых фебрильных приступов и фебрильных приступов плюс на «мягком» конце спектра до миоклонически-астатической эпилепсии и синдрома Драве на «тяжелом» конце спектра. Также, как при синдроме Драве, в 10% случаев и более отмечаются фокальные приступы — поэтому рекомендуется изменить название синдрома на «генетическую эпилепсию с фебрильными судорогами плюс». Определено, что фенотип не зависит от характера мута-

ций. Несмотря на то что эта эпилепсия была описана в больших семьях с доминантным типом наследования с низкой пенетрантностью, большинство случаев могут быть спорадическими. Скорее всего, имеет место сложное моногенное наследование, при котором разнообразие фенотипов определяют не только доминантные гены, но и другие (пока не известные) факторы [3]. Мутации обнаруживаются достаточно редко — в 1–5% всех случаев. Т.е. с практической точки зрения генетическое тестирование при этом синдроме пока не является необходимым, и риск рождения ребенка с данным синдромом в целом невелик.

Далеко не всегда мы понимаем, с какой именно формой генетически детерминированной эпилепсии имеем дело, и тогда необходимо исключать сразу несколько эпилепсий со схожим фенотипом. Особенно актуален поиск генетической этиологии в ситуации, когда у ребенка имеет место эпилептическая энцефалопатия, т.е. та эпилепсия, при которой приступы и/или эпилептиформная активность вызывают регресс развития ребенка. К генетически детерминированным эпилептическим энцефалопатиям можно отнести такое катастрофическое эпилептическое заболевание, как синдром Отахара (35% случаев которого вызваны мутацией гена *SNXBP1*), инфантильные спазмы с ранним началом (мутации *STK9/CDKL5* выявляются у 10–17% пациентов), X-сцепленные инфантильные спазмы (мутации гена *ARX* — у 5% пациентов) и многие другие. Все эти синдромы протекают тяжело и нечувствительны к антиэпилептической терапии; они достаточно схожи между собой клинически и электроэнцефалографически. Поэтому в мире сейчас используют специальные диагностические панели для определения наиболее частых мутаций, вызывающих эти заболевания. Так, панель, которая используется для диагностики генетических эпилептических энцефалопатий, используемая в центральной эпилептологической клинике в Дании (г. Дианалунд), содержит не только маркеры на мутации генов *STK9*, *CDKL5*, *SNXBP1*, *ARX*, но и многие другие, включая мутации, характерные для развития туберозного склероза и цериоидного липофусциноза. Некоторые панели содержат до 30 маркеров мутаций, свойственных эпилептическим энцефалопатиям у детей первых двух лет жизни, и чуть меньшее количество маркеров для других возрастных групп [4]. Подтверждение характерной мутации объясняет резистентность эпилепсии, позволяет избежать бесполезных диагностических тестов. Обычно эти мутации возникают *de novo*, что важно для медико-генетического прогноза.

Генетические исследования позволяют по-новому взглянуть на еще один катастрофический эпилептический синдром — эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Известно, что этот синдром является частично обратимой возрастзависимой эпилептической энцефало-

патией, для которой характерна триада симптомов: продолженная спайк-волновая активность во сне (син. электрический эпилептический статус в фазу медленного сна), судороги и нейропсихологические нарушения. Примерно в $1/3$ всех случаев мы не можем установить этиологию этого тяжелого заболевания, кроме того, даже при установленной этиологии неясно, почему у детей в определенном возрасте начинается активация эпилептиформной активности и развивается электрический эпилептический статус сна. Чрезвычайно примечателен тот факт, что у 17,6% детей с этим синдромом обнаружена мутация гена *GRIN2A*, кодирующего α -субъединицу NMDA-рецепторов [5]. Мутация того же гена была обнаружена у 9% детей с синдромом Ландау—Клеффнера, при этом она отсутствовала при других энцефалопатиях [6]. Возможно, что это один из генов, мутации которого обуславливают высокую эпилептогенность мозга ребенка при данных синдромах, вызывая частые приступы и регресс психоречевого развития. Маркеры мутации *GRIN2A* включены в большинство диагностических панелей по эпилепсии. Мы надеемся на то, что в ближайшие годы получим возможность использовать подобные чипы и в Российской Федерации.

В 8% всех эпилептических энцефалопатий (там, где не находят моногенных мутаций) определяются вариации числа копий хромосомных сегментов [7]. Вариации числа копий — это вид генетического полиморфизма, к которому относят различия индивидуальных геномов по числу хромосомных сегментов размером от 1 тыс. до нескольких миллионов пар оснований. Они возникают в результате несбалансированных хромосомных перестроек (делетий и дупликаций). Указанные вариации иногда выявляются при кариотипировании, но подавляющее большинство обнаруживается при сравнительной геномной гибридизации и полногеномном секвенировании [8]. Результатом вариации числа копий может быть как снижение, так и повышение числа копий гена и, следовательно, изменение экспрессии продукта гена — белка. Применение этих методов позволяет уточнить генетическую природу многих эпилепсий, в том числе эпилептических энцефалопатий. Так, в исследовании С. Lund и соавт. (2013) [9] у 38% пациентов с синдромом Леннокса—Гасто были выявлены редкие вариации числа копий, которые, видимо, имели влияние на фенотип, а у 19% больных вариации числа копий без сомнения являлись причиной болезни; у 3 пациентов были выявлены известные хромосомные синдромы (22q13.3; 2q23.1; *MECP2*). Сравнительная геномная гибридизация доступна в России, осуществляется в нашем институте в Лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний (под руководством д-ра мед. наук, проф. С.Г. Ворсановой). В мире ведется поиск вариаций числа копий при самых разных неврологических и психиатрических заболеваниях, включая эпилепсию; их учет и сопостав-

ление клинических и генетических данных в итоге позволит описать новые классы болезней [10].

Если все вышеперечисленные методы не приводят к подтверждению генетической природы заболевания, то выходом является полногеномное секвенирование. В США и Европе разработаны и выполняются проекты по полногеномному секвенированию при резистентных эпилепсиях. Конечно, это дорогое исследование, преследующее в основном научные цели. Кроме того, в его результате у одного пациента определяется большое количество разных мутаций (как правило, сотни) и трудно вычленить мутации, вызывающие эпилепсию. Для этого полученные мутации сравнивают с имеющимся банком данных. Если схожих мутаций не находят, то приходится проводить полногеномное секвенирование у здоровых родителей пациента и сравнивать генотипы ребенка и родителей в надежде выявить значимые мутации.

Выше обсуждалась диагностика моногенных эпилепсий и очевидно, что она представляет собой довольно сложный процесс. Но самая большая проблема в генетических исследованиях эпилепсии это уточнение генетики идиопатических (генетических) генерализованных эпилепсий. Их основные характеристики — высокая популяционная частота (более 1 на 1000 населения); встречаемость заболевания среди родственников выше, чем в общей популяции; отсутствие соответствия менделевскому наследованию; зависимость риска заболевания от степени родства — подтверждают мультифакториальное наследование. Возможно, необходимо участие нескольких генов в их развитии наряду с факторами внешней среды (до сих пор не определено, какими именно). Число генов, определяющих подобные состояния, также неизвестно. Тем не менее увеличение вариаций числа копий генов и хромосомных сегментов у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями указывает на то, что определенные структурные изменения генома могут составлять значительный риск развития эпилепсии [1, 3].

В целом, сложные молекулярные исследования показывают, что большинство распространенных эпилепсий полигенны (за исключением отдельных моногенных состояний), и мы пока не имеем доказательств того, что какой-то ген определяет значительный или среднезначительный риск развития эпилепсии [1, 3]. Тем не менее идентификация генов, которые увеличивают риск заболевания, в будущем определит влияние мутаций на нейрофизиологию и развитие мозга и объяснит процессы, лежащие в основе предрасположенности к судорогам. С клинической точки зрения это приведет к уточнению диагноза у людей, которые страдают эпилепсией, или к предсказанию манифестации эпилепсии у людей с риском ее развития (например, при семейной отягощенности).

Одним из современных и перспективных методов коррекции патологических нарушений в неврологии

является нейромодуляция, представляющая собой терапевтическое изменение активности центральной, периферической или вегетативной нервной систем посредством электрических или фармакологических воздействий с использованием имплантируемых систем [11]. Рождением педиатрической нейромодуляции в России можно считать 2011 г., когда в перечень дорогостоящих видов медицинской помощи были включены квоты по нейрохирургии, позволяющие федеральным учреждениям покупать и имплантировать нейромодулирующие устройства. В этот же период были зарегистрированы препарат лиорезал (жидкая форма баклофена), устройство для интратекального введения лиорезала — баклофеновая помпа (ITB) для лечения спастического и дистонического синдромов и стимулятор блуждающего нерва (VNS) для лечения фармакорезистентных форм эпилепсии. Таким образом, в сочетании с ранее зарегистрированной системой стимуляции глубинных структур головного мозга (DBS) в нашей стране появилась возможность использовать весь спектр нейромодуляционных технологий, разрешенных для применения в педиатрической практике.

Значение данных событий трудно переоценить, так как по сведениям ВОЗ за 2012 г. (информационный бюллетень № 999) эпилепсия выявляется в 4–6 случаях на 1000 населения и только у 70% пациентов удается достичь положительного эффекта при консервативной терапии. Остальным больным помочь можно только хирургически, и детей, нуждающихся в оперативном лечении, у нас в стране около 20 000. Подобная же ситуация имеет место с лечением спастического и дистонического синдромов. Основной контингент больных — дети с детским церебральным параличом. Ежегодно в стране данный диагноз ставится более чем 6000 детей [12], из них, как минимум, $\frac{1}{3}$ имеет выраженные спастические изменения. Гипертонус мышц является основной причиной как страдания, так и ограничения двигательных возможностей детей. Эффективно купировать выраженные нарушения тонуса можно только хирургическим путем. Таким образом, в Российской Федерации сейчас счет детей, которых можно избавить от страданий и дать совершенно новые возможности для развития и социализации, идет не на сотни и даже не тысячи, а на десятки тысяч. Но в настоящее время в стране осуществляется не более 200 нейромодулирующих операций в год. Еще меньше выполняется резекционных и деструктивных операций при фармакорезистентной эпилепсии и детском церебральном параличе, хотя дорсальная ризотомия и резекционные операции проводятся уже более 50 лет. Такое малое количество резекционных и деструктивных операций объясняется несколькими причинами: функциональная хирургия всегда была уделом «взрослых» нейрохирургов, и проблемы в педиатрии решаются по «остаточному принципу»; операции у детей связаны с травматичностью,

сложностью, большой длительностью, поэтому высоким риском осложнений и (самое главное) необратимостью наносимой травмы головному или спинному мозгу.

Именно простотой, малой травматичностью и возможностью индивидуального подбора дозы препарата или электрического воздействия объясняется тот факт, что меньше чем за два года количество нейромодулирующих операций превзошло число резекционных оперативных вмешательств. Это, несмотря на то что технологии новые, а устройства дорогие.

Главное преимущество нейромодулирующих технологий перед таблетированными препаратами заключается в том, что при использовании баклофеновой помпы препарат поступает непосредственно к спинному мозгу, это позволяет добиться клинического эффекта при дозировке в 5000 раз меньшей, чем при пероральном применении. Также удается избежать нежелательных побочных эффектов (тошноты, рвоты, головокружения, апатии, депрессии и др.) и токсического воздействия препарата на организм. Справедливости ради, необходимо отметить, что нейромодуляция обладает примерно такой же эффективностью, как и открытые операции и, как любое хирургическое вмешательство, сопряжено с осложнениями, но последние менее грозны и легче купируются.

Несмотря на высокую стоимость нейромодулирующих устройств, их применение экономически целесообразно, так как позволяет уменьшить количество поступлений и сроки пребывания больных в стационаре, избежать или значительно снизить количество ортопедических вмешательств (число которых у больных с детским церебральным параличом достигает 10–12 в первые две декады жизни), снизить количество и выраженность осложнений после оперативных вмешательств. Именно поэтому использование баклофеновых помп является «золотым стандартом» в лечении спастического гипертонуса мышц.

Несомненно, что в арсенале функционального хирурга должны быть резекционные, деструктивные и нейромодулирующие методики, так как ни одна из них не гарантирует 100% успеха и у каждой есть свой пациент, но будущее, безусловно, за нейромодулирующими технологиями потому, что они малоинвазивны, высокоуправляемы и обратимы. Сами технологии стремительно развиваются, благодаря чему устройства уменьшаются в размере, увеличивается их срок жизни, появляются возможности их транскутанной подзарядки. Нейромодуляция давно шагнула за границы нейрохирургии, широко используется в кардиологии, ангиологии, гастроэнтерологии, урологии, проктологии, андрологии и других областях медицины. Уже появились работы, доказывающие, что сакральная стимуляция столь же эффективна у детей, как и у взрослых, а спинальную стимуляцию можно с успехом использовать у детей со спастической нижней параплегией. Все

сказанное говорит о том, что у нейромодуляции в России большое будущее, которое позволит радикально изменить качество жизни детей с фармакорезистентной эпилепсией и детским церебральным параличом.

Нарушения нервно-психического развития, которые в значительной степени обуславливают инвалидизацию детей, представляют актуальную проблему для педиатрии, имеющую не только медицинское, но и огромное медико-социальное значение. Распространенность тяжелых форм отставания в нервно-психическом развитии составляет в европейской популяции 1:1000, среднетяжелых и легких ее форм (включая школьную неуспеваемость) — от 2 до 10%. Применение новейших аналитических технологий, таких как хромато-масс-спектрометрия, газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография, молекулярно-генетические, цитогенетические методы и молекулярно-цитогенетические исследования, позволило идентифицировать множество новых болезней человека, скрывающихся под маской разного рода синдромов и симптомокомплексов, этиология которых оставалась неясной.

Прогресс педиатрической науки и практического здравоохранения на современном этапе в значительной степени зависит от внедрения методов молекулярной, биохимической и клинической генетики. Стало очевидным, что в происхождении умственной отсталости у детей значительная роль принадлежит наследственным факторам. При этом тяжелые формы умственной отсталости обусловлены, главным образом, хромосомными мутациями и врожденными пороками развития мозга. На долю генных мутаций приходится не более 20% причин тяжелой формы отставания ребенка в развитии, но их удельный вес значительно повышается при среднетяжелых и легких формах.

Нарушения психологического развития и поведения широко распространены и часто входят в симптомокомплексы различных, в том числе наследственных, заболеваний детского возраста. В то же время задачи дифференциальной диагностики и лечения детей с неврологическими заболеваниями, сопровождающимися нарушениями познавательных функций, разрешены далеко не полностью. В настоящее время не определены патогенетические механизмы большинства форм таких нарушений, имеет место недостаток применения соответствующих диагностических маркеров. Большое количество работ определяет актуальность усилий, направленных как на изучение дизэнергетических основ патоневрологических состояний и нарушений высшей нервной деятельности, так и на анализ психопатологических проявлений болезней, связанных с нарушениями клеточного энергообмена [12]. Внимания требуют новые клинические и лабораторные диагностические подходы и, самое главное, новые способы лечения нарушений психологического развития и поведения.

В последнее десятилетие в медицине активно раз-

вивается так называемое «метаболическое направление», формирующее представление о роли митохондриальных нарушений (тканевой гипоксии) в развитии и течении самых разнообразных патологических процессов [13]. В то же время нарастающее число научных работ и эмпирически выявляемая эффективность энерготропной терапии в отношении оптимизации функционирования нервной системы свидетельствуют о том, что большую роль в развитии вышеуказанных патогенетических механизмов играют расстройства энергообмена [14].

Анализ показателей обменных процессов у детей с дефицитом внимания и гиперактивностью, нарушениями темпов психического развития, проведенный на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, выявил признаки гипоксического синдрома, повышения активности перекисных процессов и анаэробного гликолиза, дисфункции фосфатно-кальциевого обмена и биоэнергетики. Результаты психологического тестирования в динамике у детей с нарушениями психологического развития и поведения свидетельствуют о позитивном влиянии энерготропной терапии на интеллектуальные показатели. В частности, после курса метаболической терапии была установлена общая тенденция улучшения показателей памяти и внимания, отмечалось улучшение показателей кратковременной памяти в сравнении с исходным обследованием.

Одним из наиболее сложных заболеваний, как в диагностике, так и терапевтической коррекции, является ранний детский аутизм. Результаты популяционного исследования выявили митохондриальные нарушения у 7,2% пациентов с аутизмом [15]. В то же время результаты другого контролируемого исследования, проведенного Американской медицинской ассоциацией, предполагают наличие митохондриальной дисфункции у 80% детей с ранним детским аутизмом [16]. Очевидно, такая разница в данных литературы может объясняться разными критериями выявления митохондриальных нарушений. Поэтому особого внимания требуют новые клинические и лабораторные диагностические подходы определения нарушений тканевого энергообмена при синдроме раннего детского аутизма.

При проведении цитохимического исследования у детей с клиническими проявлениями раннего детского аутизма (МНИИ педиатрии и детской хирургии) были выявлены гетерогенные признаки нарушений клеточного энергообмена. Полученные данные позволяют предположить патогенетическую роль расстройства энергообмена в развитии проявлений аутизма у детей. У 46,8% пациентов (с повышением активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах) они свидетельствуют о неспецифическом «напряжении» митохондриальных функций, что наиболее вероятно объясняется компенсаторными механизмами. Важно отметить, что эффективность энерготропной терапии у таких детей относительно невысока. У 31% пациентов

с пониженной активностью этого фермента очевидно имеет место энергодефицитное состояние. В то же время примерно у $1/3$ больных с аутизмом, более чувствительных к энерготропной терапии, характер лабораторных показателей (снижение активности сукцинатдегидрогеназы, выраженное снижение активности глицерофосфатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы, повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, изменение коэффициента лактат/пируват) свидетельствует о наличии более серьезной полисистемной митохондриальной дисфункции, возможно играющей значительную патогенетическую роль в развитии нарушений высшей нервной деятельности.

Комплексная энерготропная терапия раннего детского аутизма способствует улучшению клинической картины заболевания. У пациентов изменяется поведение в виде уменьшения выраженности стереотипных движений и гиперактивности, улучшаются познавательные функции, концентрация внимания, увеличивается объем активной речи, что в целом способствует повышению качества жизни данных пациентов и их семей.

Таким образом, достижения современной лабораторной диагностики позволяют идентифицировать гены, которые увеличивают риск развития эпилепсии и других неврологических заболеваний, а в будущем определить влияние мутаций на нейрофизиологию и развитие мозга. Достижения в данной области способствуют оптимизации терапевтических подходов к лечению различных форм эпилепсий у детей. Внедрение методов молекулярной, биохимической и клинической генетики определяет актуальность дальнейшего изучения дизэнергетических основ патоневрологических состояний и нарушений высшей нервной деятельности, анализа психопатологических проявлений болезней, связанных с расстройствами клеточного энергообмена. Новые клинические подходы подтверждают эффективность энерготропной терапии в лечении нарушений психологического развития и поведения. Перспективным является расширение в клинической практике методов коррекции патологических нарушений путем использования технологии нейромодуляции, что позволяет радикально изменить качество жизни детей с фармакорезистентной эпилепсией и детским церебральным параличом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ottman R., Hirose S., Jain S. et al. Genetic testing in the epilepsies. Report of the ILAE Genetics Commission Epilepsia 2010; 51: 4: 655—670.
2. OMIM HOME <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
3. Scheffer I.E., Zhang Y.H., Gecz Z., Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. Epilepsia 2010; 51: Suppl. 1: 33—36.
4. Gene Dx DNA diagnostic experts (<http://www.genedx.com>)
5. Lemke J.R., Lal D., Reinthaler E.M. et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. Nat Genet 2013; 45: 9: 1067—1072.
6. Lesca G., Rudolf G., Bruneau N. et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. Nat Genet 2013; 45: 9: 1061—1066.
7. Mefford H.C., Yendle S.C., Hsu C. et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. Ann Neurol 2011; 70: 6: 974—985.
8. Mulley J.C., Mefford H.C. Epilepsy and the new cytogenetics. Epilepsia 2011; 52: 3: 423—432.
9. Lund C., Brodtkorb E., Røsbj O. et al. Copy number variants in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. Epilepsy Res 2013; 105: 1-2: 110—117.
10. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и генетике аутизма. Фундаментальные исследования 2013; 4: 356—367. (Vorsanova S.G., YUrov YU.B., Sil'vanovich A.P. et al. Modern ideas about genetics and molecular genetics of autism. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 4: 356—367.)
11. Шабалов В.А., Исагулян Э.Д. Нейромодуляция — современные методы хирургии боли. Тихоокеанский мед журн 2008; 1: 16—21. (Shabalov V.A., Isagulyan E.D. Neuromodulation — modern methods of surgery pain. Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal 2008; 1: 16—21).
12. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД «Медпрактика-М» 2011; 288. (Sukhorukov V.S. Essays mitochondrial pathology. Moscow: Publishing House "Medpraktika-M" 2011; 288.)
13. Gardner A., Boles R.G. Is a "Mitochondrial Psychiatry" in the Future? A Review. Current Psychiatry Reviews 2005; 1: 255—271.
14. Gardner A., Boles R.G. Comment on Treatment of Psychiatric Illness in Patients with Mitochondrial Disease. Psychosomatics 2011; 52: 5: 497.
15. Haas R.H. Autism and mitochondrial disease. Dev Disabil Res Rev 2010; 16: 2: 144—153.
16. Oliveira G., Diogo L., Grazina M. et al. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study. Dev Med Child Neurol 2005; 47: 3: 185—189.

Поступила 28.11.13

Интерстициальные болезни легких у детей

Н.С. Лев, Н.Н. Розина, Е.И. Шмелев

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

Interstitial lung diseases in children

N.S. Lev, N.N. Rozinova, E.I. Shmelev

Research Clinical Institute of Pediatrics; Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлены современные сведения и результаты собственных наблюдений различных форм интерстициальных болезней легких. Особое внимание уделено гиперчувствительному пневмониту как наиболее распространенной нозологии среди интерстициальных болезней легких в детском возрасте. Под наблюдением находились 186 детей с гиперчувствительным пневмонитом. Представлены наиболее значимые клинические, функциональные, рентгенологические и иммунологические диагностические признаки этой патологии, рассмотрены вопросы прогноза. Кроме того, приведены данные, касающиеся других редких форм интерстициальных болезней легких у детей (идиопатическая интерстициальная пневмония, идиопатический легочный гемосидероз и др.).

Ключевые слова: дети, интерстициальные болезни легких, гиперчувствительный пневмонит, идиопатическая интерстициальная пневмония, идиопатический легочный гемосидероз.

The paper deals with interstitial lung diseases in children. It gives an update and the results of the authors' observations of different forms of interstitial lung diseases. Particular emphasis is placed on hypersensitive pneumonitis as the most common nosological entity among childhood interstitial lung diseases. The authors followed up 186 children with hypersensitive pneumonitis. They present the most important clinical, functional, radiological, and immunological diagnostic signs of this disease and consider its prognosis. In addition, there is evidence for other rare forms of interstitial lung diseases (idiopathic interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary hemosiderosis, etc.) in children.

Key words: children, interstitial lung disease, hypersensitive pneumonitis, idiopathic interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary hemosiderosis.

Интерстициальные болезни легких — многочисленная гетерогенная группа заболеваний, при которых первично поражается легочный интерстиций. В МКБ-10 отсутствует единая рубрика, охватывающая заболевания, и они представлены в различных подклассах и даже классах. На сегодняшний день известно более 200 интерстициальных болезней легких. Большинство из них относится к категории «редких болезней», имеющих прогрессирующие течение и неблагоприятный исход.

В литературе широко используются различные термины, являющиеся синонимами интерстициальных болезней легких: «диффузные паренхиматозные заболевания легких», «диссеминированные заболевания легких», «гранулематозные болезни легких», «интерстициальный легочный фиброз». В педиатри-

ческой практике используется термин «интерстициальная болезнь легких». Четких данных о распространенности указанных заболеваний не имеется, что обусловлено терминологической неоднородностью и отсутствием единой базы регистрации.

Интерстициальные болезни легких условно разделяют на заболевания с известной этиологией (гиперчувствительный пневмонит, или экзогенный аллергический альвеолит; токсические и лекарственные пневмониты; пневмониты вследствие аспирационного синдрома; интерстициальные болезни, вызванные инфекционными агентами), а также интерстициальные болезни легких с неустановленным этиологическим фактором (идиопатические интерстициальные пневмонии, саркоидоз, идиопатический легочный гемосидероз, гангренозный легочный гистиоцитоз, различные васкулиты) [1, 2].

Интерстициальные болезни легких детского возраста и взрослых существенно различаются. Некоторые болезни взрослых не встречаются у детей, например идиопатический фиброзирующий альвеолит (обычная интерстициальная пневмония), которым в основном болеют люди старше 50 лет. Вместе с тем ряд интерстициальных болезней легких наблюдается как у взрослых, так и у детей — идиопатиче-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:15–21

Адрес для корреспонденции: Лев Наталия Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии

Розина Надежда Николаевна — д.м.н., проф., гл.н.с. того же отделения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Шмелев Евгений Иванович — д.м.н., проф., зав. отделом гранулематозных болезней легких ЦНИИ туберкулеза РАМН 106564 Москва, Яузская аллея, д. 2

ские интерстициальные пневмонии: десквамативная интерстициальная пневмония (DIP), неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP), лимфоидная интерстициальная пневмония (LIP). Существуют также формы интерстициальных болезней легких, которые диагностируются исключительно у детей раннего возраста, в том числе новорожденных. К ним, в частности, относятся легочный гликогеноз (инфантильный сотовый интерстициальный пневмонит), нейроэндокринные гиперплазии, различные нарушения, связанные с генетическими дефектами сурфактанта [3, 4].

Большинство интерстициальных заболеваний легких возникает после какого-либо повреждающего воздействия на дистальные отделы дыхательных путей. Это могут быть экспозиция органической и неорганической пыли, инфекционные агенты, аутоиммунные реакции. Повреждение (или апоптоз), а затем восстановление легочной ткани играют центральную роль в патогенезе интерстициальных болезней легких [5]. В процессе реконструкции нарушается взаимодействие альвеолярных, эпителиальных и мезенхимальных клеток, что может провоцировать патологические реакции, в которые вовлекаются различные медиаторы воспаления: цитокины, эндотелин-1, факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [6]. Отмечена пролиферация альвеолоцитов II типа, а также фибробластов и их миграция в очаг повреждения. Фиброзное ремоделирование является основным патофизиологическим механизмом при интерстициальных болезнях легких [7].

Предполагается наличие генетической предрасположенности к избыточному фиброобразованию [8]. Почти у 10% больных с интерстициальными болезнями легких заболевание носит семейный характер [9].

У пациентов с интерстициальными болезнями легких установлено усиление экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-альфа [10].

Имеются данные о связи интерстициальных заболеваний легких с нарушением синтеза сурфактантных белков. Как известно, выделяют 4 основных вида сурфактантных белков (SFTP — A, B, C, D). Функция сурфактантных белков заключается в иммуномодуляции и регулировании воспалительного ответа в альвеолах. Уровень SFTP-A и SFTP-D повышается у взрослых больных с интерстициальным легочным фиброзом. Мутации гена *SFTP-B* и *SFTP-C* вызывают тяжелые интерстициальные заболевания легких с высокой смертностью в периоде новорожденности. Мутация гена *ABCA3*, кодирующего трансмембранный перенос веществ через базальную мембрану, приводит к развитию интерстициальной болезни легких, имеющей аутосомно-рецессивный тип наследования. Именно эта мутация является наиболее частой

причиной данного заболевания у новорожденных, но также может привести к развитию болезни у подростков и молодых людей [9].

Перспективы молекулярно-биологических исследований сосредоточены на поиске врожденных мутаций, обуславливающих формирование интерстициальных болезней, доказательстве усиления экспрессии генов, определяющих интенсивность фибропролиферативных процессов, а также супрессии или удаления генов, сдерживающих эти процессы.

При всем многообразии форм интерстициальных болезней легких им свойственны некоторые общие клинические, функциональные и рентгенологические проявления. Это, прежде всего, прогрессирующая одышка, преобладание дыхательных расстройств рестриктивного типа, нарушение газообмена и наличие диффузных инфильтратов на рентгенограмме и компьютерной томограмме грудной клетки.

Среди интерстициальных болезней легких, диагностируемых в детском возрасте, особое место занимает **гиперчувствительный пневмонит**. Первое упоминание о болезни относится к 1713 г., когда итальянский профессор медицины Бернандино Рамацини описал симптомы болезни у сельскохозяйственных рабочих, связанных с просеиванием и измерением зерна. Длительное время заболевание рассматривалось как профессиональная патология. В последующем стало очевидно, что болезнь развивается не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды — воздуха, воды, почвы, а также в связи с экологией жилища, содержанием в домашних условиях животных и особенно птиц.

До последнего времени не было единства в определении болезни. Заболевание описывалось под различными названиями: «гиперсенситивный», или «гиперчувствительный» пневмонит, «экзогенный аллергический альвеолит», «ингаляционные пневмопатии», «интерстициальный гранулематозный пневмонит» и др.

В основе гиперчувствительного пневмонита лежит иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и бронхов вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ [11]. Наиболее частыми причинами заболевания являются белки животного и растительного происхождения, грибы, простейшие, химические вещества. Самыми значимыми из неблагоприятных факторов домашней среды считаются термофильные актиномицеты, антигены птиц и грибковые антигены [12].

В детском возрасте гиперчувствительный пневмонит рассматривается как редкое заболевание. В зарубежной литературе за последние 50 лет описано всего 95 случаев гиперчувствительного пневмонита

у детей [9]. Однако не исключено, что заболевание встречается чаще, чем диагностируется, поскольку у детей выявление гиперчувствительного пневмонита представляет существенные сложности, требует специальных методов исследования.

В нашей стране наибольший опыт по наблюдению детей с этой болезнью накоплен в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии) [13, 14]. Собственные наблюдения, касающиеся 186 детей, больных гиперчувствительным пневмонитом, позволили определить клинико-функциональные, иммунологические, радиологические особенности патологии, разработать современные критерии ее диагностики.

Отмечено, что заболевание может развиваться в любые возрастные периоды, даже у детей грудного возраста. Под нашим наблюдением было 48 детей, заболевших на первом году жизни. Как правило, гиперчувствительным пневмонитом заболевали дети, имеющие предрасположенность к аллергическим реакциям.

Гиперчувствительный пневмонит может иметь острое, подострое и хроническое течение. Иногда заболевание сразу принимает хроническое течение, которое характеризуется непрерывно прогрессирующими симптомами с нарастанием дыхательной недостаточности, формированием фиброза, сотового легкого, эмфиземы. При этом прогрессирование может носить волнообразный характер с эпизодами нарастания и стихания симптоматики. Одышка — основной и наиболее ранний симптом заболевания. Цианоз появляется на более поздних стадиях болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у детей младшего возраста — при кормлении. Кашель обычно непродуктивный или с отделением скудной слизистой мокроты. В периоде обострения может наблюдаться фебрильная лихорадка. У больных нередко отмечается потеря массы тела, отставание в физическом развитии. Частым и прогностически неблагоприятным признаком является утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногти в форме «часовых стекол» («пальцы Гиппократ»). Физикальные изменения в легких при гиперчувствительном пневмоните неспецифичны. Прослушиваются нежные крепитирующие, так называемые «целлофановые» хрипы на вдохе. Характерно несоответствие выраженной одышки относительно небольшим физикальным изменениям в легких.

У детей респираторные симптомы могут быть нечеткими. Нередко от начала заболевания до постановки окончательного диагноза проходят месяцы и даже годы.

Для диагностики гиперчувствительного пневмонита чрезвычайно важны данные рентгенологического обследования и особенно компьютерной

томографии. На рентгенограммах и компьютерных томограммах определяются мелкоочаговые тени, которые могут быть столь выраженными и обильными, что иногда имитируют картину милиарного туберкулеза. Характерны интерстициальные изменения по типу «матового стекла», а также зоны повышенной прозрачности и неравномерного вздутия легочной ткани [15, 16].

По нашим наблюдениям, распространенный фиброз легких при гиперчувствительном пневмоните у детей наблюдается довольно редко. Чаще встречаются локальные фиброзные изменения в верхних отделах легких, средней доле, базальных сегментах (совместно с М. В. Костюченко).

Проведенные нами совместно с С. Э. Цыпленковой исследования функции внешнего дыхания свидетельствовали о преобладании у детей с гиперчувствительным пневмонитом обструктивных нарушений. Отмечено снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), коэффициента Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), увеличение остаточного объема легких и его доли в общей емкости легких. У некоторых наших пациентов (у 11%) было стабильное увеличение остаточного объема легких, что давало основание предположить формирование эмфиземы.

Вместе с тем при наиболее тяжелом течении гиперчувствительного пневмонита обычно регистрировались и рестриктивные нарушения. При наличии распространенного фиброза легких мы отметили стойкое снижение жизненной емкости легких (до 42,7%), общей емкости легких (до 64,5%).

В результате перфузионно-вентиляционных нарушений и обеднения микроциркуляторного русла происходит снижение диффузионной способности легких, развивается гипоксемия [12].

Иммунологические исследования при гиперчувствительном пневмоните в основном сосредоточены на поиске специфических IgG к «виновному» антигену. У наблюдавшихся нами детей методом Immunoscan были определены IgG к *Penicillium*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, антигенам попугая, голубя, клещей домашней пыли рода *Farina*, *Pteronissinus*. У подавляющего большинства из них (95,7%) выявлены достоверные титры специфических IgG к грибам рода *Candida*, к антителам пера, помету голубя, клещам рода *Farina* (совместно с Е. И. Шабельниковой и Т. С. Окуневой). Сенсибилизация к единственному антигену наблюдалась редко, в основном отмечена полисенсибилизация к грибам 3–4-го типа, иногда в сочетании с сенсибилизацией к антигенам птиц и клещам домашней пыли.

При гиперчувствительном пневмоните могут отмечаться сопутствующие IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа. Это чаще всего выявлялось к бытовым аллергенам, реже к пылевым и грибковым аллергенам.

Сочетание гиперчувствительного пневмонита и бронхиальной астмы встречается в 5–25% случаев [13, 14]. Мы диагностировали бронхиальную астму у 18% больных с гиперчувствительным пневмонитом. У большинства из них приступы бронхиальной астмы предшествовали появлению клинических симптомов гиперчувствительного пневмонита.

Для косвенного суждения о процессах, происходящих в легочной ткани, использовался метод оценки заживления асептического воспаления кожи — «кожное окно» (совместно с Е. А. Ружицкой). Установлено, что особенности миграции в очаг воспаления различных видов фагоцитирующих клеток, полноценность межклеточных взаимодействий, скорость образования волокнистых структур зависят от тяжести и стадии гиперчувствительного пневмонита, наличия фиброзных изменений в легочной ткани.

При гиперчувствительном пневмоните с диагностической целью проводится анализ клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа. Известно, что для этой патологии характерно увеличение общего количества воспалительных клеток с преобладанием лимфоцитов и уменьшением соотношения CD4/CD8. Однако у детей этот показатель не имеет существенного диагностического значения [17].

Как правило, точная диагностика большинства интерстициальных болезней легких возможна при оценке биопсийного материала легких. Биопсия легких считается в настоящее время «золотым» стандартом в диагностике интерстициальных болезней легких. Однако в большинстве случаев гистологическое исследование легочной ткани не требуется, и биопсия используется только при затруднении в установлении диагноза [9]. Более того, при хроническом течении гиперчувствительного пневмонита морфологическая картина может утрачивать специфические черты, в основном определяется лимфоцитарная инфильтрация, фиброз легочной ткани. Именно подобная гистологическая симптоматика имела место при описании биопсийного материала легких у 3 наблюдавшихся нами детей.

При лечении гиперчувствительного пневмонита определяющее значение имеет исключение контакта с «виновным» агентом. Основой медикаментозной терапии являются глюкокортикостероиды, обладающие противовоспалительным и иммуносупрессирующими свойствами.

Мы убедились в том, что при адекватном и систематическом лечении у большинства больных удается достичь стабилизации и даже улучшения состояния. Прогрессирование болезни было отмечено лишь у 14 из 137 пациентов, наблюдавшихся нами в динамике на протяжении 3–7 лет. У этих больных сформировался диффузный легочный фиброз и легочно-сердечная недостаточность, которые в трех случаях привели к летальному исходу в подростковом возрасте.

Среди интерстициальных болезней легких определенный интерес представляют **идиопатические интерстициальные пневмонии**. Этиологические факторы развития этих заболеваний не установлены, в силу чего используется термин «идиопатический». Существовавшие многие годы теории вирусного, аутоиммунного, полиэтиологического происхождения с позиций доказательной медицины аргументированных подтверждений не получили.

Терминологическая неопределенность создавала большие проблемы в эпидемиологических исследованиях и препятствовала прогрессу в изучении идиопатических интерстициальных пневмоний. В 1999–2002 гг. Европейское респираторное общество (ЕРО) и Американское торакальное общество (АТО) пришли к соглашению по поводу классификации и определения понятия идиопатических интерстициальных пневмоний. Сущность этого соглашения заключается в выделении по морфологическим критериям идиопатического фиброзирующего альвеолита из группы сходных по клиническим проявлениям болезней [18].

Идиопатические интерстициальные пневмонии встречаются у детей крайне редко. Мы наблюдали лишь 2 больных (мальчика 9 лет и девочку 5 лет) с острой интерстициальной пневмонией — синдромом Хамена—Рича. Заболевание носило неуклонно прогрессирующий характер с тяжелыми проявлениями дыхательной недостаточности. За короткий срок (в течение 3–4 мес) сформировались фиброзные изменения в легочной ткани. Заболевание у обоих детей осложнилось формированием кист, пневмотораксом. Дети погибли в течение 8 мес с момента установления диагноза.

К интерстициальным болезням легких относится **саркоидоз**, при котором гранулематозные поражения развиваются в различных органах, но наиболее часто поражаются органы дыхания. Характерные клинические признаки саркоидоза включают дыхательную недостаточность, увеличение лимфатических узлов, поражение кожи, глаз. Неспецифическими симптомами являются лихорадка, астения, потеря массы тела. На рентгенограммах и томограммах определяется увеличение лимфоузлов и интерстициальные изменения. Бронхоальвеолярный лаваж: повышение соотношения CD4/CD8 и повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента. Диагноз основывается на сочетании клинических особенностей с гистологически документированными неказеофицирующими гранулемами при отсутствии других причин формирования гранул [19].

В ряде случаев клинические проявления саркоидоза могут быть весьма скудными или вообще отсутствовать. Так, мы наблюдали 2 пациентов подросткового возраста 16 и 17 лет, у которых интерстициальные изменения в легких были случайно выявлены на рен-

тенограммах грудной клетки при диспансерном обследовании и в дальнейшем подтвердились на компьютерных томограммах. Клинические проявления — одышка, кашель отсутствовали. Были отмечены нерезко выраженные функциональные изменения: рестриктивные и обструктивные нарушения функции внешнего дыхания, снижение диффузионной способности легких.

Одно из наиболее известных в педиатрической клинике интерстициальных заболеваний легких — **идиопатический легочный гемосидероз**, который характеризуется классической триадой признаков: кровохарканье, анемия и инфильтративные тени на рентгенограммах. Поражения легких носят билатеральный характер. В мокроте и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживаются макрофаги с гемосидерином (гемосидерофаги) [20].

Существует мнение, что для постановки диагноза достаточно выявления указанной триады признаков. Гистологическая оценка биопсийного материала позволяет окончательно верифицировать диагноз [21]. Под наблюдением нашей клиники за последние 10 лет находились 7 детей с идиопатическим легочным гемосидерозом, 2 из них погибли от легочного кровотечения.

К группе интерстициальных болезней легких относятся **некротизирующие легочные васкулиты** (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангит, синдром Гудпасчера). Эти поражения известны как почечно-легочные синдромы. В основе васкулитов лежат нейтрофильные повреждения с фибриноидным некрозом стенки капилляров [22].

Развитие легочных васкулитов часто связано с продукцией антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). Повышение титра антипротеиназы С-ANCA характерно для гранулематоза Вегенера, антител к миелопероксидазе Р-ANCA — для микроскопического полиангита [23]. При синдроме Гудпасчера формируются антитела к базальной мембране легких, а также клубочков почек.

Васкулиты нередко сопровождаются легочными кровотечениями в результате повреждения мелких сосудов легких. Заболевания отличаются высоким уровнем смертности, хотя последние исследования свидетельствуют об улучшении прогноза и выживаемости более 80% больных с васкулитами [22].

Под наблюдением нашей клиники находился больной 17 лет с синдромом Гудпасчера, у которого было выявлено сочетанное поражение лёгких (кровохарканье, одышка, рентгенологические признаки диффузного интерстициального процесса) и почек (гематурия, протеинурия, лейкоцитурия, диффузные изменения почек при ультразвуковом исследовании). Диагноз был подтвержден обнаружением повышенного уровня антител к базальной мембране клубочков почек [24].

К системным васкулитам относится также синдром Черджа—Строс — аутоиммунное заболевание с гипергаммаглобулинемией, повышением уровня IgE, Р-ANCA. Клиническая картина включает тяжелую бронхиальную астму с эозинофилией и наличие инфильтратов в легких. В педиатрической практике описаны 29 случаев заболевания, поражение легких имело место у 72% этих пациентов [25].

Как интерстициальная болезнь легких с неизвестной этиологией рассматривается **лангерганско-клеточный гистиоцитоз**. Заболевание характеризуется распространением и ростом клеток Лангерганса, относящихся к моноцитарно-макрофагальной системе. Наряду с легкими поражаются кости (в 80% случаев). Диагноз подтверждается гистологически: в биоптатах легких обнаруживаются клетки Лангерганса, эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, альвеолярные макрофаги [9].

Выше шла речь об интерстициальных болезнях легких как отдельных нозологических формах. Вместе с тем интерстициальные поражения легких могут быть проявлением **при других заболеваниях**. Они сопровождают практически все системные заболевания соединительной ткани. Нередко интерстициальные поражения легких наблюдаются при болезнях накопления, нейромышечных и нейроэндокринных страданиях, патологии тонкой и толстой кишки, иммунодефицитах [1, 2].

Так, при системной красной волчанке интерстициальные поражения легких встречаются примерно в 3–8% случаев [26]. Более часто они наблюдаются при склеродермии (до 25% случаев у взрослых и 65–90% у детей) [27]. При этом интерстициальные легочные поражения не коррелируют с прогнозом болезни.

Дерматомиозит/полимиозит — воспалительные миопатии также могут сопровождаться интерстициальными поражениями легких. Легочная патология в этих случаях встречается почти у половины взрослых пациентов и у 10–20% больных детей. Обычно интерстициальное поражение легких присоединяется на поздних стадиях болезни, но иногда может быть первым признаком заболевания [27].

Поражения легких достаточно характерны для синдрома Шегрена, проявляющегося основной триадой признаков: сухость слизистых, ксерофтальмия, артрит. Заболевания развивается вследствие лимфоцитарной инфильтрации различных органов и систем [26].

Интерстициальные поражения легких могут наблюдаться при наследственных нарушениях обмена веществ, в частности при болезнях накопления, связанных с дефицитом различных ферментов. Так, при болезни Гоше накопление глюкоцереброзида в ретикулоэндотелиальных клетках вследствие дефицита фермента глюкоцереброзидазы приводит

к повышению жирового отложения в различных органах и тканях. Легкие страдают наряду с селезенкой, почками, печенью, нервной системой [28]. При болезни Нимана—Пика (типы А и В) имеется дефицит фермента сфингомиелиназы, в результате сфингомиелин накапливается в клетках фагоцитарной системы различных органов, в том числе в легких [29]. Описаны интерстициальные поражения легких с развитием фиброза при синдроме Германски—Пудлака — наследственном аутосомно-рецессивном симптомокомплексе, включающем кожно-глазной альбинизм в сочетании с геморрагическим диатезом и поражениями внутренних органов [9].

Первичные иммунодефицитные состояния могут сопровождаться интерстициальной патологией легких. Мы наблюдали 4 детей, поступивших в клинику пульмонологии по поводу интерстициальных поражений легких, у которых был диагностирован первичный иммунодефицит. Речь идет об агаммаглобулинемии, болезни Брутона, общем варибельном иммунодефиците, хронической гранулематозной болезни.

Заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия) иногда протекают с интерстициальными поражениями легких [30]. В нашей клинике интерстициальное поражение легких было диагностировано у 8-летнего мальчика с болезнью Крона.

Известно, что болезни печени — билиарный цирроз печени, хронический гепатит — также могут сопровождаться интерстициальными поражениями легких [31, 32]. Мы наблюдали пациентку 7 лет с интерстициальным легочным фиброзом, развившимся на фоне хронического гепатита.

Имеются сообщения о связи интерстициальных болезней легких с наследственными болезнями нервной системы (туберозный склероз, нейрофиброматоз, атаксия-телеангиэктазия) [33]. Под нашим наблюдением (совместно с сотрудниками клиники психоневрологии) был ребенок 5 лет, страдавший туберозным склерозом с интерстициальным поражением легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интерстициальные болезни легких у детей многообразны. Некоторые из них представляют отдельные нозологические формы, другие связаны с патологией различных органов и систем. Диагностика этих страданий, выявление интерстициальных легочных поражений, особенно на ранних обратимых этапах их формирования, не только важная медицинская, но и социальная проблема, решение которой будет способствовать предупреждению инвалидизации детей с интерстициальными болезнями легких и предотвращению драматических исходов в связи с этой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 480. (Il'kovich M.M. Disseminated lung disease. Moscow: GEOTAR-Media 2011; 480.)
2. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М: Литерра 2007; 432 (Kogan E.A., Kornev B.M., Popova E.N. et al. Interstitial lung disease. Practical guide. Red. N.A. Muhina. Moscow: Literra 2007; 432.)
3. Bush A., Nicholson A.G. Paediatric interstitial lung disease. Europ Respiratory Monograph 2009; 46: 319—354.
4. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R. et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 11: 1120—1128.
5. Fattman C.L. Apoptosis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? Antioxid Redox Signal 2008; 10: 2: 379—385.
6. Jain R., Shaul P.W., Borok Z. et al. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1. Am J Respir Cell Mol Biol 2007; 37: 1: 38—47.
7. Sime P.J., O'Reilly K.M.A. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment. Clin Immunol 2001; 99: 308—319.
8. Grutters J.C., du Bois R.M. Genetics of fibrosing lung diseases. Eur Res J 2005; 25: 5: 915—927.
9. Clement A., Nathan N., Epaud R. et al. Interstitial lung diseases in children. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 22: 1750—1772.
10. Du Bois R.M., Kangesan I., Veeraraghavan S. Genetics of pulmonary fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2003; 24: 2: 205—212.
11. Генне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество. М 2009; 18. (Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernickij Ju.L. Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. Respiratory society of Russia. Moscow 2009; 18.)
12. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Чучалин А.Г. Экзогенный ал-

- лергический альвеолит. РМЖ 2007; 6: 20—32. (Avdeev S.N., Avdeeva O.E., Chuchalin A.G. Exogenous allergic alveolitis. R M Zh 2007; 6: 20—32.)
13. Нестеренко В.Н. Клинические варианты и критерии диагностики экзогенного аллергического альвеолита у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1992; 33. (Nesterenko V.N. Clinical variants and diagnostic criteria of exogenous allergic alveolitis in children: Avtoref. Diss. ...d.m.n. Moscow 1992; 33.)
 14. Лев Н.С., Шмелев Е.И., Розина Н.Н. Гиперчувствительный пневмонит как одна из форм диффузных интерстициальных болезней легких. Педиатрия 2013; 3: 96—101. (Lev N.S., Shmelev E.I., Rozinova N.N. Hypersensitive pneumonitis as a form of diffuse interstitial lung diseases. Peditrija 2013; 3: 96—101.)
 15. Patel R.A., Sellami D., Gotway M.B. et al. Hypersensitivity pneumonitis: patterns on high-resolution CT. J Comp Assist Tomogr 2000; 24: 965—970.
 16. Юдин А.Л., Абович Ю.А., Афанасьева Н.И. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. Пульмонология. Избранные вопросы 2004; май: 1—7. (Judin A.L., Abovich Ju.A., Afanas'eva N.I. High-resolution computed tomography in the diagnosis of interstitial pneumonia. Pul'monologija. Izbrannye voprosy 2004; may: 1—7.)
 17. Ratjen F., Costabel U., Griesse M., Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. Eur Res J 2003; 21: 1: 144—148).
 18. Travis W.D., King T.E.Jr., Bateman E.D. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the Idiopathic interstitial pneumonias. Am J Resp Crit Care Med 2002; 165: 277—304.
 19. Fauroux B., Clément A. Pediatric sarcoidosis. Paediatr Respir Rev 2005; 6: 128—133.
 20. Богорад А.Е., Ружицкая Е.А. Идиопатический гемосидероз легких. В кн. Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М: ООО «Оверлей» 2009; 85—99. (Bogorad A.E., Ruzhickaja E.A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. In: Orfane lung disease in children. Clinical observations. Reds. N.N. Rozinova, Ju.L. Mizernickij. Moscow: ООО «Overlej» 2009; 85—99.)
 21. Nuesslein T.G., Teig N., Rieger C.H. Pulmonary haemosiderosis in infants and children. Paediatr Respir Rev 2006; 7: 1: 45—48.
 22. Fullmer J.J., Langston C., Dishop M.K., Fan L.L. Pulmonary capillaritis in children: a review of eight cases with comparison to other alveolar hemorrhage syndromes. J Pediatr 2005; 146: 376—381.
 23. Yu F., Huang J.P., Zou W.Z., Zhao M.H. The clinical features of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis in Chinese children. Pediatr Nephrol 2006; 21: 497—502.
 24. Богорад А.Е., Захаров П.П., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Синдром Гудпасчера. Клиническое наблюдение. Земский врач 2012; 5: 16—20. (Bogorad A.E., Zaharov P.P., Rozinova N.N., Mizernickij Ju.L. Goodpasture's Syndrome. Clinical observation. Zemskij vrach 2012; 5: 16—20.)
 25. Kawakami T., Soma Y. Churg-Strauss Syndrome in childhood: a clinical review. J Rheumatol 2009; 36: 11: 2622—2623.
 26. Antoniou K.M., Margaritopoulos G., Economidou F., Siafakas N.M. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. Eur Respir J 2009; 33: 882—896.
 27. Woodhead F., Wells A.U., Desai S.R. Pulmonary complications of connective tissue diseases. Clin Chest Med 2008; 29: 149—164.
 28. Miller A., Brown L.K., Pastores G.M. et al. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. Clin Genet 2003; 63: 5: 368—376.
 29. Guillemot N., Troadec C., de Villemeur T.B. et al. Lung disease in Niemann-Pick disease. Paediatr Pulmonol 2007; 42: 12: 1207—1214.
 30. Carvalho R.S., Wilson L., Cuffari C. Pulmonary manifestations in a pediatric patient with ulcerative colitis: a case report. J Med Case Reports 2008; 2: 59.
 31. Shen M., Zhang F., Zhang X. Primary Biliary Cirrhosis Complicated With Interstitial Lung Disease: A Prospective Study in 178 Patients. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 7: 676—679.
 32. Arase Y., Suzuki F., Suzuki Y. et al. Hepatitis C virus enhances incidence of idiopathic pulmonary fibrosis. World J Gastroenterol 2008; 14: 38: 5880—5886.
 33. Zamora A.C., Collard H.R., Wolters P.J. et al. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. Eur Respir J 2007; 29: 1: 210—214.

Поступила 15.10.13

Генетика легочной гипертензии

Л.В. Брегель, Ю.М. Белозеров, П.В. Новиков, М.А. Школьников

Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

The genetics of pulmonary hypertension

L.V. Bregel, Yu.M. Belozеров, P.V. Novikov, M.A. Shkolnikova

Irkutsk state medical Academy of postgraduate education; Research Clinical Institute of Pediatrics; Moscow

Представлен обзор данных клинических и экспериментальных исследований о генетических механизмах легочной артериальной гипертензии. К генетически обусловленным вариантам относятся идиопатическая и наследственная легочная гипертензия, а также часть случаев вторичной легочной гипертензии при врожденных пороках сердца. Рассмотрена роль полиморфизма генов BMPR2, BMPR1B, SMAD, принадлежащих к суперсемейству трансформирующего фактора роста — TGF- β , и реже встречающихся мутаций генов ACVRL1 и ENG. Мутации указанных генов встречаются у 6—18,2% больных с вторичной легочной артериальной гипертензией при врожденных пороках сердца. У больных с семейной легочной гипертензией гетерозиготными носителями мутаций BMPR2 являются 70—80% родственников. Патогенетические эффекты аномальной экспрессии BMPR2 реализуются с участием группы рецепторов ALK и семейства транскрипционных протеинов SMAD. Рассмотрены механизмы дисфункции BMPR2 и BMPR1B, сопровождающиеся пролиферацией гладкомышечных клеток легочных артериальных сосудов и активацией апоптоза эндотелиоцитов легочных капилляров.

Ключевые слова: дети, легочная артериальная гипертензия, генетические механизмы, гены BMPR2, BMPR1B, ACVRL1, ENG, SMAD.

Recent clinical and experimental studies data are considering relating to the genetic causes of pulmonary arterial hypertension (PAH). The genetic abnormalities were first identified in association with the idiopathic and familial form of PAH, and some cases of secondary PAH following congenital heart defects (CHD). Genetic polymorphism of BMPR2, SMADs, ALK1/ENG were described as a reason of TGF- β -cell signaling disturbances. These genetic abnormalities were found in 6—18,2% of the patients with PAH owing to CHD. There are 70–80% heterozygote carriers of BMPR2-gene mutation among the relatives of familial PAH patients. The effects of the abnormal BMPR2 signaling pathway develop with the participation of ALK-receptors and transcriptional SMAD-proteins. Then BMPR2 and BMPR1B dysfunction culminate in an expressed smooth cells proliferative response that occludes the pulmonary arterial lumen and increases the apoptosis of the endotelocytes in the small pulmonary arteries.

Key words: children, pulmonary arterial hypertension, genetic abnormalities, BMPR2, BMPR1B, ALK1/ENG, SMAD.

В настоящее время хорошо известно, что именно генетические факторы являются основой формирования легочной артериальной гипертензии у ряда больных [1–3]. К генетически обусловленным вариантам относятся идиопатическая (первичная) и врожденная (наследственная) легочная гипертензия. Наследственная легочная артериальная гипертензия имеет аутосомно-доминантный тип наследования с 10–20% пенетрантностью, причем число женщин,

страдающих этим видом заболевания, в 2 раза больше, чем мужчин [1–3]. У детей легочная артериальная гипертензия чаще всего бывает вторичной при врожденных пороках сердца и значительно реже — идиопатической либо наследственной. Однако следует признать, что часть больных с вторичной легочной гипертензией при врожденном пороке сердца также имеет генетическую предрасположенность [2, 3].

Генетически обусловленная легочная артериальная гипертензия встречается с частотой от 1:100 000 до 1:1 000 000 населения ежегодно [4]. Симптоматика у детей с первичной и наследственной легочной артериальной гипертензией такая же, как при вторичной легочной гипертензии на фоне врожденных пороков сердца, с одинаковыми морфологическими изменениями в легких, включая плексиформные изменения интимы легочных артерий. Нередко определение причины легочной гипертензии у детей затруднительно из-за сходства с клиническими проявлениями при других заболеваниях [1–4]. У младенцев легочная артериальная гипертензия нередко входит в структуру

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:22–27

Адрес для корреспонденции: Брегель Людмила Владимировна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии Иркутской государственной медицинской академии постдипломного образования

664047 Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы у детей НИКИ педиатрии

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же учреждения Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., директор НИКИ педиатрии; рук. Детского научно-практического Центра нарушений сердечного ритма того же учреждения

125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

генетических синдромов. Так, до 13% случаев легочной гипертензии в младенческом возрасте наблюдается при хромосомных заболеваниях, в первую очередь при трисомии по 21-й паре хромосом. В детской популяции распространенность первичной легочной артериальной гипертензии 5,8 на 1 000 000 жителей, ежегодная частота новых случаев 0,2–1,3 на 1 000 000 населения [5].

Мутация гена BMPR2

В 2000 г. было установлено, что у больных с наследственной легочной артериальной гипертензией имеется мутация гена рецептора морфогенетического протеина костной ткани II типа (bone morphogenetic protein receptor type II, BMPR2), относящегося к суперсемейству трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF- β superfamily) и локализуемого на хромосоме 2q33 [1–6]. Около 70–80% взрослых пациентов с семейной формой легочной гипертензии являются гетерозиготными носителями этого гена. Среди пациентов с идиопатической легочной гипертензией, не имеющих родственников с этим заболеванием, мутации гена BMPR2 обнаруживаются значительно реже — у 10–40%. Еще реже встречаются такие мутации среди детей с вторичной легочной гипертензией при врожденных пороках сердца [1, 2, 4, 5].

Носители мутации гена BMPR2 среди взрослых — это люди молодого возраста со значительными гемодинамическими расстройствами вследствие легочной гипертензии. Функциональная связь между мутацией гена BMPR2 и легочной артериальной гипертензией становится еще более ясной из-за того факта, что среди пациентов с наследственной легочной гипертензией, не имеющих мутации гена BMPR2, у большинства из них снижена экспрессия протеина BMPR2, и это относится до некоторой степени также к детям с вторичной легочной артериальной гипертензией [6–8].

Костный морфогенетический протеин (BMP) представляет собой группу белков — факторов роста, которые первоначально были открыты благодаря их способности влиять на формирование хряща и кости. Белки BMP — морфогенетические сигнальные белки, отвечающие за синтез многих тканей организма, нарушения работы этих протеинов наблюдаются при многих заболеваниях. Белки BMP воздействуют на клетки через специфические BMP-рецепторы на их поверхности — BMPR [5, 6]. Клеточные физиологические сигнальные механизмы, в которых участвуют BMP и BMPR, влияют на развитие сердца, сосудов и других тканей. В настоящее время известно 20 разновидностей BMP-сигнальных белков, из которых шесть (BMP2 — BMP7) относятся к суперсемейству рецепторов TGF- β . Мутации генов, ответственных за синтез этих белков, могут приводить к нарушениям функции BMPR2, называемого лигандсвязывающим доменом, например, к нарушению его сигнального

механизма и взаимодействия рецептора с цитоскелетом. BMPR2 присутствует во всех тканях, и при взаимодействии с корецептором (обычно BMPRIА) может включаться в различные патофизиологические механизмы [3, 5, 7].

При дисфункции BMPR2 и связанной с этим пролиферации гладкомышечных клеток легочных артериальных сосудов возникает повышение продукции остеопротегерина (гликопротеина, относящегося к семейству рецепторов фактора некроза опухоли) и тенасцина С, являющегося модулятором клеточной миграции, пролиферации и индуктором выработки провоспалительных цитокинов. Уровень остеопротегерина повышен в участках поражения легочных сосудов и в сыворотке крови больных с легочной артериальной гипертензией; этот протеин стимулирует гладкомышечную пролиферацию и клеточную миграцию. Тенасцин С активирует рецепторы гладкомышечных клеток стенки легочных сосудов к фактору роста и таким образом стимулирует их пролиферацию. При легочной артериальной гипертензии в циркулирующей крови у больных с наиболее тяжелой клинической симптоматикой повышен также уровень белка остеоопонтина [9–11].

Мутации генов ACVRL1 и ENG

Установлено также существование других, более редких видов генных мутаций при легочной артериальной гипертензии: мутации гена ACVRL1 рецептора активинкиназы A1 (ALK1), локализованного на хромосоме 12q13. Больные с мутацией гена ACVRL1 — обычно лица более молодого возраста, нередко страдающие наследственной геморрагической телеангиэктазией 2-го типа (ННТ2) [12, 13]. Первичная легочная гипертензия и наследственная геморрагическая телеангиэктазия, ассоциирующиеся с мутацией гена BMPR2, свидетельствуют об общности молекулярного патогенеза этих заболеваний. Еще реже встречается мутация гена, ответственного за синтез белка эндоглина (ENG); она также преимущественно обнаруживается у пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией [3, 12, 13]. По экспериментальным данным у мышей с мутациями гена ACVRL1 легочная артериальная гипертензия развивается спонтанно, тогда как для развития заболевания у мышей, гетерозиготных по гену BMPR2, требуется воздействие дополнительных провоцирующих факторов, таких как воздействие гипоксии, серотонина или воспаления [14].

В исследовании N. Pfaft и соавт. среди 40 больных (средний возраст $6 \pm 3,6$ года, преобладали девочки 1,7:1) с легочной гипертензией мутации были обнаружены у 10. Мутации генов BMPR2, ACVRL1 и ENG были обнаружены у 8 (27,5%) из 29 детей с идиопатической/наследственной легочной гипертензией и у 2 (18,2%) из 11 детей с вторичной легочной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца и других

заболеваний. Средний возраст детей с носительством мутации гена *BMPR2* был старше, чем у носителей мутации гена *ACVRL1*. В этом исследовании девочек было больше, чем мальчиков, среди больных как с первичной легочной гипертензией, так и с вторичным вариантом при врожденных пороках сердца. Возраст на момент появления первых симптомов не имел значимого различия между группами больных с разной этиологией легочной артериальной гипертензии, и основные гемодинамические показатели мало различались. Однако легочное сосудистое сопротивление у детей с указанными мутациями было значительно ниже, чем у детей без мутаций [2].

По результатам исследования N. Pfarf и соавт., частота носительства мутантных этих трех генов среди больных с идиопатической/наследственной легочной артериальной гипертензией равна 27,5%, что близко к данным R. Harrison и соавт. — 22%. Несколько из идентифицированных N. Pfarf и соавт. мутаций было описано ранее, кроме того, выявлены не установленные ранее варианты нуклеотидных последовательностей, в частности обнаружены две мутации гена *ENG* — у больного с вторичной легочной гипертензией при врожденном пороке сердца и у пациента с идиопатической легочной артериальной гипертензией [2]. Среди родственников 5 пациентов с идиопатической/наследственной легочной гипертензией и 2 пациентов с вторичной гипертензией при врожденном пороке сердца были также выявлены бессимптомные носители мутации гена *ENG*.

Тот факт, что у 18,2% больных с вторичной легочной гипертензией при врожденных пороках сердца и других соматических заболеваниях обнаружены мутации генов *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG*, свидетельствует о генетической природе легочной гипертензии у таких пациентов [2]. Однако в исследовании K. Roberts и соавт. в объединенной группе взрослых и детей с врожденными пороками сердца с левоправыми шунтами мутации гена *BMPR2* были документированы только у 6% больных с легочной гипертензией, ассоциированной с пороком сердца [15]. В то же время примечательным является тот факт, что у больных с вторичной легочной артериальной гипертензией при врожденных пороках сердца и других соматических заболеваниях была обнаружена делеция гена *BMPR2* [2], которая ранее была описана только при первичной/наследственной форме легочной гипертензии [16].

Пенетрантность обнаруженных мутаций может быть разной. Так, установлено наличие мутаций у лиц без клинических проявлений заболевания [2, 16]. Известно, что при наследственной форме легочной артериальной гипертензии у 80% родственников, являющихся носителями мутантного гена *BMPR2*, легочная артериальная гипертензия не развивается. Еще более интересным является тот факт, что деле-

ция гена *BMPR2* была выявлена у пациента с симптомами одновременно двух форм легочной гипертензии — наследственной и вторичной на фоне врожденного порока сердца [2]. Это наблюдение указывает на потенциальные трудности применения классификации легочной гипертензии с разделением ее на наследственную и вторичную формы при пороках сердца и других соматических заболеваниях [17, 18].

Мутации генов *ACVRL1* и *ENG* и наследственная геморрагическая телеангиэктазия

Существует широкий спектр вариаций фенотипических проявлений среди носителей точковых мутаций указанных генов. Так, в одних семьях носителей мутаций есть больные с симптомами наследственной геморрагической телеангиэктазии, в других — обнаружена легочная гипертензия и возможно сочетание того и другого заболевания у одного пациента [13]. Согласно данным N. Pfarf и соавт., мутации генов *ACVRL1* и *ENG* встречаются как у больных с легочной артериальной гипертензией, так и у здоровых членов их семей и могут привести к развитию тяжелой геморрагической телеангиэктазии без каких-либо симптомов или семейной отягощенности по болезни Рандю — Вебера — Ослера — наследственной геморрагической телеангиэктазии 1-го типа (ННТ1) [2].

Мутации генов *SMAD*

В деятельности суперсемейства рецепторов TGF- β , который является регулятором роста и развития многих тканей, участвуют также протеины *SMAD*. Это группа внутриклеточных протеинов, которые передают поступающие извне клетки сигналы от лигандов трансформирующего фактора роста к ядру, в результате чего происходит активация определенных генов. Эта группа протеинов включает три подгруппы в соответствии с их ролью в передаче сигналов от рецепторов TGF- β : R-SMADs (receptor-regulated), Co-SMADs (участники-партнеры) и I-SMADs (ингибиторы) [14, 19]. Активация рецепторов серин/треонинкиназы из суперсемейства TGF- β -рецепторов вызывает фосфорилирование R-SMADs (*SMADs* 1, 2, 3, 5, 8, 9). Затем подключается кофактор Co-SMAD (*SMAD4*), образуя комплекс *SMAD/Co-SMAD*, который перемещается к ядру клетки для регулирования генной экспрессии. В свою очередь протеины I-SMADs (*SMADs* 6,7) ингибируют этот процесс [14, 19, 20]. В 2009 г. A. Chida и соавт. обнаружили мутацию гена *SMAD8* у больного с идиопатической легочной артериальной гипертензией, не имевшего мутаций генов *BMPR2* и *ACVRL1* [14]. Получены также данные относительно ассоциации легочной гипертензии с дефектами генов *SMAD1*, *SMAD5* и *SMAD9*, однако эти мутации обнаруживаются редко (<2%) и их патогенетическая роль в развитии легочной гипертензии не получила окончательного объяснения [20]. При обследовании 40 больных с легочной гипертензией, проведенном N. Pfarf и соавт., не най-

дено мутаций генов этого семейства, за исключением трех редких видов полиморфизма гена SMAD9 в группе пациентов с идиопатической/наследственной формой легочной артериальной гипертензии [2].

Патогенетические механизмы легочной гипертензии

В последние годы были получены данные относительно взаимосвязи экспрессии BMPR2, активности SMAD и выработки микро-РНК-фракций, в особенности микро-РНК21, осуществляющей ведущую роль в регуляции контрактильности гладкомышечных клеток [9]. Нарушения микро-РНК обнаружены при наследственной легочной артериальной гипертензии, а также при других вариантах экспериментальной и клинической легочной гипертензии [19]. Если происходит снижение экспрессии BMPR2 с участием поврежденной РНК в эндотелиальных клетках легочных артериальных сосудов, то клетки эндотелия становятся восприимчивы к индуцированному апоптозу. Уязвимость эндотелиальных клеток из-за потери BMPR2 может объяснить снижение числа альвеолярных капилляров и изменения стенки легочных артерий.

Установлено, что BMP-протеины, действуя через рецепторы 2-го типа BMPR2, активируют классический сигнальный механизм (передача сигналов через сеть протеинов от рецепторов клеточной мембраны сквозь цитоплазму непосредственно к ядру с каскадной активацией целевых генов), влияющий на выживание и пролиферацию эндотелиоцитов легочных артерий [21]. Дополнительно происходит активация патогенетического пути, основным эффектом которого является ангионеогенез и регенерация поврежденных кровеносных сосудов. Для этого необходимо взаимодействие между β -катенином (белком, отвечающим за создание и поддержание структуры слоев эпителиальных клеток) и пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) — группой ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции [3]. В результате этого взаимодействия синтезируется белок апелин, дающий аутокринный эффект, — он поддерживает жизнеспособность и миграцию эндотелиоцитов легочных артериальных сосудов и подавляет аномальную пролиферацию гладкомышечных клеток в этих сосудах.

В эксперименте у мышей с отсутствием PPAR- γ спонтанно развивается легочная артериальная гипертензия, которую можно профилировать дозацией апелина. При дефиците экспрессии BMPR2 установлена также эффективность применения естественных продуктов, содержащих NO-производные ненасыщенных жирных кислот, которые дают триггерный эффект для сигнальной патогенетической цепи, обеспечивающей жизнеспособность и размножение эндотелиоцитов в стенке легочных артерий. Как NO-производные ненасыщенных жирных кислот, так и кетокислоты обладают афинно-

стью к PPAR- γ и принимают участие в некоторых механизмах PPAR- γ -зависимой генной экспрессии. Это свойство дополняет их антиоксидантные эффекты, которые реализуются при помощи фактора Nrf2 (NF-E2-related factor 2, белок-регулятор генной транскрипции) и противовоспалительного действия, обусловленного подавлением транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) [3, 21].

Дефицит экспрессии BMPR2 сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов легочного русла в ответ на сигнал TGF- β_1 и BMP2, вместо подавления пролиферации клеток и увеличения способности к апоптозу, что наблюдается в норме при действии этих морфогенетических белков. Нормальный BMPR2-сигнальный механизм оказывает подавляющее влияние на продукцию тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF), играющего важную роль в неоангиогенезе. PDGF, как и эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), участвует в патофизиологическом механизме легочной артериальной гипертензии.

Поскольку BMP4 индуцирует дифференциацию фетальных легочных фибробластов в гладкомышечные клетки и подавляет их пролиферацию, недостаток взаимодействия BMP4 и BMPR2 может привести к увеличению роста популяции миофибробластов, за счет чего происходит утолщение интимы и адвентиции сосудов легочного артериального русла при легочной гипертензии. В культуре гладкомышечных клеток из стенок легочных артерий BMP2 регулирует PPAR- γ -зависимую генную транскрипцию, и ключевым (таргетным) геном является ген APOE (аполипопротеина E), который оказывает мощное антиатеросклеротическое действие. У мышей с делецией гена APOE на диете с высоким содержанием жиров развивается легочная артериальная гипертензия, а у мышей с делецией гена, отвечающего за синтез PPAR- γ , легочная гипертензия возникает даже при нормальной диете. В отношении гладкомышечных клеток артерий большого круга кровообращения APOE может подавлять их пролиферацию путем фосфорилирования и интернализации корцептора PDGF — LDL-рецепторного протеина-1 (LRP1). Подавление PDGF-рецептора иматинибом (Gleevec) может привести к обратному развитию легочной артериальной гипертензии в эксперименте у крыс и может улучшить прогноз у больных с терминальной стадией легочной гипертензии. Помимо apoE, другой ключевой целью воздействия PPAR- γ является адипонектин, который способен изолировать PDGF-BB и подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артерий [3].

Роль новых миссенс-мутаций гена *BMPR1B*

В 2012 г. A. Chida и соавт. впервые обнаружили две новые миссенс-мутации рецептора *BMPR1B* у больных с идиопатической (первичной) легочной артериальной гипертензией. Рецептор *BMPR1B* относится к семейству протеинов BMP, принадлежащих, в свою очередь, к TGF- β -суперсемейству. Патогенетические эффекты TGF- β -BMP реализуются при помощи двух типов рецепторов: существует 7 видов рецепторов 1-го типа (ALK1; ALK2; *BMPR1A* или ALK3; ALK4; ALK5; *BMPR1B*, или ALK6; ALK7) и 5 видов рецепторов 2-го типа (ActR2A; ActR2B; TGF- β R2; AMHR2; *BMPR2*). Протеины группы BMP вступают в независимые связи с рецепторами 1-го и 2-го типов. Например, BMP-4 может связываться с одной из разновидностей рецепторов 1-го типа — *BMPR1B* и одним из рецепторов 2-го типа — *BMPR2*. Рецепторы 2-го типа после связывания с лигандом фосфорилируют и активируют рецепторы 1-го типа. Далее активированные рецепторы 1-го типа распространяют сигнал путем фосфорилирования ряда транскрипционных факторов — протеинов семейства SMAD. Рецептор *BMPR1B* активирует SMAD1, SMAD5 и SMAD8 также путем фосфорилирования. Эти активированные протеины SMAD вступают в комплекс с общим кофактором, SMAD4, и накапливаются в ядре, где они взаимодействуют с транскрипторами-регуляторами целевых генов [14].

A. Chida и соавт. считают, что обнаруженные ими новые мутации гена *BMPR1B* вызывают усиление BMP-сигналов, что противоречит принятой гипотезе о патогенетической роли мутаций гена *BMPR2*, предполагающей снижение интенсивности BMP-сигналов как причину развития легочной артериальной гипертензии. Дело в том, что у человека экспрессия рецепторов *BMPR1B* на гладкомышечных клетках в стенке легочных артерий выше, чем на человеческих эндотелиоцитах в микрососудах и эндотелиоцитах в легочных артериях [14]. Кроме того, у больных с легочной

артериальной гипертензией экспрессия *BMPR1B* на гладкомышечных клетках легочных артерий более чем в 10 раз превышает таковую в группе контроля [10]. Существуют также данные о том, что расстройства экспрессии *BMPR2* ведут к снижению активности сигналов от BMP2 и BMP4, но одновременно и к усилению сигналов от BMP6 и BMP7 в гладкомышечных клетках артериальных сосудов легких [11].

Согласно исследованию A. Chido и соавт., мутация F392L гена *BMPR1B* значительно индуцирует фосфорилирование SMAD8 и усиливает транскрипционную активность в присутствии SMAD8 либо SMAD8/SMAD4. Напротив, мутация S160N не индуцирует так отчетливо перечисленные субстраты [14]. Эта разница может быть связана с позицией мутации в гене *BMPR1B*. Мутация F392L локализуется в одном из функциональных доменов — в домене серин/треонинкиназы, тогда как мутация S160N находится вне функциональной части домена. Однако мутация S160N может также обладать целевым функциональным действием, поскольку комплекс *BMPR1B* S160N совместно со SMAD8 и SMAD4 индуцирует высокую активность [14]. По мнению авторов, сочетанное участие SMAD8 и SMAD4 более физиологично, чем только участие SMAD8. Есть ряд работ, в которых показано, что у больных с идиопатической и наследственной легочной артериальной гипертензией, а также вторичной легочной гипертензией и веноокклюзивной легочной гипертензией были идентифицированы мутации гена *BMPR2*, локализованные вне функциональных доменов [1, 8, 11, 15]. Возможно, они обладают особыми функциями в сравнении с уже известными функциональными доменами как в *BMPR2*, так и в *BMPR1B* генах [14, 21]. Требуется дальнейшее исследование роли функций *BMPR1B* в патогенезе легочной артериальной гипертензии с использованием культур человеческих гладкомышечных клеток и экспериментальных моделей мутаций гена *BMPR1B*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1: S32—S42.
2. Pfarr N., Fischer C., Ehlken N. et al. Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Res Res*. 2013; 14: 3.
3. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2012; 122:12: 4306—4313.
4. Lane K.B., Machado R.D., Pauculo M.W. et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension: The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 81—84.
5. Sankelo M., Flanagan J.A., Machado R. et al. *BMPR2* mutations have short lifetime expectancy in primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat* 2005; 26: 2: 119—124.

6. Deng Z., Morse J.H., Slager S.L. *et al.* Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737—744.
7. Harrison R.E., Berger R., Haworth S.G. *et al.* Transforming growth factor-beta, receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; 111: 435—441.
8. Humbert M., Deng Z., Simonneau G. *et al.* BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Res J* 2002; 20: 518—523.
9. Kang H., Davis-Dusenbery B.N., Nguyen P.H. *et al.* Bone morphogenetic protein 4 promotes vascular smooth muscle contractility by activating microRNA-21 (miR-21), which down-regulates expression of family of dedicator of cytokinesis (DOCK) proteins. *J Biol Chem* 2012; 287: 6: 3976—3986.
10. Takeda M., Otsuka F., Nakamura K. *et al.* Characterization of the bone morphogenetic protein (BMP) system in human pulmonary arterial smooth muscle cells isolated from a sporadic case of primary pulmonary hypertension: Roles of BMP type 1B receptor (activin receptor-like kinase 6) in the mitotic action. *Endocrinology* 2004; 145: 4344—4354.
11. Yu P.B., Beppu H., Kawai N. *et al.* Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor deletion reveals BMP ligand-specific gain of signaling in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 2443—2450.
12. Abdalla S., Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 2006; 43: 2: 97—110
13. Trembath R.C., Thomson J.R., Machado R.D. *et al.* Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325—334.
14. Chida A., Shintani M., Nakayama T. *et al.* Missense mutations of the BMPR1B (ALK6) Gene in Childhood Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J* 2012; 76: 1501—1508.
15. Roberts K.E., McElroy J.J., Wong W.P. *et al.* BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371—374.
16. Machado R.D., Pauculo M.W., Thomson J.R. *et al.* BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92—102.
17. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219—1263.
18. Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43—54.
19. Drake K.M., Zygmunt D., Mavrakakis L. *et al.* Altered MicroRNA processing in heritable pulmonary arterial hypertension: an important role for Smad-8. *Am J Res Crit Care Med* 2011; 184: 12: 1400—1408.
20. Nasim M.T., Ogo T., Ahmed M. *et al.* Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 12: 1385—1389.
21. Sztrymf B., Coulet F., Girerd B. *et al.* Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Res Crit Care Med* 2008; 177: 1377—1383.

Поступила 02.09.13

Митохондриальные нарушения при прогрессирующих мышечных дистрофиях

Д.А. Харламов, Т.И. Баранич, О.С. Грознова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Mitochondrial disorders in progressive muscular dystrophies

D.A. Kharlamov, T.I. Baranich, O.S. Groznova

Research Clinical Institute of Pediatrics; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

В обзоре литературы приводятся данные о роли митохондриальных нарушений в патогенезе различных прогрессирующих мышечных дистрофий. Описываются изменения при миодистрофиях Дюшенна, конечностно-поясных, лицелопаточно-плечевой (Ландузи—Дежерина). Обзор основан как на клинических, так и на экспериментальных исследованиях, проведенных на моделях животных. Наряду с участием митохондрий в патогенезе заболеваний описываются пути лечения миодистрофий, основанные на компенсации энергетических нарушений, преодолении окислительного стресса и нарушений функции митохондрий. Изучение митохондрий при различных заболеваниях мышц дает в руки врачей методы лечения, не приводящие к излечению, но позволяющие компенсировать нарушения, вызванные мутациями генетического аппарата.

Ключевые слова: дети, прогрессирующие мышечные дистрофии, миодистрофия Дюшенна, конечностно-поясная мышечная дистрофия, лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия, митохондрия, окислительный стресс, патогенез, лечение.

The literature review gives data on the role of mitochondrial disorders in the pathogenesis of different progressive muscular dystrophies. It describes changes in Duchenne, limb-girdle, facial scapulohumeral (Landuzi—Degerina) muscular dystrophies. The review is based on both clinical and experimental animal studies. Along with the implication of mitochondria in the pathogenesis of the diseases, it describes muscular dystrophy treatment options compensating for energy disorders and overcoming oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Mitochondrial studies in different muscle diseases hand physicians treatment modalities that fail to lead to recovery, but compensate for disorders caused by mutations in the genetic apparatus.

Key words: children, progressive muscular dystrophies, Duchenne muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, facial scapulohumeral muscular dystrophy, mitochondrion, oxidative stress, pathogenesis, treatment.

Нервно-мышечные заболевания, в частности, обусловленные генетическими дефектами миопатии являются наиболее частыми и нередко фатальными наследственными заболеваниями человека. Только при одном заболевании — прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна заболеваемость составляет 1 на 3500 живорожденных мальчиков.

К сожалению, до сих пор не разработаны специфические методы лечения подавляющего большинства заболеваний этой группы. В связи с этим большой интерес вызывают методы неспецифического, общего для всех миопатий воздействия на мышечные волокна. Эти методы позволяют компенсировать вызванные мутациями генов нарушения и сохра-

нить функциональное состояние мышц на достаточном для поддержания жизнедеятельности пациентов уровне как можно дольше. Исследования указанных воздействий представляют не только практический, но и научный интерес в области общей патологии. Открытие «одинаковых патологических явлений для всех заболеваний» представляет собой «важнейшее фундаментальное положение, вытекающее из исследований на внутриклеточном, молекулярном уровне, которое может и должно стать основным атрибутом общей теории патологии» [1].

Большой интерес в исследованиях патогенетических механизмов миопатий привлекают энергетические клеточные органеллы — митохондрии. В этом обзоре мы приведем данные исследований роли митохондрий при некоторых прогрессирующих мышечных дистрофиях.

Свидетельством универсальности роли митохондрий в патогенезе различных заболеваний мышц является исследование, проведенное J. Müller-Höcker и соавт. [2]. Гистохимическим методом были исследованы материалы 646 мышечных биопсий. Активация белка, свидетельствующая о слабом сопряжении в митохондриях, была выявлена фокально или диффузно

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:28–33

Адрес для корреспонденции: Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии и детской хирургии, руководитель Центра нервно-мышечной патологии Грознова Ольга Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы того же учреждения 125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Баранич Татьяна Ивановна — асп. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

в 28% биоптатов независимо от основного заболевания. Наиболее часто она была обнаружена при митохондриальных миопатиях и мышечной дистрофии Дюшенна. В меньшей степени она была представлена при нейрогенной атрофии. В 92% всех случаев ослабления сопряжения наблюдалась пролиферация митохондрий. С другой стороны, в 20% всех случаев с митохондриальной пролиферацией, включавших 19 случаев диффузной митохондриальной миопатии и 3 — прогрессирующей наружной офтальмоплегии, не была обнаружена активация фермента АТФ-азы. Приведенные результаты показывают, что ослабление сопряжения окислительного фосфорилирования тесно, но не обязательно связано с пролиферацией митохондрий. Оно наблюдается при митохондриальных миопатиях, но также и при других заболеваниях мышц с различным патогенезом.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

Наибольший интерес у исследователей вызывает прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызываемая мутацией в гене, ответственном за синтез белка дистрофина. Ген располагается в коротком плече хромосомы X (Xp21.2).

Из ранних работ следует отметить статью А. Afifi и соавт. [3], посвященную возможности определения носительства мутантного гена болезни Дюшенна посредством электронной микроскопии. Авторы описали нарушения митохондрий, выявленные при исследовании материалов мышечной биопсии у 5 женщин-носительниц. Массивные субсарколеммальные скопления внешне нормальных митохондрий были отмечены в 4 биоптатах. В этих скоплениях присутствовали плотные осмиофильные тельца и липидные капли. Саркоlemma над такими агрегатами была значительно растянута. Среди массы нормальных митохондрий имелось некоторое количество больших митохондрий, кристы которых были удалены друг от друга, что приводило к уменьшению плотности пространства между кристами. В некоторых волокнах субсарколеммальные митохондриальные агрегаты состояли в основном из митохондрий с паракристаллическими включениями. Некоторые из них были удлинены и истончены, каждая содержала от 2 до 4 паракристаллических включений. Среди митохондрий были рассеяны липидные капли и гликоген. Митохондриальные скопления были более обильны в субсарколеммальных областях, а некоторые находились между миофибриллами. Расширенные цистерны саркоплазматического ретикулама были обнаружены у трех носительниц. Некоторые из них располагались между миофибриллами в непосредственной близости от Z-полосок и нередко были связаны с митохондриями. М. Cullen и J. Fulthorpe [4] высказали мнение, что процесс агрегации миофибрилл при дистрофическом процессе связан с дефектами митохондрий, Z-полосок и саркоплазматического ретикулама.

В 1985 г. было проведено исследование [5] активности митохондриальной моноаминоксидазы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна у 14 больных мальчиков. Результаты исследования показали, что при миодистрофии Дюшенна наблюдается снижение активности моноаминоксидазы в митохондриях с одновременным повышением активности этого фермента в окружающей митохондрии среде, что, возможно, обусловлено нарушением проницаемости мембран митохондрий скелетных мышц при мышечной дистрофии Дюшенна.

В последнее время проводится большое количество экспериментальных исследований, направленных в конечном итоге на поиски подходов к лечению заболевания.

Работа Le Borgne и соавт. [6] посвящена выявлению метаболических изменений, происходящих в клетках пациента с миодистрофией Дюшенна, особенно с точки зрения гомеостаза левокарнитина, метаболизма жирных кислот на уровне митохондрий и пероксисом, а также оценке их влияния на структуру и функцию мембраны миоцитов. В своем исследовании авторы сравнили структурные и функциональные характеристики клеток пациентов с миодистрофией Дюшенна и контрольных клеток: при использовании меченого L-карнитина было выявлено существенное снижение захвата и внутриклеточного уровня L-карнитина в клетках больных. С этими изменениями связано снижение митохондриального метаболизма, что заметно при анализе матричной РНК (мРНК), участвующей в кодировании митохондриальных белков. L-карнитин может увеличивать активность митохондрий и частично восстанавливать митохондриальное окисление жирных кислот. Анализ митохондриальных ферментов показал заметное снижение количества мРНК, кодирующей ферменты, участвующие в митохондриальном β -окислении. Добавление L-карнитина не модифицирует экспрессию ни митохондриальной, ни пероксисомной мРНК. Вероятно, добавка L-карнитина может улучшить ферментативную транспортную активность внутри митохондрий и через митохондриальную мембрану. Данные исследования свидетельствуют о том, что в клетках с дефицитом дистрофина имеет место снижение уровня L-карнитина. Описанные биохимические изменения оказывают влияние на структуру клеточной мембраны, так как они связаны с изменениями состава фосфолипидов и распределения холестерина в мембране.

В исследовании J. Percival и соавт. [7] была использована модель болезни Дюшенна у мышей. При проведении неинвазивной спектроскопии было показано, что дефицит дистрофина нарушает локализацию субсарколеммального пула митохондрий, снижает эффективность работы митохондрий и ограничивает максимальную митохондриальную мощность,

генерирующую аденозинтрифосфат. В митохондриях исследуемой модели наблюдалось значительное разобщение окислительного фосфорилирования и снижение способности синтеза АТФ, его содержание в мышечной ткани уменьшено.

Важным при болезни Дюшенна, во многом определяющим продолжительность жизни, является поражение сердечной мышцы. Кальциевые каналы L-типа — основной путь поступления кальция в кардиомиоциты, что крайне важно для их сокращения. Н. Viola [8] в своей работе попытался выявить влияние изменений тока в кальциевых каналах L-типа на функцию митохондрий у мышей с дефицитом дистрофина. Изменения тока в кальциевых каналах L-типа и гомеостаза кальция играют роль в развитии кардиомиопатии при миодистрофии Дюшенна. На изменения тока в кальциевых каналах L-типа и на функцию митохондрий могут влиять белки цитоскелета всей клетки. Активация кальциевых каналов L-типа агонистом дигидропиридина BayK (—) вызвала значительно большее увеличение уровня цитозольного Ca^{2+} у мышей с дефицитом дистрофина, чем в желудочковых миоцитах «дикого типа». В соответствии с повышенным содержанием цитозольного Ca^{2+} уровень остаточного митохондриального Ca^{2+} , восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и митохондриального супероксида был значительно выше у мышей с дефицитом дистрофина по сравнению с «диким типом». Активация канала BayK (—) привела к дальнейшему увеличению уровня митохондриального Ca^{2+} , NADH и супероксида в миоцитах мышей с дефицитом дистрофина. В митохондриях, выделенных из сердца 8-недельных мышей, активность клеточного дыхания и комплексов митохондриальной электронно-транспортной цепи была схожа с активностью митохондрий «дикого типа». Это позволяет сделать заключение, что функция митохондрий при повышенном уровне остаточного Ca^{2+} в неповрежденных миоцитах модели мышей с миодистрофией и активация кальциевых каналов L-типа способствуют изменениям в митохондриальной обработке кальция, что может вести к развитию кардиомиопатии.

В ответ на повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} митохондрии могут подвергаться так называемой «модуляции проницаемости» из-за повышенной проницаемости переходной поры канала внутренней мембраны митохондрий [9]. Митохондриальная дисфункция в связи с преждевременным открытием этой поры была обнаружена при некоторых миопатиях, в том числе при врожденной мышечной дистрофии Ульриха [10], конечностно-поясной миодистрофии [11] и при мышечной дистрофии Дюшенна у мышей с дефицитом дистрофина [12], что подтверждает универсальный характер участия митохондрий в патологических процессах при мио-

патиях. Идея о том, что Ca^{2+} -зависимая митохондриальная дисфункция, связанная с нарушением проницаемости мембраны митохондрий, является первичным звеном мышечной дистрофии Дюшенна, была выдвинута еще в 1976 г. [13]. В последнее время она подтверждается частичным восстановлением пораженных мышц, наблюдаемым после ингибирования митохондриального циклофилина D [14, 15].

Имеются предложения использовать исследование митохондриальных дисфункций в качестве клеточных биомаркеров для мониторинга дистрофиопатий и ответа на фармакологическое лечение [16].

Продолжаются поиски методов лечения миопатий. При изучении круглого червя *Caenorhabditis elegans* [17] в качестве модели мышечной дистрофии Дюшенна было установлено, что циклоспорин А (CsA) в низких дозах снижает проявления мышечной дистрофии и действует, по крайней мере частично, через митохондриальный циклофилин D. Это послужило основанием для выдвижения гипотезы о том, что циклоспорин А влияет на модуляцию митохондриальной проницаемости через ингибирование циклофилина D. Анализ структуры и функции митохондрий выявил сильнейшую фрагментацию митохондрий, которая появляется до того, как могут быть обнаружены признаки дегенерации. Более того, задержка митохондриальной фрагментации путем блокировки способствующего делению гена *drp-1* уменьшает проявления дегенерации мышц и улучшает способность к передвижению у нематод с дистрофией. Таким образом, митохондрии играют ключевую роль в начале процесса дегенерации мышц и могут быть мишенью выбора для разработки новых методов терапии миодистрофии Дюшенна.

В работе К. Baltgalvis и соавт. [18] изучалось изменение активности митохондриальных ферментов цитратсинтазы, β -гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, цитохромоксидазы в мышцах мышей с дефицитом дистрофина. При длительной низкоинтенсивной физической нагрузке активность указанных ферментов была почти на 25% выше у мышей, получивших нагрузку, по сравнению с малоподвижными животными. Наряду с этим при длительной мышечной активности у мышей улучшились показатели мышечной силы, уменьшилась утомляемость. Признаков разрушения мышц при физической нагрузке не было получено. Авторы считают, что у модели мышей с мышечной дистрофией сохранена способность к митохондриальной адаптации. Проведенные исследования дают основания для разработки методов лечебной физкультуры, которая позволит замедлить прогрессирование функциональных нарушений при мышечной дистрофии Дюшенна.

Митохондрии являются основными внутриклеточными фотоакцепторами, и тот факт, что мышечная ткань содержит исключительно большое количество

митохондрий, позволяет предположить, что низкоинтенсивная лазерная (световая) терапия может быть очень успешна при поражениях мышц. Лазерная терапия предлагается для лечения пациентов с травмами мышц, при переутомлении и при миодистрофии Дюшенна [19].

Подтверждают роль митохондрий в патогенезе миодистрофии Дюшенна и серии работ по успешному применению «энерготропных» препаратов для лечения этого заболевания. Проведены исследования эффективности идебенона при дистрофинопатии. Этот препарат является близким к убихинону (коэнзим Q₁₀), улучшает функции дыхательной цепи митохондрий и уменьшает повреждающее действие окислительного стресса. В экспериментальной работе [20] на мышцах с дефицитом дистрофина было показано кардиопротективное действие идебенона, улучшение переносимости физической нагрузки. Во второй фазе двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования [21] были определены переносимость и эффективность терапии идебенонем у детей с миодистрофией Дюшенна. Наблюдался 21 мальчик, препарат назначался в дозе 450 мг в сутки, продолжительность курса составляла 12 мес. Повысилась пиковая радиальная систолическая деформация левого желудочка и значительно увеличилась максимальная скорость выдоха. Терапия хорошо переносилась. При совместном применении идебенона и кортикостероидов положительное влияние идебенона на респираторную функцию снижается [22]. Это требует дальнейшего тщательного исследования.

Конечностно-поясные мышечные дистрофии

Конечностно-поясные мышечные дистрофии — генетически гетерогенная группа нервно-мышечных расстройств с изолированным или преимущественным поражением плечевого и тазового поясов.

L. Bisceglia и соавт. [23] наблюдали 19 членов четырех поколений итальянской семьи с аутосомно-доминантной конечностно-поясной мышечной дистрофией. Клинические исследования показали вариабельность экспрессивности с точки зрения возраста начала заболевания и его тяжести. Четверым пациентам с тяжелым течением заболевания была проведена мышечная биопсия, и в двух случаях признаки мышечной дистрофии сочетались с субсарколеммальным накоплением митохондрий и наличием множественных делеций митохондриальной ДНК. Сканирование генома с использованием микросателлитных маркеров выявило дефект в хромосоме 3 (3p23—p25).

Хорошо известно, что у пациентов, страдающих мышечной дистрофией, происходит апоптоз скелетных мышечных волокон. В своем исследовании I. Hadj Salem и соавт. [24] предположили, что функциональный полиморфизм генов, участвующих в митохондриальном пути апоптоза, может модулировать

интенсивность апоптоза, лежащего в основе потери мышечной массы. Этот же полиморфизм при конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2C способствует вариабельности фенотипов пациентов с одной и той же с.521delT мутацией в гене *SGCG*. Наличие апоптоза было подтверждено мышечной биопсией, проведенной у пациентов с указанным заболеванием. Затем было проведено генотипирование десяти потенциально функциональных однонуклеотидных полиморфизмов в генах *TP53*, *BCL-2* и *BAX*, кодирующих митохондриальный путь апоптоза. Потенциально генотипзависимые Bcl-2 и p53 белки, экспрессированные в скелетных мышцах, были исследованы при помощи вестерн-блоттинга и иммуноферментного анализа. Результаты показали, что мышечные клетки с TP53-R72R и TP53-16 bp del/del генотипами имеют повышенный уровень белка p53, который может быть более эффективен в индукции апоптоза путем активации проапоптотической экспрессии генов. Кроме того, BCL2-938 AA генотип был связан с повышенной экспрессией Bcl-2 белка в мышцах пациентов по сравнению с генотипом 938CC, в то время как нет никаких доказательств значительного различия в BAX гаплотипах. Результаты показывают, что увеличение экспрессии Bcl-2 белка, который находится в митохондриях, перинуклеарной мембране и в эндоплазматическом ретикулуме, может нейтрализовать проапоптотические пути и тем самым уменьшить потери мышечной массы.

Мутации нелизосомальной цистеинпротеазы — кальпаина-3 вызывают аутосомно-рецессивную конечностно-поясную мышечную дистрофию. I. Krametrova и соавт. [25] исследовали морфологические и биохимические доказательства митохондриальных нарушений в кальпаин-3 нокаутированных мышцах, в том числе нарушение ультраструктуры и распределения митохондрий. Морфологические нарушения в мышцах связаны с уменьшением образования *in vivo* митохондриальной АТФ, что было измерено при помощи магнитно-резонансной спектроскопии. Этот анализ показал, что активность фермента β-окисления VLCAD (ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной углеродной цепью) была снижена в митохондриальной фракции кальпаин-3 нокаутированных мышц по сравнению с «диким типом», что, вероятно, отражает общую митохондриальную дисфункцию. Эти данные предполагают, что митохондриальные нарушения, ведущие к окислительному стрессу и дефициту энергии, являются важными патологическими чертами кальпаинопатии и, возможно, представляют собой вторичные эффекты отсутствия кальпаина-3. Кроме этого, D. Hicks и соавт. [26] подтверждают роль дисрегуляции проницаемости переходной поры канала внутренней мембраны митохондрий в миобластах при конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2B.

Лицелопаточно-плечевая мышечная дистрофия (болезнь Ландузи—Дежерина)

Эта форма мышечной дистрофии встречается с частотой 1–2 на 100 000 населения; вызывается мутацией в гене *DUX4*, находящемся на длинном плече хромосомы 4 (4q35); наследуется по аутосомно-доминантному типу. У большинства пациентов симптомы отмечаются в лице, руках, ногах и туловище. Проведено исследование митохондриальной функции и окислительного стресса в биоптатах мышечной ткани и в крови у больных с лицелопаточно-плечевой мышечной дистрофией и у их здоровых ровесников [27]. Показано, что уровень окислительного стресса и связанное с ним повреждение, а также уровень антиоксидантных ферментов (каталаза, медь-цинкзависимая супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза) были выше в мышцах у пациентов, чем у здоровых. В мышцах при лицелопаточно-плечевой мышечной дистрофии были выявлены признаки недостаточности митохондриальной функции (снижение активности цитохром С оксидазы и снижение синтеза АТФ). Кроме того, у всех пациентов было значительно снижено соотношение между восстановленной и окисленной формами глутатиона и, как следствие, накопление окисленного глутатиона. Кроме того, был определен низкий уровень цинка (кофактор супероксиддисмутазы), селена (кофактор глутатионпероксидазы, участвующей в элиминации продуктов перекисного окисления липидов и катализирующей восстановление перекисей липидов) и витамина С. Выраженность системного окислительного стресса и митохондриальной дисфункции коррелировала с функциональными нарушениями мышц. Продукция митохондриями АТФ прямо коррелировала с выносливостью четырехглавых мышц и величиной максимального произвольного сокращения. Концентрация в плазме окисленного глутатиона отрицательно коррелировала с выносливостью мышц, величиной максимального произвольного сокращения и состоянием, преодолеваемым при двухминутном тесте. Приведенные данные убеждают, что антиоксиданты, способные модулировать или снижать окислительное повреждение, могут быть полезны для поддержания функций мышц при указанном заболевании.

При лицелопаточно-плечевой мышечной дистрофии выявлено повышение уровня адениннуклеотида транслокатора-1. Этот Ca^{2+} -зависимый белок является компонентом митохондриальной переходной поры и может быть важным фактором в развитии нарушения митохондриальной мембраны. Наряду с этим повышено содержание фактора некроза опухоли. Представлены данные об успешном применении препарата дилтиазема (блокатора кальциевых каналов) у пациентов с болезнью Ландузи—Дежерина [28]. Высказано предположение о том, что комбинация блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов фактора некроза опухоли α уменьшит влияние этих повреждающих факторов у больных.

Отечественные ученые проводят исследования, направленные на клиническую оценку митохондриальных изменений при миодистрофиях. После проведения оценки корреляционного и кластерного анализов митохондрий в группе больных с мышечными дистрофиями (Сухоруков В. С.) был сделан вывод о существовании двух креодов (устойчивых путей) патоморфологических изменений: 1) вариант изменений, связанный с выраженными некротическими повреждениями мышечных волокон при наличии специфических особенностей миодистрофий, но без проявления специфических признаков митохондриальной дисфункции; 2) вариант изменений, связанный с относительно большей сохранностью мышечной ткани, но с признаками митохондриальных изменений. Возможно, эти признаки определяют в основном компенсаторный характер митохондриальных изменений [29].

Изучение митохондрий при различных заболеваниях мышц дает в руки врачей методы лечения, не приводящие к излечению, но позволяющие компенсировать нарушения, вызванные мутациями генетического аппарата. Терапия, направленная на поддержание энергетических возможностей мышечной ткани, требует, наряду с рекомендациями, выработанными при экспериментальных исследованиях, индивидуального подхода в отношении как подбора препаратов, так и продолжительности курсов лечения. Несмотря на большой интерес к этим исследованиям, мы пока находимся в начале пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лисицын Ю.П. История медицины. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 381. (Lisitsyn Yu.P. History of Medicine. M: GEHOTAR-Media 2011; 381.)
2. Müller-Höcker J., Pongratz D., Hübner G. Activation of mitochondrial ATPase as evidence of loosely coupled oxidative phosphorylation in various skeletal muscle disorders. A histochemical fine-structural study. *J Neurol Sci* 1986; 74: 2—3: 199—213.
3. Afifi A.K., Bergman R.A., Zellweger H. A possible role for electron microscopy in detection of carriers of Duchenne type muscular dystrophy. *Journal of neurology. Neurosurgery and Psychiatry* 1973; 36: 4: 643—650.
4. Cullen M.J., Fulthorpe J.J. Stages in fibre breakdown in Duchenne muscular dystrophy. An electron-microscopic study. *J Neurol Sci* 1975; 24: 2: 179—200.
5. Бадалян Л.О., Аманова З.Н., Темин П.А. и др. Митохондриальная моноаминоксидаза при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. *Вопр мед химии* 1985; 34: 1: 68—71. (Badalyan L.O., Amanova Z.N., Temin P.A. et al. Mitochondrial monoamine oxidase in progressive Duchenne muscular dystrophy. *Vopr med khimii* 1985; 34: 1: 68—71.)
6. Le Borgne F., Guyot S., Logerot M. et al. Exploration of lipid metabolism in relation with plasma membrane properties of Duchenne muscular dystrophy cells: influence of L-carnitine. *PLoS One* 2012; 7: 11: 49346
7. Percival J.M., Siegel M.P., Knowels G. et al. Defects in mitochondrial localization and ATP synthesis in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy are not alleviated by PDE5 inhibition. *Hum Mol Genet* 2013; 1: 22: 1: 153—167.
8. Viola H.M., Davies S.M., Filipovska A. et al. L-type Ca(2+) channel contributes to alterations in mitochondrial calcium handling in the mdx ventricular myocyte. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 15: 304: 6: 767—775.
9. Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca(2+)-dependent apoptosis and necrosis. *Cell Calcium* 2011; 50: 3: 222—233.
10. Angelin A., Tiepolo T., Sabatelli P. et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Ullrich congenital muscular dystrophy and prospective therapy with cyclosporins. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 3: 991—996.
11. Baghdiguian S., Martin M., Richard I. et al. Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the IκappaB alpha/NF-kappaB pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nat Med* 1999; 5: 5: 503—511.
12. Reutenauer J., Dorchies O.M., Patthey-Vuadens O. et al. Investigation of Debio 025, a cyclophilin inhibitor, in the dystrophic mdx mouse, a model for Duchenne muscular dystrophy. *Br J Pharmacol* 2008; 55: 4: e 574—584.
13. Wrogemann K., Pena S.D. Mitochondrial calcium overload: A general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet* 1976; 27: 1(7961): 672—674.
14. Millay D.P., Sargent M.A., Osinska H. et al. Genetic and pharmacologic inhibition of mitochondrial-dependent necrosis attenuates muscular dystrophy. *Nat Med* 2008; 14: 4: 442—447.
15. Wissing E.R., Millay D.P., Vуagniaux G. et al. Debio-025 is more effective than prednisone in reducing muscular pathology in mdx mice. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 11: 753—760.
16. Pellegrini C., Zulian A., Gualandi F. et al. Melanocytes-a novel tool to study mitochondrial dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Cell Physiol* 2013; 228:6: 1323—1331.
17. Giacomotto J., Brouilly N., Walter L. et al. Chemical genetics unveils a key role of mitochondrial dynamics, cytochrome c release and IP3R activity in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2013; 15: 22: 4562—4578.
18. Baltgalvis K. A., Jarrod A., Call J.A. et al. Exercise Training Improves Plantarflexor Muscle Function in mdx Mice. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 9: 1671—1679.
19. Ferraresi C., Hamblin M.R., Parizotto N.A. Low-level laser (light) therapy (LLLT) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light. *Photonics Lasers Med* 2012; 1: 4: 267—286.
20. Buyse G.M., Van der Mieren G., Erb M. et al. Long-term blinded placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenone in the dystrophin deficient mdx mice: cardiac protection and improved exercise performance. *Eur Heart J* 2009; 30: 1: 116—124.
21. Buyse G.M., Goemans N., van den Hauwe M. et al. Idebenone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 6: 396—405.
22. Buyse G.M., Goemans N., van den Hauwe M. et al. Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 9: 912—920.
23. Bisceglia L., Zoccolella S., Torraco A. et al. A new locus on 3p23—p25 for an autosomal-dominant limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1H. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 6: 636—641.
24. Hadj Salem I., Kamoun F., Louhichi N. et al. Impact of single-nucleotide polymorphisms at the TP53-binding and responsive promoter region of BCL2 gene in modulating the phenotypic variability of LGMD2C patients. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 7: 7479—7486.
25. Kramerova I., Kudryashova E., Wu B. et al. Mitochondrial abnormalities, energy deficit and oxidative stress are features of calpain 3 deficiency in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 17: 3194—3205.
26. Hicks D., Lampe A.K., Laval S.H. Cyclosporine A treatment for Ullrich congenital muscular dystrophy: a cellular study of mitochondrial dysfunction and its rescue. *Brain* 2009; 132: 1: 147—155.
27. Turki A., Hayot M., Carnac G. et al. Functional muscle impairment in facioscapulohumeral muscular dystrophy is correlated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 5: 1068—79.
28. Lefkowitz D.L., Lefkowitz S.S. Fascioscapulohumeral muscular dystrophy: a progressive degenerative disease that responds to diltiazem. *Med Hypotheses* 2005; 65: 4: 716—721.
29. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика-М 2011; 288. (Sukhorukov V.S. Study of mitochondrial pathology. M: Medpraktika-M 2011; 288.)

Поступила 25.11.13

Профилактика и прогнозирование пищевой аллергии у детей в антенатальном и постнатальном периодах

С.В. Богданова, Л.И. Ильенко, И.И. Сидоров, О.В. Тарасова, С.Н. Денисова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Городская поликлиника №219; Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

Prevention and prediction of food allergy in children in the antenatal and postnatal periods

S.V. Bogdanova, L.I. Ilyenko, I.I. Sidorov, O.V. Tarasova, S.N. Denisova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; City Polyclinic Two Hundred and Nineteen, Moscow; G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow

Частота пищевой аллергии, по данным разных авторов, составляет от 4 до 7,5% в детской популяции. В статье представлены современные аспекты профилактики и прогнозирования пищевой аллергии в антенатальном и постнатальном периодах у детей. Выявление детей с повышенным риском развития аллергических реакций позволяет провести соответствующую профилактику до рождения ребенка. Эффективность первичной профилактики повышается, если учитывать особенности иммунного статуса и иммунных реакций в неонатальном периоде у детей с отягощенным по аллергии семейным анамнезом. В постнатальном периоде к факторам, провоцирующим появление аллергии, относятся несоблюдение матерью гипоаллергенной и элиминационной диеты в период лактации; курение; позднее прикладывание к груди; искусственное вскармливание, а также раннее введение прикорма или продуктов, не соответствующих возрасту ребенка, частые вирусные, паразитарные инфекции и наличие очагов хронической инфекции. Сформулированы основные принципы антенатальной профилактики пищевой аллергии, которые включают рациональное питание здоровой беременной женщины; гипоаллергенное питание беременной женщины, страдающей аллергической патологией; улучшение экологической обстановки и создание гипоаллергенных бытовых условий. Постнатальная профилактика заключается в ограничении у новорожденных излишней медикаментозной терапии, раннего искусственного вскармливания, проведение профилактики вирусных инфекций.

Ключевые слова: плод, новорожденный ребенок, пищевая аллергия, профилактика, прогнозирование.

According to different authors, the rates of food allergy range from 4 to 7,5% in a pediatric population. The paper presents the current aspects of the prevention and prediction of food allergy in infants in the antenatal and postnatal period. Identification of babies at increased risk of allergic reactions allows appropriate prevention before birth. The efficiency of primary prevention increases when the specific features of the immune status and immune reactions in the neonatal period are considered in babies with a family history of allergy. The postnatal risk factors of allergy include maternal non-compliance with hypoallergenic and elimination diets during lactation; smoking; late attachment to the breast; formula feeding, early use of age-inappropriate complementary foods; frequent viral and parasitic infections, and chronic infection foci. The basic principles in the antenatal prevention of food allergies are laid down, which include a balanced diet in a healthy pregnant woman; a hypoallergenic diet in a pregnant woman with allergic disorders; improvement of the environment; and creation of hypoallergenic living conditions. Postnatal prophylaxis is to limit excessive neonatal drug therapy and early bottle-feeding, and to prevent viral infections.

Key words: fetus, neonatal infant, food allergy, prevention, prediction.

С ростом урбанизации наблюдается тенденция к увеличению аллергических заболеваний у детского

и взрослого населения. От 70 до 90% детей первого года жизни имеют кожные проявления аллергии [1, 2]. По данным R. Buckley (1982), частота пищевой аллергии составляет 7,5% во всей детской популяции [3]. Исходя из данных об увеличении числа пациентов первых лет жизни с аллергическими заболеваниями (в мире до 15–20% и в России до 34% [4]), Т.У. Архипова пришла к выводу, что основной акцент должен быть сделан на профилактике аллергии в антенатальном и постнатальном периодах. Атопический статус начинает формироваться в антенатальном периоде развития [5]. Поэтому совокупность факторов риска, действующих в антенатальном и постнатальном периодах и вызывающих сенсибилизацию организма, нуждается в углубленном изучении.

Развитие пищевой аллергии у детей имеет мульти-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:34–39

Адрес для корреспонденции: Богданова Светлана Владимировна — врач-педиатр Городской поликлиники №219 Москвы
125373 Москва, б-р Яна Райниса, д. 47

Ильенко Лидия Ивановна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Тарасова Ольга Владимировна — асс. той же каф. указанного учреждения
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Денисова Светлана Николаевна — д.м.н., проф. той же каф. указанного учреждения, врач-педиатр Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского Москвы

Сидоров Игорь Иванович — к.м.н., главн. врач консультативно-диагностической поликлиники указанной больницы
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

факторный характер. К факторам риска возникновения пищевой аллергии у детей относят аллергические заболевания у матери, токсикозы беременных, медикаментозную терапию беременной, перегрузку пищевого рациона кормящих женщин молочными продуктами.

Аллергические реакции развиваются только в сенситилизованном организме при повторном контакте с аллергеном и сопровождаются аллергическим воспалением, повреждением тканей и проявлением клинических симптомов аллергических болезней. В период внутриутробного развития воздействие внешних факторов может вызывать внутриутробную сенситилизацию. Организм ребенка знакомится как с физиологическими наборами антигенов, так и с антигенами, которые являются потенциальными индукторами аллергии. Происходит процесс формирования толерантности. Однако существуют научные работы, в которых доказано, что такой контакт является фактором внутриутробной сенситилизации [6].

Защиту человека от чужеродных агентов обеспечивает иммунная система, обладающая мощными механизмами защиты, среди которых основными внешними барьерами, предотвращающими проникновение микробов в организм человека, являются кожа и слизистые оболочки [7–10]. Состояние иммунной системы новорожденного ребенка сдерживает избыточный иммунный ответ, который мог бы возникнуть на повышенную антигенную стимуляцию. Это становится возможным за счет незрелости многих звеньев иммунитета и повышенной функции супрессорных, т.е. сдерживающих факторов иммунитета [11].

У новорожденных детей активность большинства факторов неспецифической защиты снижена. Так, кожа новорожденных тонкая, структура ее незрелая, кожные покровы имеют повышенную проницаемость и восприимчивость к инфекциям. Недостаточная кислотность желудочной среды и высокая проницаемость кишечной стенки определяют сниженную сопротивляемость новорожденных к возбудителям инфекций и токсинам, попавшим с едой и питьем.

Недостаточность фагоцитоза и системы комплемента обуславливает склонность к более тяжелому течению инфекций и развитию осложнений у новорожденных детей. Интерферон — белок, обладающий противовирусным свойством. У новорожденных способность вырабатывать интерферон снижена, это определяет ослабленную степень защиты новорожденных детей от вирусных инфекций. Особенностью клеточного иммунитета новорожденных детей является сниженная киллерная активность Т-лимфоцитов [12].

Гуморальный иммунный ответ осуществляется через жидкие среды организма — кровь, лимфу, межклеточную жидкость. У новорожденного ребенка IgM в крови обнаруживаются в очень низких концентрациях (эти антитела не проходят через плаценту, способность к их синтезу у новорожденных снижена). Уровень анти-

тел класса G у новорожденных соответствует материнскому, так как эти иммуноглобулины проникают через плаценту. Таким образом, обеспечивается передача гуморального иммунитета от матери к плоду.

Эффективность первичной профилактики повышается, если учитывать особенности иммунного статуса и иммунных реакций в неонатальном периоде у детей с отягощенным по аллергии семейным анамнезом. Среди факторов риска формирования аллергии у детей основным признается наследственная предрасположенность [13, 14]. Данные исследований позволяют прогнозировать развитие пищевой аллергии при отягощенном аллергоанамнезе у родственников первой степени родства. Учеными выявлен генетически обусловленный маркер пищевой аллергии — HLA-B16. Риск по формированию пищевой аллергии при отягощенном по аллергии анамнезе одного из родителей составляет 25%, двух — до 40–60%, но известны случаи, когда у родителей с отягощенным анамнезом рождались здоровые дети, и в то же время аллергия отмечена в 1–6% случаев у детей, не имеющих отягощенной по аллергии наследственности [15].

В реализации наследственной предрасположенности особую роль в антенатальном периоде играет высокий уровень антигенной нагрузки на плод, связанный с патологическим течением беременности и родов, с нарушением питания матери во время беременности, нерациональным приемом медикаментозных препаратов (например, низкомолекулярных гепаринов, ношпы, папаверина, дюфастона), воздействием профессиональных вредностей, односторонним углеводным питанием, злоупотреблением продуктами, являющимися облигатными аллергенами [16].

В постнатальном периоде количество факторов, провоцирующих появление аллергии, возрастает. К ним относят несоблюдение женщиной гипоаллергенной и элиминационной диеты в периоде лактации; курение; позднее прикладывание к груди; искусственное вскармливание, а также раннее введение прикорма или продуктов, не соответствующих возрасту ребенка [17]. Кроме того, немаловажное значение имеют частые вирусные, паразитарные инфекции и наличие очагов хронической инфекции. Частый контакт с микробами окружающей среды может привести к изменению иммунных механизмов, что в свою очередь приведет к повышению уровня IgE и вызовет формирование атопии [18].

Большое значение в развитии пищевой аллергии у детей имеют органическая и функциональная патология различных органов и систем желудочно-кишечного тракта, ферментопатия (лактазная недостаточность), расстройства микробиоценоза кишечника [19]. Возникающие при этом нарушения вызывают повреждения пищеварительного барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что сопровождается уменьшением продукции секреторного IgA и ведет

к повышенному накоплению гистамина, кининов, противовоспалительных цитокинов. Эти процессы приводят к увеличению проницаемости слизистой оболочки для аллергенов и их усиленному всасыванию, что является одним из значимых пусковых механизмов сенсибилизации. Формирование микрофлоры организма, в первую очередь кожи и кишечника, происходит с самого рождения ребенка, при прохождении по родовым путям. Нарушение колонизационной резистентности кишечника, связанное с изменением состава постоянной микрофлоры, способствует колонизации патогенных и условно-патогенных бактерий, нарушению основных функций, приводит к формированию дисбиоза и как следствие — пищевой аллергии [20, 21]. Раннее прикладывание новорожденного к груди оказывает существенное влияние на формирование кишечного биоценоза. Установлено, что перинатальное и постнатальное назначение пробиотической флоры, особенно *Lactobacillus rhamnosus*, привело к снижению развития атопического дерматита у детей группы риска наполовину.

К одним из основополагающих факторов, влияющих на появление аллергических заболеваний, относится характер вскармливания новорожденного ребенка. Анализ показал, что частота развития аллергии к белкам коровьего молока у детей составляет 2–3% [22].

Существует много публикаций о защитных механизмах грудного вскармливания. В грудном молоке находятся лактоглобулины, содержащие чужеродные аллергены; олигосахариды, выполняющие защитную функцию, относящиеся к пребиотикам, которые способствуют формированию микробиоценоза [23–25].

Выявление детей с повышенным риском развития аллергических реакций позволяет провести соответствующую профилактику задолго до рождения ребенка. Отечественные и зарубежные исследователи указывают на то, что у женщин, страдающих аллергическими болезнями, внутриутробная сенсибилизация плода к пищевым и другим аллергенам происходит уже в антенатальном периоде. Чаще всего это связано с избыточным употреблением беременной женщиной коровьего молока и высокоаллергенных продуктов [26, 27]. Предполагается, что антиген может проникнуть через плаценту в организм плода как в комплексе с IgE-антителами матери, так и с амниотической жидкостью в кишечник плода [28]. Сформулированы основные принципы антенатальной профилактики пищевой аллергии: рациональное питание здоровой беременной женщины; гипоаллергенное питание беременной женщины, страдающей аллергической патологией; улучшение экологической обстановки и создание гипоаллергенных бытовых условий [29–33].

Постнатальная профилактика заключается в ограничении у новорожденных излишней медикаментозной терапии и раннего искусственного вскармливания, ведущего к стимуляции синтеза IgE в раннем постна-

тальном периоде. Соблюдать диету и режим питания необходимо не только ребенку, но и матери, кормящей грудью.

На первом году жизни сенсибилизированные дети нуждаются в грудном вскармливании. Низкая антигенная нагрузка в сочетании с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами грудного молока снижает опасность развития аллергии у грудных детей [34]. При недостатке грудного молока докорм следует осуществлять смесями на основе гидролизатов белка профилактического или лечебно-профилактического назначения, чтобы предотвратить или максимально отсрочить контакт ребенка с белками коровьего молока. Эти дети нуждаются в индивидуальном подходе к подбору продуктов, блюд прикорма и срокам его введения [35]. Применение соевых смесей возможно при аллергии к белкам коровьего молока, так как в их состав не входят молочный белок, лактоза, глютен [36].

Широко известно о гипоаллергенных свойствах козьего молока. Белки козьего молока отличаются от белков коровьего молока по фракционному составу и по структурным, физико-химическим и иммунным свойствам. Пропорция белков в козьем молоке приближена к таковой в женском молоке. В состав козьего молока входит лизоцим, известный своими бактерицидными свойствами, а также биологически активные нутриенты, нуклеотиды, свободные аминокислоты, полиамины [37, 38]. Детское питание на основе цельного козьего молока используется в Австралии и Новой Зеландии в течение 30 лет, в России — 13 лет и доступно в 20 странах мира. Рандомизированные клинические исследования, проведенные с помощью двойного слепого метода, доказали, что это детское питание обеспечивало такой же рост и нутритивный статус младенцев, как и сыровоточные формулы на основе коровьего молока или грудное молоко. Европейское агентство по безопасности продуктов питания пришло к выводу, что молочные формулы на основе цельного козьего молока соответствуют европейским требованиям к составу детских формул и что они безопасны при использовании в детском питании [39]. В отечественной литературе опубликованы результаты исследований, указывающие на возможность применения адаптированных формул «Нэнни» на основе цельного козьего молока в питании детей раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока, а также детей из группы риска по развитию аллергии [40].

На появление пищевой аллергии оказывает влияние состав и сроки введения прикорма. Введение прикорма детям с пищевой аллергией осуществляется с учетом периода, тяжести аллергического процесса, спектра причинно-значимой сенсибилизации. По данным некоторых исследователей, прикорм у детей из групп риска по развитию аллергических заболеваний должен вводиться позднее, чем у здоровых детей. При этом необходимо осуществлять индивидуальный подбор

продукта. У детей группы высокого риска развитие проявлений пищевой аллергии можно предотвратить, избегая раннего введения в рацион высокоаллергенных продуктов (яйцо, орехи, рыба и морепродукты, фрукты и овощи яркой окраски, шоколад) [41, 42]. Предпочтение следует отдавать продуктам с низким аллергенным потенциалом: светлым сортам ягод, фруктов и овощей, гипоаллергенным безглютеновым кашам, свинине, индейке, мясу кролика [43, 44]. Диетотерапия у детей, страдающих пищевой аллергией с поливалентной пищевой сенсibilизацией, состоит из гипоаллергенных рационов из одного вида пищевых продуктов — мяса, овощей, зерновых культур, фруктов, масла. Продолжительность устранения из питания продуктов, причинно-значимых в развитии аллергии, определяется уровнем сенсibilизации к ним и обычно составляет короткий период: от 1 до 3 нед [45]. При невозможности определения такого продукта рекомендовано применение ротационной диеты [46]. Ее назначают, когда наблюдается аллергическая реакция к продукту определенной группы, при этом возможна непереносимость других продуктов, входящих в ту же группу. Результатом такой диеты является определение причинно-значимого продукта, вызывающего аллергическую реакцию. К одним из основных условий ротационной диеты относится соблюдение следующих правил: ни один продукт не следует употреблять чаще одного раза в четыре дня и ни один продукт того же семейства — чаще одного раза в два дня; разрешенный продукт желательно употреблять не чаще одного раза в день. Остается малоиз-

ученным вопрос, когда иммунный Th2 ответ, являясь нормальным в периоде новорожденности, становится патологическим и приводит к сенсibilизации и заболеванию и когда этот иммунный ответ становится «ответственным» за особую модель реактивности. Несмотря на большое количество наблюдений, используемых при сравнительном обследовании новорожденных из группы высокого риска (от родителей с атопией) и из группы низкого риска (от родителей без атопии), полученные результаты противоречивы [47].

Пищевая аллергия, проявляясь с самого рождения ребенка, оказывает значительное влияние на развитие систем организма, на его устойчивость к инфекции. Начинать профилактические мероприятия, несомненно, следует с раннего выявления беременных женщин из группы риска по наследованию и формированию аллергических заболеваний, систематического наблюдения за ними и своевременной коррекции пищевого рациона. После рождения ребенка, особенно при его попадании в группу риска, особое внимание должно быть уделено питанию матери, ребенка, соблюдению элиминационной, а при необходимости — гипоаллергенной, диеты, своевременному введению прикорма [48]. Важным этапом в профилактике пищевой аллергии является не только разработка профилактических программ, но и обеспечение их реализации, что будет иметь положительные результаты только при тесном сотрудничестве специалистов различных областей (акушер-гинеколог, неонатолог, аллерголог-иммунолог, гастроэнтеролог, педиатр).

ЛИТЕРАТУРА

1. Намазова-Баранова Л.С. (ред.) Аллергия у детей: от теории к практике. М: Союз педиатров России, 2010; 166—199. (Namazova-Baranova L.S. (red.) Children's allergy: from theory to practice. M: Soyuz pediatrov Rossii, 2010; 166—199.)
2. Соколов Е.И. Клиническая иммунология. Руководство для врачей. М: Медицина 1998; 269. (Sokolov E.I. Clinical immunology. Guideline for doctors. M: Meditsina 1998; 269.)
3. Buckley R.H., Dees S.C. Nutritional and antigenetic effects of two bovine milk preparations in infants. J Pediatr 1969; 74: 238—245.
4. Архипова Т.У., Хаитов Р.М., Лусс Л.В. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC. Аллергия, астма и клин иммунол 1998; 9: 58—69. (Arkhipova T.U., Khaitov R.M., Luss L.V. et al. Prevalence of symptoms of children's bronchial allergy, nasal allergy and allergodermatosis by ISAAC criterions. Allergiya, astma i klin immunol 1998; 9: 58—69.)
5. Барышников А.Ю., Торубарова Н.А., Алымкулова Э.Д. Иммунологическая характеристика ранних предшественников лимфоидных клеток человека. Гематол и трансфузиол 1985; 11: 45—49. (Baryshnikov A.YU., Torubarova N.A., Alymkulova E.H.D. Immunological characteristics of early progenitors of human's lymphoid cells. Gematol i transfuziol 1985; 11: 45—49.)
6. Боровик Т.Э., Гмошинский И.В., Мазо В.К. и др. Оценка проницаемости кишечного барьера у детей первого года жизни с нарушениями функции кишечника. Рос педиат журн 2002; 4: 7—10. (Borovik T.E.H., Gmoshinskij I.V., Mazo V.K. et al. Evaluation of permeability of intestinal barrier in infants with intestinal tract malfunctions. Ros pediat zhurn 2002; 4: 7—10.)
7. Галанина А.В. Иммунологические параметры, изменения клиничко-лабораторных показателей и их коррекция при атоическом дерматите у детей раннего возраста: Авто-

- реф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2008; 34. (Galanina A.V. Immunological characteristics, changes of clinical-laboratory values and its improvements at infant atopic dermatitis: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Perm', 2008; 34.)
8. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Нормы и патология. М: Медицина 2010; 752. (Khaïtov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Norm and abnormality. M: Meditsina 2010; 752.)
 9. Antunez C., Torres M.J., Corzo J.L. Different lymphocyte markers and cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells in children with acute atopic dermatitis. Allergol Immunopathol (Madr) 2004; 32: 5: 252—258.
 10. Балаболкин И.И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Педиатрия 1997; 1: 63—67. (Balabolkin I.I. Children's gastrointestinal food allergy. Pediatriya 1997; 1: 63—67.)
 11. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. М: ГЭОТАРМЕД 2000; 768. (Patterson R., Grehmmer L.K., Grinberg P.A. Allergic diseases: diagnostics and treatment. M: GEHOTARMED 2000; 768.)
 12. Колесникова С.М., Левкова Е.А., Денисова С.Н., Богданова С.В. Клинико-иммунологические особенности новорожденных детей, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности. Рос аллергол журн 2013; 4: 54—59. (Kolesnikova S.M., Levkova E.A., Denisova S.N., Bogdanova S.V. Clinical-immunological features of infants, born from mothers with threatened miscarriage. Ros allergol zhurn 2013; 4: 54—59.)
 13. Bjerg A., Hedman L., Perzanowski M.S. Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children. Pediatrics 2007; 120: 4: 741—748.
 14. Storro O., Oien T., Dotterud C. A primary health-care intervention on pre- and postnatal risk factor behavior to prevent childhood allergy. The Prevention of Allergy among Children in Trondheim (PACT) study. BMC Public Health 2010; 28: 10: 443.
 15. Денисова С.Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б. и др. Анализ антенатальных и постнатальных факторов риска у детей раннего возраста с atopическим дерматитом. Вопр практ педиат 2013; 4: 68—73. (Denisova S.N., Belitskaya M.YU., Sentsova T.B. et al. Analysis of prenatal and postnatal risk factors for infants with atopic dermatitis. Voпр практ pediat 2013; 4: 68—73.)
 16. Белан Э.Б., Гавриков Л.К., Касьянова А.С. и др. Атопический дерматит у детей — пре- и перинатальные факторы риска. Рос аллергол журн 2012; 2: 19—22. (Belan E.N.B., Gavrikov L.K., Kas'yanova A.S. et al. Children's atopic dermatitis- pre and perinatal risk factors. Rossijskij allergologicheskij zhurnal 2012; 2: 19—22.)
 17. Hansen K., Mangrio E., Lindstrom M., Rosvall M. Early exposure to second hand tobacco smoke and the development of allergic diseases in 4-year-old children in Malmo, Sweden. BMC Pediatr 2010; 23: 10: 61.
 18. Национальные институты здоровья США. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр. М 2002; 22—24. (National health institute of USA. Global strategy of treatment and preventive treatment of bronchial asthma. M 2002; 22—24.)
 19. Лусс Л.В. Проблемы пищевой аллергии в гастроэнтерологии. Лечащий врач 2004; 4: 68—72. (Luss L.V. Food allergy problems in gastroenterology. Lechashhij vrach 2004; 4: 68—72.)
 20. Денисова С.Н., Белицкая М.Ю., Ворожко И.В. и др. Особенности гастроинтестинального синдрома у детей раннего возраста с atopическим дерматитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 4: 118—124. (Denisova



БИБИКОЛЬ

детское и диетическое питание

На основе козьего молока фермерских хозяйств Новой Зеландии

смеси НЭННИ®



На основе НОВОЗЕЛАНДСКОГО козьего молока и смеси НЭННИ®

БИБИКАША®

- Производится из органических групп
- Содержит комплекс пребиотиков
- Без добавления сахара и подсластителей
- Не содержит коровьего молока

МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ НЭННИ- ЭТО ПОЛНОСТЬЮ АДАПТИРОВАННЫЕ КАЗЕИНОВЫЕ ФОРМУЛЫ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНОГО КОЗЬЕГО МОЛОКА

- Без добавления молочной сыворотки
- Прошли 12- летние мультицентровые исследования в России
- Безопасность и эффективность смесей на основе новозеландского козьего молока для питания детей доказана 6- летними клиническими исследованиями и признана в Европе (Заключение EFSA 2012; 10(3): 2603)

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Здоровым детям при невозможности грудного вскармливания
- Для профилактики непереносимости белков коровьего молока и риска развития пищевой аллергии у детей
- Детям с непереносимостью белков коровьего молока
- Детям с недостаточным набором веса
- Детям с функциональными нарушениями пищеварения при отсутствии лактазной недостаточности
- Детям со склонностью к запорам *
- Детям с неустойчивым стулом**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Лактазная недостаточность
- Аллергия и/или сенсибилизация к козьему молоку

*- только НЭННИ 1 с пребиотиками, НЭННИ 2 с пребиотиками, НЭННИ 3
**- только НЭННИ классика и НЭННИ 3

БИБИКАШИ

- Обеспечивают ребенка важными питательными веществами
- Формируют привычку к здоровому питанию
- Укрепляют иммунитет
- Помогают ребенку набирать вес в соответствии с возрастными нормами
- Снижают риск развития аллергии при введении прикорма
- Подходят для детей с непереносимостью белков коровьего молока

КАЖДАЯ БИБИКАША ПОЛЕЗНА ПО-СВОЕМУ

- **Гречневая БИБИКАША** содержит белок с высокой биологической ценностью, богата железом, медью, фосфором, витаминами группы В, селеном, пищевыми волокнами. Сложные углеводы гречневой крупы медленно усваиваются и обеспечивают организму ребенка длительное поступление энергии. Для здоровых детей и детей с непереносимостью белков коровьего молока. Для детей со склонностью к запорам.
- **Овсяная БИБИКАША** наиболее богата пищевыми волокнами, кальцием, марганцем, линолевой кислотой. Крупа содержит белок с высокой биологической ценностью, витамины группы В, витамин Е. Обладает обволакивающим и противовоспалительным действием на желудочно-кишечный тракт. Для здоровых детей, и детей с непереносимостью белков коровьего молока. Для детей со склонностью к запорам.
- **Рисовая БИБИКАША** богата незаменимыми аминокислотами. Клетчатки в рисовой каше немного, поэтому она не раздражает желудочно-кишечный тракт. Также рисовая каша обладает свойством впитывать и выводить из кишечника вредные для организма вещества. Для здоровых детей и детей с непереносимостью коровьего молока. Для детей со склонностью к диарее. Рисовая каша может быть рекомендована после перенесенной кишечной инфекции.

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. При невозможности или недостаточности грудного вскармливания, перед применением смеси проконсультируйтесь с врачом. Дети, склонные к острым аллергическим реакциям, должны получать любые молочные смеси под наблюдением врача. БИБИКАША на основе козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению: овсяная каша с 5 месяцев, гречневая каша с 4 месяцев, рисовая каша с 4 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.



- S.N., Belitskaya M.YU., Vorozhko I.V. et al. Features of gastrointestinal syndrome in infants with atopic dermatitis. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011; 4: 118—124.)
21. *Lodinova-Zadnikova R., Prokesova L., Kocourkova I.* Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 2: 201—206.
22. *Host A.* Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 6: 1: 33—37.
23. *Степанова А.Н.* Клинико-эпидемиологические особенности и напряженность антиэндоксинового иммунитета при кожных формах аллергии у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2000; 21. (Stepanova A.N. Clinical-epidemiological features and antiendotoxin immunity stress at infant dermatologic allergy: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M 2000; 21.)
24. *Урсова Н.И.* Современные технологии в коррекции дисбактериозов у детей. М 2003; 83. (Ursova N.I. Modern technologies in children's disbacteriosis care. M 2003; 83.)
25. *Фатеева Е.М., Гмошинская М.В.* Естественное вскармливание и кишечные инфекции: концепция протекторных эффектов женского молока. *Вопр дет диетол* 2003; 2: 60—63. (Fateeva E.M., Gmoshinskaya M.V. Breast feeding and intestinal infections: concept of protection effect of human milk. *Vopr det dietol* 2003; 2: 60—63.)
26. *Lehrer S.B.* Genetic modification of food allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 5: Suppl. 3: S19—S25.
27. *Денисова С.Н., Сенцова Т.Б., Белицкая М.Ю.* Антенатальные факторы риска развития atopического дерматита у детей и возможности их коррекции в дородовом периоде. *Рос аллергол журн* 2010; 5: 79—86. (Denisova S.N., Sentsova T.B., Belitskaya M.YU. Prenatal risk factors of atopic dermatitis of children and its care at pre-delivery period. *Ros allergol zhurn* 2010; 5: 79—86.)
28. *Погомий Н.Н., Святкина О.Б., Мишина Т.Г.* Лейкотриены пуповинной крови как маркеры внутриутробной сенсибилизации и развития аллергических реакций на первом году жизни. *Рос вестн перинатол и педиат* 2001; 6: 28—34. (Pogomij N.N., Svyatkina O.B., Mishina T.G. Leukotrienes of cord blood as markers of intrauterine immunization and allergy response at infancy period. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2001; 6: 28—34.)
29. *Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н.* Атопический дерматит у детей. М: Медицина 1999; 239. (Balabolkin I.I., Grebenyuk V.N. Children's atopic dermatitis. M: Meditsina 1999; 239.)
30. *Конь И.Я., Сафронова А.И.* Заболеваемость детей первого года жизни в Российской Федерации: значение алиментарно-зависимой патологии. *Вопр дет диетол* 2006; 2: 77—79. (Kon' I.YA., Safronova A.I. Infants' morbidity rate in Russian Federation: alimentary addicted pathologies. *Vopr det dietol* 2006; 2: 77—79.)
31. *Тутельян В.А., Конь И.Я., Фатеева Е.М. и др.* Алиментарная профилактика пищевой непереносимости у новорожденных и детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании. Информационное письмо №1. М 2005; 13. (Tutel'yan V.A., Kon' I.YA., Fateeva E.M. i dr. Alimentary prophylaxis of food intolerance in breast-fed infants. Information circular №1. M 2005; 13.)
32. *Денисова С.Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б., Богданова С.В.* Постнатальная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. *Лечащий врач* 2013; 7: 2—4. (Denisova S.N., Belitskaya M.YU., Sentsova T.B., Bogdanova S.V. Postnatal prevention of an allergy to proteins of cow milk in infants. *Lechashhij vrach* 2013; 7: 2—4.)
33. *Yang K.D., Chang J.C., Chuang H.* Gene-gene and gene-environment interactions on IgE production in prenatal stage. *Allergy* 2010; 65: 6: 731—739.
34. *Chandra R.K.* Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 380—388.
35. *Ванханен В.Д.* Нутрициология. Донецк 2003; 220. (Vankhanen V.D. Nutritiology. Donetsk 2003; 220.)
36. *Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 2: 221—229.
37. *Clark S., Sherbon J.W.* Alpha s1-casein, milk composition and coagulation-properties of goat milk. *Small Ruminant Research* 2000; 38: 123—134.
38. *Muraro M.A., Giampietro P.G., Galli E.* Soy formulas and nonbovine milk. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: Suppl. 1: 97—101.
39. EFSA Panel on Dietetic Products, N. a. A. N. 2012. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA Journal* 2012; 10: 2603. www.efsa.europa.eu/efsajournal
40. *Денисова С.Н., Сенцова Т.Б., Белицкая М.Ю.* Оценка клинико-иммунологической эффективности комплексной терапии у детей первого года жизни с atopическим дерматитом. *Рос аллергол журн* 2013; 5: 69—74. (Denisova S.N., Sentsova T.B., Belitskaya M.YU. Evaluation of clinical-immunological effectiveness of complex therapy in infants with atopic dermatitis. *Ros allergol zhurn* 2013; 5: 69—74.)
41. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2003; 604. (Drannik G.N. Clinical immunology and allergology. M: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» 2003; 604.)
42. *Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н.* Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. *Вопр практи педиат* 2010; 4: 52—57. (Zakharova I.N., Dmitrieva YU.A., Surkova E.N. Late effects of improper children's feeding. *Vopr prakt pediatri* 2010; 4: 52—57.)
43. *Birch E.E., Khoury J.C., Berseth C.* The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatr* 2010; 156: 6: 902—906.
44. *Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.* Продукты прикорма на зерновой основе в питании детей первого года жизни. *Лечащий врач* 2010; 8: 58—60. (Zakharova I.N., Dmitrieva YU.A. Baby supplemental feeding products at cereal base at infancy. *Lechashhij vrach* 2010; 8: 58—60.)
45. *Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н. и др.* Эффективность естественного вскармливания при лечении атопического дерматита, обусловленного аллергией к белкам коровьего молока, у детей первого года жизни. М 2005; 24. (Balabolkin I.I., Sentsova T.B., Denisova S.N. et al. Effectiveness of breast feeding at treatment of atopic dermatitis, associated with milk's protein allergy in infancy. M 2005; 24.)
46. *Эрль Лиз.* Пищевая аллергия. Пер. с англ. М: Крон-Пресс 1996; 110. (EHrl' Liz. Food allergy. Translated from English. M.: Kron-Press, 1996; 110.)
47. *Amoudrus P., Minang J.T., Sundström Y. et al.* Pregnancy, but not the allergic status, influences spontaneous and induced interleukin-1 β , IL-6, IL-10 and IL-12 responses. *Immunology* 2006; 119: 18—26.
48. *Chandra R.K., Puri S., Hamed A.* Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ* 1989; 299: 228—230.

Поступила 04.12.13

Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде

Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period

E.S. Sakharova, E.S. Keshishyan

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

На основании анализа 15-летнего периода деятельности Центра коррекции развития недоношенных детей разработаны и изложены принципы организации наблюдения, лечения и абилитации недоношенных детей в постнатальном периоде. Обсуждается необходимый уровень квалификации и профессиональных навыков врача, потребность в специалистах и лабораторном обследовании. Представлена схема наблюдения недоношенного ребенка в течение 3 лет жизни, методы оценки психомоторного развития и здоровья недоношенного ребенка с учетом его скорректированного возраста.

Ключевые слова: недоношенные дети, психомоторное развитие, последующее наблюдение.

Based on the analysis of its 15-year activities, the Center for Development Correction in Premature Infants has developed and laid down principles in the organization of a follow-up, treatment, and habilitation of premature infants in the postnatal period. The authors discuss a physician's required qualification and professional skills and needs for specialists and laboratory studies. They present a scheme for following up a premature baby during 3 years of life and methods for evaluating the psychomotor development and health of a premature baby with consideration with his/her adjusted age.

Key words: premature infants, psychomotor development, follow-up.

Благодаря современным достижениям в неонатологии в настоящее время выживает все больше недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой при рождении. Опыт показывает, что к моменту выписки из стационара эти дети готовы к домашнему уходу, но им требуется специальное педиатрическое наблюдение.

В мировой практике и в нашей стране создана и развивается трехуровневая система оказания помощи новорожденным и, в частности, недоношенным детям: 1-й уровень — физиологическая адаптация новорожденного; 2-й уровень — нарушение адаптации среднетяжелой и легкой степени; 3-й уровень — тяжелое нарушение адаптации. В нашей стране 2-й уровень соответствует отделению патологии новорожденных или отделению второго этапа выхаживания недоношенных детей, 3-й уровень соответствует отделениям реанимации и интенсивной терапии. Проходя последовательно отделения 2-го и 3-го уровня, недоношенные дети, достигшие массы тела 2000 г, способные удерживать тепло и самостоятельно сосать, выписываются домой под наблюдение вра-

ча амбулаторно-поликлинической службы. Те дети, у которых сохраняется выраженная неврологическая симптоматика, переводятся в неврологические отделения детских больниц. Однако в последние годы частота переводов в неврологические стационары становится все меньше в связи с тем, что необходимое лечение в остром периоде гипоксически-ишемического повреждения дети получают в неонатальном стационаре.

Вместе с тем ни само заболевание, ни общие проблемы, связанные с недоношенностью и незрелостью, на этом не заканчиваются, и прогноз развития ребенка, по-прежнему, остается непредсказуемым. В связи с высоким риском тяжелого неврологического дефицита, а также возможным формированием хронической патологии дыхательной системы ребенка для общей педиатрической сети очевидными являются именно две основные проблемы — патология дыхательной системы и неврологические расстройства. На этом акцентируют свое внимание участковые педиатры, формируя привычный стереотип отношения к недоношенному ребенку как к маленькому неполноценному существу.

Анализ историй болезни показал, что одни врачи утрируют замедление прироста навыков и показателей психомоторного развития, постоянно проводя параллель с доношенными сверстниками, а другие недооценивают состояние здоровья недоношенных детей. Это происходит потому, что пока еще нет до-

© Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:40–45

Адрес для корреспонденции: Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., в.н.с.

Центра коррекции развития недоношенных детей НИКИ педиатрии

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. Центра коррекции развития недоношенных детей указанного учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

статочного опыта ведения детей (особенно с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении), имеющих такие заболевания, от которых ранее все недоношенные младенцы погибали.

Чтобы проследить развитие и состояние здоровья этого контингента детей, в 90-е годы XX века при отделениях патологии новорожденных были открыты так называемые кабинеты катамнеза, целью работы которых являлась констатация проблем у обратившихся детей, оценка их развития к году жизни. Прием, как правило, осуществлялся врачом-неонатологом отделения второго этапа выхаживания новорожденных или молодым специалистом-педиатром. Возможности дополнительного обследования специалистами узкого профиля, проведения лабораторных и функциональных проб не было. Количество детей все время увеличивалось — родители, сталкиваясь с трудностями выхаживания недоношенных, стремились сохранить связь с неонатологами. Это привело к тому, что кабинеты катамнеза перестали справляться с нагрузкой и выполнять свою функцию. Тем не менее за годы их существования был накоплен колоссальный опыт наблюдения, проведена большая работа по систематизации полученных знаний.

В результате клинических наблюдений и научных исследований стало ясно, что после того, как недоношенные дети подготовлены к домашнему уходу, у них сохраняется множество проблем, которые не исчезают ни к 42-й неделе гестации, ни впоследствии, сохраняя свое влияние практически на всю жизнь.

В первые два года жизни у недоношенных детей могут наблюдаться следующие изменения со стороны органов и систем:

- нарушения ЦНС;
- нарушения нейросенсорного аппарата (ретинопатия, снижение слуха);
- дыхательные расстройства, связанные с незрелостью легочной ткани, незрелостью центральной регуляции и бронхолегочной дисплазией;
- кардиопатии;
- постгипоксическая нефропатия;
- дисфункция желудочно-кишечного тракта;
- незрелость эндокринной регуляции;
- нарушения фосфорно-кальциевого обмена;
- слабость мышечного каркаса и особенности нервно-мышечной регуляции;
- низкие показатели физического развития.

В этот период нередко возникает необходимость проведения дифференциального диагноза с генетическими синдромами.

На третьем году жизни типичны следующие особенности:

- позднее становление активной речи;
- особенности развития коммуникативности;
- проблемы усидчивости и восприятия;

- трудности развития ассоциативного и логического мышления;
- сложности формирования мелкой моторики;
- протодиссомния;
- низкие показатели физического развития.

С указанными проблемами дети попадают в поликлиническую сеть под наблюдение участковых врачей, которые часто трактуют состояние недоношенных детей без учета особенностей их физиологии. Помимо того, существующее в настоящее время раздельное наблюдение за такими детьми педиатрами и специалистами узкого профиля (неврологами, офтальмологами, гастроэнтерологами, нефрологами и т.д.) сопряжено с постановкой противоречивых диагнозов и назначением обилия препаратов, иногда антагонистического действия.

Таким образом, при имеющейся огромной нагрузке детским поликлиникам достаточно трудно решать узкоспециализированные вопросы по ведению недоношенных детей, особенно с низкой и экстремально низкой массой при рождении.

Все вышеизложенное явилось предпосылкой для создания в 1997 г. Центра коррекции развития недоношенных детей на базе МНИИ педиатрии и детской хирургии. Анализируя 15-летний опыт, мы предлагаем разработанный нами вариант наблюдения за детьми. Условно, в соответствии с названием подобных отделений «follow up» на Западе, мы определили эту структуру как отделение «последующего наблюдения», или Центр коррекции развития недоношенных детей в противовес кабинетам или отделениям катамнеза, созданным при стационарах второго этапа выхаживания недоношенных [1, 2]. Основное отличие мы видим в осуществлении поставленных задач.

Задачами «последующего наблюдения» являются:

- оценка психомоторного развития и динамический контроль состояния здоровья недоношенных детей в течение первых 3 лет жизни;
- дифференциация диагностики у недоношенных детей органической патологии и функциональных расстройств;
- коррекция выявленных отклонений, лечение и обследование с учетом особенностей созревания нервной системы.

Центр состоит из амбулаторно-консультативного отделения, дневного стационара, стационара круглосуточного пребывания. Предусмотрена возможность дистанционного заочного консультирования, в том числе по системе телемедицины.

В настоящее время под наблюдением в центре находятся более 2000 недоношенных детей, из них 420 детей, рожденных с массой тела 1000–1500 г, 110 детей с массой при рождении менее 1000 г, из них 40 детей, рожденных с массой тела 460–640 г.

Основой центра «последующего наблюдения» яв-

ляется амбулаторное звено, которое состоит из консультативных кабинетов и стационара дневного пребывания. Это позволяет недоношенному ребенку большую часть времени находиться в психологически комфортных домашних условиях, предопределяет возможность ранней выписки из стационаров второго этапа, обеспечивает высокую преемственность специалистов третьего этапа. Для детей из удаленных от центра регионов, а также для проведения сложных диагностических и лечебных схем развернут стационар круглосуточного пребывания. В амбулаторно-консультативное отделение принимаются недоношенные дети по обращаемости и по направлению лечебных учреждений Москвы, Московской области и других регионов России.

Методологическая работа центра основана на результатах научных исследований, проводимых в МНИИ педиатрии и детской хирургии. За годы существования центра изучены особенности прироста навыков психомоторного развития недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста; особенности становления мышечного тонуса и динамики безусловных рефлексов в зависимости от гестационного возраста; критерии оценки слуховой функции; критерии созревания нервной системы по данным ЭЭГ и когерентного анализа; особенности формирования биоэлектрической активности сердца; принципы ведения детей с бронхолегочной дисплазией; критерии диагностики и наблюдения при «постгипоксической нефропатии»; принципы ведения детей, рожденных с экстремально низкой массой тела; реабилитация детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, а также после операции вентрикулоперитонеального шунтирования; проводится оперативное и консервативное лечение ретинопатии; большое внимание уделяется разработке психологических основ работы с семьями пациентов.

Научные работы доказывают, что при консультировании заранее трудно определить исход психомоторного развития недоношенного ребенка — глубина поражения ЦНС становится более понятной в процессе наблюдения. С одной стороны, степень незрелости и экстремальные факторы при рождении отрицательно сказываются на развитии малыша, с другой стороны, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный прогноз, поскольку индивидуальные резервные пластические возможности мозга.

Научно-методические разработки сотрудников центра помогают ответить на практические вопросы: кто, где и как будет осуществлять оказание помощи недоношенным детям в постнатальном периоде их жизни.

1. Кто из специалистов должен наблюдать недоношенного ребенка?

В отделениях «последующего наблюдения» должны работать высокообразованные специалисты с ши-

роким кругом умений и знаний в неонатологии, педиатрии, неврологии, гастроэнтерологии, генетики, нутрициологии, вакцинопрофилактике. Кроме того, необходимы специалисты узкого профиля, которые хорошо знают особенности созревания недоношенных детей, это — невролог, кардиолог, врач функциональной диагностики, офтальмолог.

Право на окончательное решение в постановке диагноза, выборе оптимальной схемы лечения должно принадлежать одному основному лечащему врачу. В ином случае многочисленные разнообразные назначения консультантов будут чрезмерной нагрузкой для ребенка.

2. Где будет наблюдаться недоношенный ребенок в постнатальном периоде?

Вариантов может быть много, выбор зависит от условий и возможностей оказания медицинской помощи в лечебном учреждении конкретного города. Для решения этого вопроса очень важно учитывать преемственность между специалистами отделения второго этапа выхаживания и лечебно-профилактического учреждения, и в то же время должна быть возможность использования материально-технической базы педиатрического отделения.

Лучший вариант, когда в педиатрическом учреждении расположены на одной территории отделения первого и второго этапов выхаживания новорожденных, а также Центр последующего наблюдения. Тогда консультанты находятся в шаговой доступности и к перинатальному центру, и к амбулаторно-поликлиническим отделениям, и к стационару. Если таких условий нет, желательно, хотя бы близкое расположение отделения второго этапа выхаживания и педиатрического отделения, что позволит рационально использовать работу окулиста, невролога и других специалистов консультативного отделения.

Если ни одно из отделений второго этапа выхаживания новорожденных в городе не сопряжено с детской больницей, то в этом случае можно организовать центр «последующего наблюдения» на базе крупного педиатрического госпиталя, куда будут направляться все недоношенные дети. Так, в Ярославле на базе перинатального центра организовано амбулаторно-поликлиническое отделение, на базе центральной районной больницы (ЦРБ) оказывается стационарная помощь. В Республике Коми перинатальный центр и ЦРБ находятся рядом. В Самаре такой центр входит в состав многопрофильной детской больницы, которая располагает и неонатальными отделениями второго и третьего уровня.

Под наблюдение нашего центра «последующего наблюдения» берутся все «проблемные» дети по обращаемости и направлению из отделений двух этапов выхаживания новорожденных. Желательно, чтобы первый осмотр проходил через 1 мес после выписки ребенка. В зависимости от перенесенной

патологии выбирается схема и кратность наблюдения — в среднем 1 раз в месяц, а также необходимый комплекс динамического обследования в течение всего первого года жизни ребенка с привлечением специалистов: невропатолога, кардиолога, офтальмолога, сурдолога, пульмонолога, при необходимости, генетика, нефролога, иммунолога и т.д. По разработанной нами методике доказаны наиболее целесообразные, имеющие максимальную диагностическую ценность сроки осмотров детей специалистами и проведения функциональных обследований — нейросонографии, энцефалографии, эхокардиографии, ультразвуковых исследований суставов, сердца, внутренних органов и т.д. Высокая кратность обследований позволяет следить за созреванием недоношенного ребенка и на ранних стадиях выявлять патологию (см. таблицу) [1–3].

Таблица. Схема наблюдения и обследования недоношенного ребенка

Обследование	Месяц жизни																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Общий осмотр (антропометрия, соматический статус, коррекция питания)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка психомоторного развития	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка неврологического статуса	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка ортопедического статуса	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Осмотр окулиста	+	+	+	+		+						+						+
Нейросонография	+																	
Энцефалограмма																		
Электрокардиография	+			+														
Эхокардиография	+																	
Холтеровское мониторирование																		
УЗИ тазобедренных суставов				+														
УЗИ вилочковой железы (тимуса)				+														
УЗИ брюшной полости и почек				+														
Отоакустическая эмиссия				+														
Стволовые вызванные потенциалы																		
Компьютерная аудиометрия																		
Клинический анализ крови	+			+		+						+						
Клинический анализ мочи	+																	
Биохимический анализ крови и мочи, иммунный статус																		

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование; ОАЭ — отоакустическая эмиссия; ЛФК — лечебная физкультура.

3. Как оценить развитие недоношенного ребенка?

Оценку соматического состояния, нервно-психического и моторного развития недоношенного ребенка необходимо проводить на основании скорригированного возраста. Скорригированный возраст — это разница фактического возраста жизни ребенка и недостающих до 37 нед гестации. Простое соотношение показателей развития с данными, характерными для доношенных сверстников, нередко приводит к ошибочной диагностике задержки психомоторного развития и нерациональному назначению специальной терапии.

4. Как оценить состояние недоношенного ребенка?

Самым сложным вопросом рационального ведения недоношенных детей является вопрос оценки их состояния, т.е. определение критериев нормы и патологии. Безусловным критерием здоровья явля-

ется поступательное приобретение навыков психомоторного развития по всем линиям развития в соотношении с возрастом.

Основная идея в выборе метода тестирования заключается в том, что развитие каждого ребенка должно оцениваться по одной и той же шкале, тогда будет заметен прирост функций, другими словами, необходима однотипность исследований. Выбор шкалы определяется приверженностью врача, но в каждом центре она должна быть единой для всех специалистов. Как показали исследования, проведенные в нашем центре, оценка развития ребенка по различным шкалам с учетом линий развития дает примерно одинаковые результаты. На рисунке представлен пример оценки развития конкретного ребенка, родившегося с массой тела 800 г на 28-й неделе гестации. Оценка уровня наличия навыка проводится после тестирования раздельно по каждой линии развития и, таким образом, определяется коэффициент развития (КР).

$KP = BP / XP$, где BP — возраст развития ребенка по выбранной шкале; XP — хронологический возраст ребенка, который может быть фактическим или скорректированным. Развитие недоношенного ребенка целесообразно оценивать с учетом именно скорректированного возраста. Нормой развития считается показатель, равный или более 75. Оценка по разным линиям развития позволяет выявить диссоциацию развития и на основании этого определить возможную причину нарушения [1, 2, 4].

5. Каковы сроки осмотров, кратность и длительность наблюдения недоношенного ребенка?

Целесообразно начинать наблюдение за ребенком примерно через 1 мес после выписки из отделения второго этапа выхаживания, затем консультировать 1 раз в месяц на первом году жизни, 1 раз в триместр на втором году жизни, 1 раз в полугодие на третьем году жизни.

6. Какие принципы лечения недоношенного ребенка?

Лечение ребенка необходимо проводить исходя из его состояния и показателей развития, а не из тяжести неонатального периода и перенесенной перинатальной патологии. При одинаково тяжелом начале исходы развития недоношенных детей могут быть различными, что определяется, прежде всего, компенсаторными возможностями организма и качеством оказания медицинской помощи. В каждом индивидуальном случае течение периода адаптации новорожденного и отягощение акушерского анамнеза матери не определяют исход развития недоношенного ребенка.

Наш 15-летний опыт работы показывает, что самым сложным является разработка стандартов наблюдения. Необходимо сделать так, чтобы недоношенные дети необоснованно не подвергались ятрогенным воздействиям, таким образом, необходим научный подход к ведению этих сложных пациентов.

Кроме того, за долгие годы работы мы убеди-

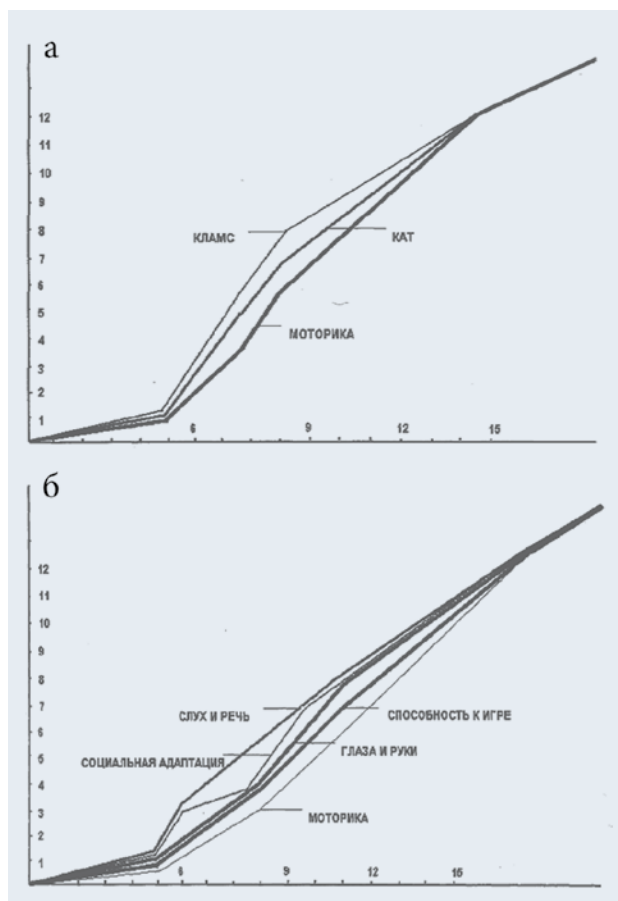


Рисунок. Оценка динамики психомоторного развития на скорректированный возраст по шкале КАТ-КИАМС (а) и шкале Гриффитс (б).

По оси абсцисс — фактический возраст (в мес); по оси ординат — скорректированный возраст (в мес).

лись, что наблюдение за недоношенными детьми не должно ограничиваться трехлетним возрастом (наиболее распространенный период наблюдения), так как в дальнейшем возникает много вопросов: готовы ли дети к обучению в школе, как у них пройдет пубертатный период и будут интегрированы в общество. Практика показывает, что пациенты без двигательных нарушений и умственной отсталости к 3 годам входят в группу нормального исхода развития. Однако к 6–8-летнему возрасту только 50% недоношенных детей демонстрируют средние показатели интеллектуального развития, у 20% отмечаются признаки значительной задержки, что становится особенно заметным в процессе обучения в массовой школе. Однако дети с пограничными умственными способностями при существующей системе остаются вне поля зрения специалистов и не получают корректирующего лечения. Другими словами, необходим более длительный срок наблюдения на протяжении всего периода детства.

Таким образом, предлагаемая система организации работы соответствует современной концепции развития здравоохранения и медицинской науки

в Российской Федерации и состоит в определении путей перехода здравоохранения к качественно новому уровню, перенесении акцента с лечения на профилактику, со стационарной помощи — на амбулаторно-поликлиническое звено.

Мы надеемся, что наш опыт по разработке и внедрению научно-обоснованной системы специализирован-

ной помощи недоношенным детям позволит осуществлять эффективный контроль состояния их здоровья, определять прогноз для жизни и формирования отклонений в развитии, повысить качество медицинской и социальной реабилитации, даст возможность решения актуальной задачи здравоохранения — снижения инвалидности и смертности среди детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кешишян Е.С. Психомоторное развитие детей на первом году жизни. Пособие для врачей. М 2000; 20. (Keshishian E.S. Psychomotor development in infants in first year of life. Manual for pediatricians. Moscow 2000; 20.)
2. Сахарова Е.С. Становление психомоторных функций и прогнозирование отклонений в развитии глубоко недоношенных детей на 1—2-м году жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2003; 23. (Sakharova E.S. Evolution of psychomotor development and developmental disturbances predictors in very premature infants in first two years of life: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2003; 23.)
3. Лилыин Е.Т. Организация стационарной помощи детям. Задачи и формы работы реабилитационных центров в современных условиях. Детская больница 2001; 1: 3—15. (Lilyin E.T. Children' hospital treatment organization. The modes and perspectives of rehabilitation's centers. Detskaya bol'nitsa 2001; 1: 3—15.)
4. Hsueh S., Schuster C., Wang J. et al. Birth Weight Children: Results of an Expert Panel Process Quality-of-Care Indicators for the Neurodevelopmental Follow-up of Very Low. Pediatrics 2006; 117: 1—5.

Поступила 29.10.13

Сравнительный анализ слуховой функции детей, рожденных от одноплодной и многоплодной беременности

И.В. Рахманова, И.Н. Дьяконова, Л.Г. Сичинава, С.Ю. Лебедева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Comparative analysis of auditory function in children born from singleton or multiple pregnancies

I.V. Rakhmanova, I.N. Dyakonova, L.G. Sichinava, S.Yu. Lebedeva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Представлены данные сравнительного анализа результатов исследования слуховой функции у новорожденных, родившихся от многоплодной и одноплодной беременности. Дается оценка результатов прохождения теста вызванной отоакустической эмиссии в соответствии со сроками гестации. Приведены значения амплитуд ответов на четырех основных частотах и результаты мощности ответа при сравнении групп детей, рожденных от многоплодной и одноплодной беременности. Установлено, что многоплодная беременность не влияет на слуховую функцию недоношенных детей, однако созревание слухового анализатора у доношенных детей из двойни может запаздывать по сравнению с доношенными новорожденными от одноплодной беременности.

Ключевые слова: дети, недоношенность, многоплодная беременность, одноплодная беременность, слуховая функция, вызванная отоакустическая эмиссия.

The article presents the data of a comparative analysis of the results of studying the auditory function of neonatal infants born from multiple or singleton pregnancies. It assesses the outcomes of evoked otoacoustic emission test according to gestational ages, averaged response amplitudes at four fundamental frequencies, and response powers in the babies born from multiple or singleton pregnancy. Multiple pregnancy was not found to affect the auditory function of premature infants; however, auditory analyzer maturation may be delayed in full-term twin infants versus babies born from singleton pregnancy.

Key words: infants, prematurity, multiple pregnancy, singleton pregnancy, auditory function evoked otoacoustic emission.

Ввиду широкого внедрения в практику вспомогательных репродуктивных технологий возросла частота многоплодной беременности [1, 2]. Анализ данных литературы относительно количественных различий патологических состояний при одноплодной и многоплодной беременности свидетельствует о том, что частота врожденных пороков при одноплодной беременности составляет 1,47%, а при многоплодии — 2,17%; перинатальная заболеваемость и смертность при многоплодной беременности в развитых странах в 5 раз выше; при одноплодной беременности количество детей с низкой массой тела

(≤ 2500 г) при рождении составляет 5–12%, в то же время при многоплодии такие дети рождаются в 50% случаев, также в 10 раз чаще рождаются двойни с экстремально низкой массой тела (≤ 1500 г) [3–6].

Несмотря на большое количество статей, в которых дается сравнительная оценка соматического состояния детей, рожденных от многоплодной и одноплодной беременности, публикаций, дающих сравнительную характеристику слуховой функции таких детей, в литературе нет. В связи с вышесказанным становится актуальным проведение исследования по анализу состояния слухового анализатора у детей от одноплодной и многоплодной беременности.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка слуховой функции при первичном аудиологическом обследовании детей с различными сроками гестации, рожденных от одноплодной и многоплодной беременности.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При первичном обследовании слуховой функции были отобраны 125 детей, рожденных от одноплодной беременности, — группа А и 196 детей, ро-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:46–50

Адрес для корреспонденции: Рахманова Ирина Викторовна — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией клинической и экспериментальной оториноларингологии детского возраста Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Дьяконова Ирина Николаевна — д.м.н., проф. каф. физиологии того же учреждения

Сичинава Лали Георгиевна — д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии педиатрического факультета того же учреждения

Лебедева Светлана Юрьевна — соискатель каф. оториноларингологии детского возраста того же учреждения

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

жденных от многоплодной беременности (двойни), — группа Б. В группе А из 125 детей 94 (75%) родились недоношенными. В группе Б недоношенными родились 152 (78%) ребенка. Мы исключили из обеих групп детей, рожденных от родителей, имеющих врожденную тугоухость или глухоту, и детей, у которых диагностировались тяжелые поражения ЦНС и родовые травмы.

Обе группы обследованных детей в соответствии с возрастом гестации были разделены на 4 подгруппы. В подгруппы А1 и Б1 вошли 27 (22%) и 39 (20%) детей соответственно со сроком гестации ≤ 31 нед. Подгруппу А2 составили 34 (27%) ребенка, в подгруппу Б2 вошли 68 (35%) детей, родившихся с 32-й по 34-ю неделю гестации. В подгруппы А3 и Б3 были включены соответственно 33 (26%) и 45 (23%) детей со сроком гестации 35–36 нед, подгруппы А4 и Б4 составили 31 (25%) и 44 (22%) доношенных ребенка.

Сроки проведения первичного аудиологического обследования детей, согласно требованиям медицинской технологии, регламентировались гестационным возрастом ребенка [7]. Так, дети подгруппы А1 обследовались в 2–2,5 мес жизни, подгруппы А2 — в 1–1,5 мес жизни, подгруппы А3 — в 2–3 нед жизни, подгруппы А4 — в первые 5–7 дней жизни. В связи с тем что дети от многоплодной беременности рождаются, как правило, в более тяжелом состоянии и могут длительно находиться в отделении реанимации и интенсивной терапии, обследование детей группы Б проводилось в более поздние сроки жизни, а именно: дети подгруппы Б1 обследовались в 2,5–3 мес жизни, подгруппы Б2 — в 1,5–2 мес жизни, подгруппы Б3 — в 3–4 нед жизни. Дети подгруппы Б4 обследовались в те же сроки, что и дети подгруппы А4, т. е. в первые 5–7 дней жизни.

Регистрация слуховой функции путем вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ) проводилась на аппарате ECLIPS фирмы «Interacoustics» (Дания). Метод имеет следующие преимущества: простота (не требует длительной и специальной подготовки больного); быстрота (занимает от 2–10 мин); неинвазивность обследования; объективность (проводится в состоянии физиологического сна без активного участия пациента и ис-

пользования каких-либо седативных препаратов). Метод является высокочувствительным (не регистрируется при повышении порогов слышимости порядка 25–30 дБ) и обладает частотно-специфической информацией (позволяет оценить ответы от различных частей улитки).

Аудиологическое обследование доношенных детей осуществлялось в родильном отделении Центра планирования семьи и репродукции и в Городской клинической больнице № 8. Недоношенные дети обследовались на втором этапе выхаживания в отделениях патологии новорожденных при городских клинических больницах № 8, № 13 и при Измайловской детской городской клинической больнице. Детям, не прошедшим аудиологический тест или которым его не проводили в связи с тяжестью соматического состояния, обследование слуховой функции выполняли после выписки из стационара в кабинете аудиометрии консультативно-диагностического центра Морозовской детской городской клинической больницы.

Для анализа полученных результатов (табл. 1) использовалась программа PASW Statistics 18, а именно статистический *T*-критерий Вилкоксона (Wilcoxon). Данные табл. 2 обрабатывались с помощью статистического критерия χ^2 в программе Statistica 6.0. Для статистической обработки остальных данных использовалась программа Microsoft Exe 2003.

При анализе полученных результатов учитывался сам факт прохождения теста, а при прохождении теста оценивались мощность акустического ответа, показатели амплитуды ответа на каждой предъявленной частоте, определялась доминантная частота.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние показатели массы тела при рождении и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни детей групп А ($n=196$) и Б ($n=125$) в зависимости от срока гестации представлены в табл. 1. Как видно, сравнение этих показателей не выявило достоверных различий между группами, что свидетельствует об однородности двух исследуемых групп.

В табл. 2 приведены результаты прохождения те-

Таблица 1. Масса тела и оценка по шкале Апгар при рождении у детей с различным сроком гестации, рожденных от одноплодной (группа А) и многоплодной (группа Б) беременности

Показатель	Недоношенные дети		Доношенные дети	
	группа А	группа Б	группа А	группа Б
Число детей	94	152	31	44
Средние значения массы тела, г	1543 $\pm$ 93,6	1718,6 $\pm$ 91,3	3170 $\pm$ 110	2567 $\pm$ 104
Оценка по шкале Апгар, баллы				
на 1-й минуте жизни	5,7 $\pm$ 0,3	5,9 $\pm$ 0,3	7,6 $\pm$ 0,2	7,5 $\pm$ 0,2
на 5-й минуте жизни	6,4 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,3	8 $\pm$ 0,2	7,9 $\pm$ 0,2

Таблица 2. Результаты первичного обследования слуховой функции путем вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ) у детей двух групп (в %)

Подгруппа	Отсутствие ответа на оба уха	Тест пройден на одно ухо	Тест пройден на оба уха
A1	44	28	28
B1	49	26	25
A2	24	36	40
B2	28	26	46
A3	27	30	43
B3	28	31	41
A4	18	30	52
B4	21	42	37

ста вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения при первичном аудиологическом обследовании детей. При анализе четко прослеживается зависимость результатов прохождения теста в обеих группах детей от их гестационного возраста. Так, в подгруппах A1 и B1 (≤ 31 нед гестации) наблюдалось наибольшее число детей с отсутствием ответа на оба уха. С увеличением гестационного возраста количество детей, не прошедших тест, уменьшалось. Достоверных различий между группами детей, рожденных от многоплодной и одноплодной беременности, в случаях отсутствия ответа на оба уха не выявлено ($p > 0,05$).

Обращает внимание различие в прохождении теста на оба уха у доношенных детей подгрупп A4 и B4. При этом в подгруппе B4 зарегистрировано большее число детей с односторонним нарушением слуховой функции и соответственно снижение количества детей с результатами прохождения теста на оба уха. Этот факт одностороннего нарушения слуховой функции у доношенных детей от многоплодной беременности предположительно может объясняться проблемным кровоснабжением одного уха в связи с положением плодов, короткой шеей, сложностями перемещения двух плодов в полости матки на более поздних сроках беременности.

Поскольку отоакустическая эмиссия отражает активность наружных волосковых клеток внутреннего уха, то для оценки их функциональной активности в целом использовался показатель мощности акустического ответа. На рис. 1 представлены средние значения мощности акустического ответа у детей от многоплодной и одноплодной беременности. Значения мощности ответа у недоношенных детей подгрупп A1 и A2 ($6,9 \pm 0,8$ и $6,3 \pm 0,8$ дБ) были меньше по сравнению с мощностью ответа недоношенных детей подгрупп B1 и B2 ($9,3 \pm 0,5$ и $10,4 \pm 0,5$ дБ; $p \leq 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния факта многоплодия у недоношенных детей, а более высокая мощность акустического ответа у детей от многоплодной беременности

может быть объяснена более поздним их обследованием по сравнению с детьми от одноплодной беременности. При сравнении значений мощности ответа в подгруппах A3 и B3 (рожденные на сроке 35–36 нед) достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). И только в подгруппе доношенных детей от одноплодной беременности (A4) мощность ответа достоверно превышала мощность ответа у детей подгруппы B4 (двойни) — $10,8 \pm 0,7$ и $9,1 \pm 0,4$ дБ соответственно ($p \leq 0,05$). Следует отметить, что детей этого гестационного возраста обследовали в одни и те же сроки. Из этих наблюдений можно предположить, что при многоплодной беременности у доношенных детей, вероятно, происходит более позднее созревание слуховой функции.

Как известно, вызванная отоакустическая эмиссия несет частотно-специфическую информацию,

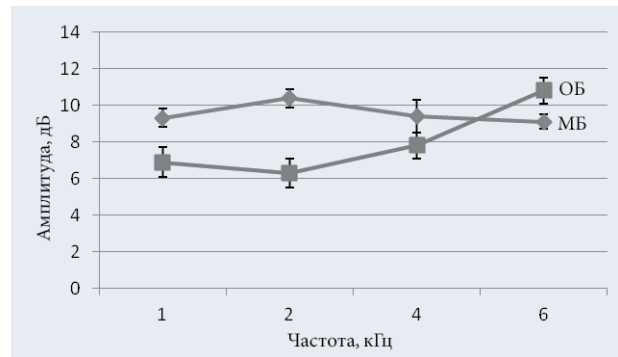


Рис. 1. Мощность акустического ответа (дБ) у детей от одноплодной (ОБ) и многоплодной (МБ) беременности.

которая позволяет оценивать состояние отдельных участков улитки. В связи с этим в двух выделенных группах было проведено сравнение амплитуд акустических ответов на регистрируемых частотах у детей разного гестационного возраста. Анализ подвергались величины зарегистрированных амплитуд на каждой тестируемой частоте. Данные представлены на рис. 2. Достоверные различия в подгруппах A1 и B1 ($p < 0,05$) были выявлены на частотах 2, 4, 6 кГц (рис. 2, а). Более высокая амплитуда ответов зарегистри-

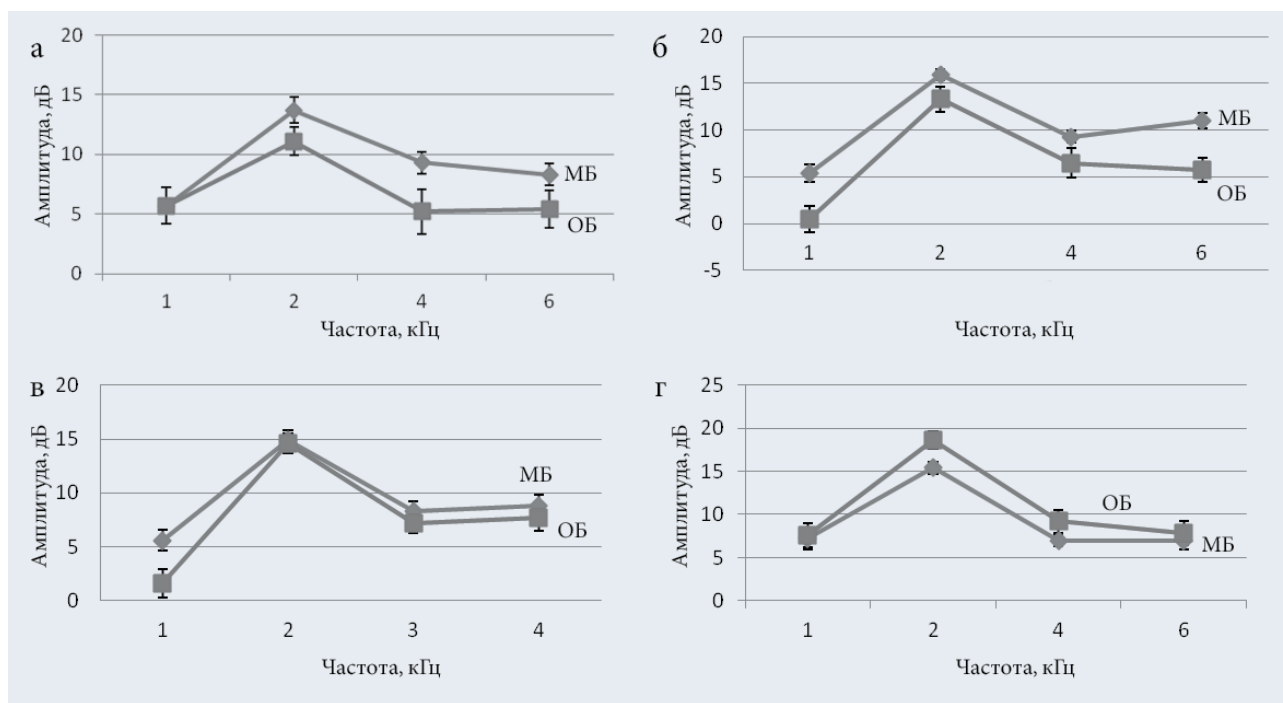


Рис. 2. Амплитуда ответов вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПАОЭ) на четырех частотах у детей различного гестационного возраста, рожденных от одноплодной (ОБ) и многоплодной беременности (МБ). а — ≤31 нед, б — 32—34 нед, в — 35—36 нед, г — ≥37 нед беременности.

стрирована у детей из группы Б, что совпадает с результатами оценки мощности акустического ответа.

Исходя из этого наблюдения, следует полагать, что факт многоплодной беременности не сказывается негативным образом на формировании слуховой функции у недоношенных детей с гестационным возрастом ≤31 нед. То же может быть сказано относительно детей в подгруппах А2 и Б2, где достоверные различия ($p < 0,05$) были зарегистрированы на всех четырех частотах — 1, 2, 4, 6 кГц (рис. 2, б). Функциональная активность наружных волосковых клеток у детей со сроком гестации 35—36 нед, судя по амплитудам ДР-грамм, одинакова ($p > 0,05$) в обеих подгруппах (А3 и Б3), что видно на рис. 2, в. В подгруппах А4 и Б4 (рис. 2, г) только на частоте 2 кГц было выявлено достоверное увеличение амплитуды ответа у детей от одноплодной беременности ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют предположить, что в случае рождения доношенных детей от многоплодной беременности их слуховая функция может несколько отставать по сравнению с детьми от одноплодной беременности.

ВЫВОДЫ

1. Первичное обследование слуховой функции у детей с одинаковыми сроками гестации, родившихся от многоплодной и одноплодной беременности,

не выявило достоверных различий в количестве детей с отсутствием ответа на оба уха.

2. Выявлено повышение односторонних нарушений слуховой функции у доношенных детей от многоплодной беременности по сравнению с такими же детьми от одноплодной беременности.

3. Средние значения амплитуд ответов ПАОЭ и значения мощности ответов у недоношенных детей от одноплодной беременности на сроках гестации менее 34 нед достоверно ниже, чем у детей от многоплодной беременности, рожденных на таких же сроках гестации.

4. При сроках гестации 35—36 нед достоверных различий между средними значениями амплитуд ответов ПАОЭ и мощности ответов у детей от многоплодной и одноплодной беременности не обнаружены.

5. В группе детей со сроком гестации более 37 нед мощность акустического ответа и значения амплитуды на частоте 2 кГц достоверно выше у детей от одноплодной беременности.

На основании полученных выводов можно сделать заключение, что факт многоплодной беременности в целом существенным образом не сказывается на слуховой функции недоношенных детей, но может сопровождаться некоторым запаздыванием созревания слуховой функции при рождении детей со сроком гестации >37 нед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич О.Н., Семенчук В.Л. Проблема многоплодной беременности: современные подходы к решению. Медицинские новости 2009; 14: 7—14. (Harkevich O.N., Semenchuk V.L. The problem of multiply pregnancy: modern approaches to solving. Medicinskie novosti 2009; №14: 7—14.)
2. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности и родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; 3: 56—62. (Sichinava L.G., Panina O.B. Multiply pregnancy. Modern approaches to the tactic and conduct the pregnancy. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatalologii 2003; 2: 3: 56—62.)
3. Чернуха Е.А. Родовой блок. Руководство для врачей. М: Триада X 2003; 712. (Chernuha E.A. Generic block. A guide for physician. Moscow: Triada X 2003; 712.)
4. Киселевич М.Ф., Киселевич В.М. Течение беременности и родов при многоплодии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2010; 10 (81): 55—57. (Kiselevich M.F., Kiselevich V.M. During pregnancy and childbirth in case of multiply pregnancy. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija 2010; 10: 81: 55—57.)
5. Абрамченко В.В., Киселев А.Г., Орлова О.О. Ведение беременности и родов высокого риска. М: МИА 2004; 400. (Abramchenko V.V., Kiselev A.G., Orlova O.O. Conduct the pregnancy and childbirth of high-risk. Moscow: MIA 2004; 400.)
6. Федорова М.В., Смирнова В.С. Современное представление о многоплодной беременности. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 1998; 1: 98—105. (Fedorova M. V., Smirnova V. S. Modern idea of multiply pregnancy. Vestnik Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov 1998; 1: 98—105.)
7. Корсунский А.А., Богомилский М.Р., Рахманова И.В. и др. Методические рекомендации по организации аудиологической помощи недоношенным детям различного гестационного возраста в условиях поликлинического отделения. Департамент здравоохранения города Москвы, 2012; 17. (Korsunskij A.A., Bogomil'skij M.R., Rahmanova I.V. et al. Guidelines in audiological care to preterm infants of different gestational ages in outpatient hospital. Departament zdravooohranenija goroda Moskv, 2012; 17.)

Поступила 08.10.13

Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров

В.В. Зубков, Л.А. Любасовская, И.И. Рюмина, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская, В.Л. Тютюнник

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва

Microbiological monitoring of the infectious control system of neonatal hospitals

V.V. Zubkov, L.A. Lyubasovskaya, I.I. Ryumina, T.V. Priputnevich, A.S. Ankirskaya, V.L. Tyutyunnik

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

Цель: определить эффективность микробиологического мониторинга среди новорожденных детей в системе мер профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний на примере конкретного стационара. Проведен ретроспективный анализ результатов микробиологического обследования 952 новорожденных (нестерильные локусы — кал, зев), нозологической и этиологической структуры инфекционно-воспалительных заболеваний в 2007 и 2011 г. Установлено, что изменение антибиотикополитики отделения отразилось на составе микробных сообществ, заселяющих слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта новорожденных. Показано, что изменение состава микробной колонизации слизистых оболочек отражает изменения этиологической и нозологической структуры инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных. **Заключение.** Микробиологический мониторинг позволяет получить полноценный микробный пейзаж отделения при регулярном обследовании нестерильных локусов, наиболее доступных для исследования и формирующих самые многочисленные микробиоты (кал и посев из зева). Наблюдение за динамикой колонизации нестерильных локусов позволяет обнаружить предвестники возможных массовых клинических случаев инфекций и предотвратить их.

Ключевые слова: новорожденные дети, инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных, микробиологический мониторинг, аудит, колонизация, госпитальная инфекция.

Objective: to determine the efficacy of microbiological monitoring in the prevention of neonatal infectious and inflammatory diseases at a specific hospital. The authors retrospectively analyzed the 2007 and 2011 results of microbiological examination (feces and throat swabs are nonsterile specimens) and the nosological and etiological patterns of infectious and inflammatory diseases in 952 newborn infants. Changing an antibiotic policy at the department was found to affect the composition of microbial communities inhabiting the gastrointestinal mucosa of neonatal infants. The change in the composition of microbial colonization of the mucous membranes was shown to reflect alterations in the etiological and nosological patterns of neonatal infectious and inflammatory diseases. **Conclusion.** Microbiological monitoring may yield an adequate microbial landscape of the department when regularly examining the nonsterile sites that are the most accessible to examinations and make up the most numerous microbiotas (feces and throat swabs). Monitoring the dynamics of the colonization of nonsterile sites can identify the forerunners of possible mass clinical cases of infections and prevent them.

Key words: newborn infants, neonatal infectious and inflammatory diseases, microbiological monitoring, auditing, colonization, nosocomial infection.

Колонизация новорожденных детей различными микроорганизмами является естественным

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:51–56

Адрес для корреспонденции: Зубков Виктор Васильевич — д.м.н., зав. отделом неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

Рюмина Ирина Ивановна — д.м.н., зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей

Любасовская Людмила Анатольевна — врач клинический фармаколог отдела микробиологии и клинической фармакологии того же учреждения
Припутневич Татьяна Валерьевна — к.м.н., гл.н.с. лаборатории микробиологии того же учреждения

Анкирская Алла Семеновна — д.м.н., проф., научн. консультант той же лаборатории

Тютюнник Виктор Леонидович — д.м.н., гл. врач Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова
117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

физиологическим процессом, в результате которого формируется нормальная микрофлора и происходит становление защитных свойств организма. При определенных условиях возможна транслокация микроорганизмов через естественные защитные барьеры с формированием очагов инфекции различной локализации [1, 2]. Причины, условия и механизмы этого явления обусловлены множеством факторов и до сих пор остаются недостаточно изученными.

Этиологическая и нозологическая структура инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных в родовспомогательных учреждениях имеет внутрибольничные и региональные особенности. В связи с вышеизложенным одной из составляющих инфекционного контроля должно быть динамическое наблюдение за изменчивостью «микробно-

го пейзажа» конкретных отделений и стационаров. Как известно, одним из основных инструментов профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний является микробиологический мониторинг, главным объектом исследования которого на протяжении многих лет были предметы внутрибольничной среды. Начиная с 90-х годов прошлого столетия внимание исследователей обращено на пациента как на основной источник и резервуар персистирующих в стационаре госпитальных штаммов микроорганизмов [3–6].

Изучение лишь этиологической структуры инфекционно-воспалительных заболеваний не дает полноценной картины для определения видового и штаммового разнообразия госпитальных микроорганизмов, циркулирующих в отделении. Главной задачей микробиологического мониторинга является обнаружение предвестников возможных массовых клинических случаев инфекций. К таким предвестникам относятся монотонность штаммового состава микрофлоры, колонизирующей слизистые желудочно-кишечного тракта новорожденных, увеличение частоты колонизации детей госпитальными вариантами условно-патогенных микроорганизмов, учащение случаев инфекций, вызванных какой-либо одной группой микроорганизмов, и др. В задачу микробиологического мониторинга входит также выявление новых вариантов госпитальных штаммов микроорганизмов и наблюдение за их изменчивостью.

Однако в силу многих причин, таких как высокая стоимость и трудоемкость микробиологических исследований, недостаточная оснащенность большинства бюджетных бактериологических лабораторий, отсутствие стандартных алгоритмов обследования новорожденных, остается дискуссионным вопрос о целесообразности регулярного микробиологического обследования слизистых оболочек новорожденных, находящихся на лечении в неонатальных отделениях первого и второго этапов выхаживания.

Цель исследования: определить эффективность микробиологического мониторинга среди новорожденных детей в системе мер профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний на примере конкретного стационара.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно изучены 952 истории болезни новорожденных детей с различной патологией, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова в 2007 и 2011 г. В 2007 г. в отделении была создана и внедрена система клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных. Система включает профилактические и санитарные мероприятия, вери-

фикацию диагнозов и оптимизацию антибиотикополитики отделения. Одним из основных индикаторов оценки эффективности системы был выбран микробиологический мониторинг. С этой целью был проведен сравнительный анализ результатов культурального исследования кала и мазков из зева у детей в 2007 и 2011 г. Микробиологически обследованы 540 детей в 2007 г. и 412 детей в 2011 г. В 2007 г. инфекционно-воспалительные заболевания (конъюнктивит, ринит, пиодермия, омфалит, пневмония, энтероколит, сепсис) диагностированы у 350 детей (64,8% от прошедших лечение в отделении), в 2011 г. — у 197 (47,8%). Сравнивали показатели колонизации, частоту случаев инфекционно-воспалительных заболеваний и их этиологическую структуру.

Микробиологический мониторинг в отделении проводили по следующей схеме: регулярно (1 раз в неделю) исследовали мазки из зева и кал всех детей, находившихся в отделении. Динамическое микробиологическое наблюдение продолжали до выписки ребенка.

При подозрении на развитие инфекционно-воспалительного заболевания материал для культурального исследования брали из предполагаемого очага инфекции (кровь, моча, ликвор, отделяемое конъюнктивы, пупочной ранки и т.д.). Показатель частоты выделения микроорганизмов определяли путем пересчета на 100 выполненных микробиологических анализов данной локализации. В 2007 г. было исследовано 597 образцов кала, 434 мазков из зева и 73 пробы из предполагаемых очагов инфекций, в 2011 г. — соответственно 566, 568 и 170.

Посев клинического материала осуществляли на плотные и жидкие неселективные и селективные питательные среды по стандартным методикам. Видовую идентификацию выделенных условно-патогенных микроорганизмов проводили в 2007 г. с помощью полуавтоматического бактериологического анализатора ATB expression («BioMerieux», США), в 2011 г. — с помощью автоматического бактериологического анализатора «Vitek2Compact» («BioMerieux», США) и методом прямого белкового профилирования с масс-спектрометрическим анализом на времяпролетном масс-спектрометре «Autoflex III» («Bruker Daltonics», Германия) с программным обеспечением MALDI Biotyper версии 3.0.

Чувствительность к антибиотикам определяли дискодиффузионным методом на агаре Мюллера — Хинтона с использованием стандартных дисков («BioRad Inc.»), а также определяли минимальную подавляющую концентрацию антибиотика с помощью бактериологических анализаторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам культурального исследования среди микроорганизмов, колонизирующих слизистые

оболочки новорожденных, самыми распространенными группами микроорганизмов были коагулазонегативные стафилококки (CoNS), энтерококки и энтеробактерии (рис. 1).



Рис. 1. Частота выделения основных групп микроорганизмов со слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта у новорожденных (2007 и 2011 г.).

В 2011 г. по сравнению с 2007 г., частота выделения трех основных групп микроорганизмов статистически значимо изменилась. Так, выделение энтеробактерий увеличилось более чем в 2 раза (с 17% в 2007 г. до 39% в 2011 г.; $p < 0,05$). Видовой состав энтеробактерий в 2007 г. был представлен в основном *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, в 2011 г. — *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*. Возросла частота выделения энтеробактерий — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра с 5 до 9% ($p < 0,05$). Основная причина этого была связана с поступлением из других стационаров новорожденных, колонизированных полирезистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*. Частота выделения энтерококков снизилась с 42 до 35% ($p < 0,05$), в основном за счет снижения доли вида *Enterococcus faecium* с 25 до 18%.

Увеличилась частота выделения CoNS с 39 до 48%. При этом показатель выделения метициллинрезистентных CoNS снизился с 39 до 36,6% ($p < 0,05$).

В 2007 г. из всех протестированных на чувствительность к антибиотикам штаммов CoNS абсолютное большинство (97%) были метициллинрезистентными, а в 2011 г. этим признаком обладали 76% штаммов CoNS.

Произошло также статистически значимое увеличение частоты определения золотистого стафилококка (1% в 2007 г. и 5% в 2011 г.). Однако метициллинрезистентных штаммов среди них не обнаружено.

За период наблюдения в 3 раза (11% в 2007 г. и 35% в 2011 г.) увеличилась частота выделения зеленящих стрептококков (основные виды *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*), которые обнаруживались только в зеве. Учитывая, что данная группа микроорганизмов является представителем индигенной микрофлоры зева, мы расценивали это как положительные изменения. Частота выделения из кала и зева бета-гемолитического стрептококка группы В (*Streptococcus agalactiae*) не превышала 1% и в 2007 г., и в 2011 г. Среди других микроорганизмов основное место в 2007 г. занимали бактерии рода *Bacillus*, а в 2011 г. — рода *Micrococcus*.

За период наблюдения контингент больных в отделении менялся в сторону увеличения доли недоношенных новорожденных: с 35% в 2007 г. до 51% в 2011 г., что повлекло за собой увеличение среднего количества койко-дней с 10,15 до 14,02 (по годам соответственно). Как известно, недоношенные новорожденные составляют группу риска развития врожденных и госпитальных инфекционно-воспалительных заболеваний, поэтому частота исследований материала из предполагаемых очагов инфекций увеличилась, в 2007 г. исследования были выполнены у каждого седьмого ребенка, а в 2011 г. — у каждого третьего.

Увеличение доли недоношенных новорожденных сопровождалось изменением структуры общей заболеваемости, а также отразилось на нозологической и этиологической структуре инфекционно-воспалительных заболеваний (табл. 1, 2). В 2007 г. в структуре этих заболеваний основное место занимали пневмония (35%), омфалит (23%), конъюнктивит (14%), а 94,5% посевов из очагов предполагаемых инфекций приходилось на отделяемое конъюнктивы и пупочной ранки. При положительных результатах в большинстве случаев обнаруживали метициллинрезистентные штаммы CoNS, реже — *Enterococcus faecium* (см. табл. 2). В 2011 г. доля омфалитов и конъюнктивитов в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний резко снизилась (см. табл. 1), а взятие материала из этих локусов сократилось до 51%. Кроме того, увеличение доли недоношенных новорожденных привело к повышению количества пневмоний (как врожденных, так и неонатальных), при этом также увеличилась частота сепсиса, энтероколитов, инфекции мочевыводящих путей ($p < 0,05$), соответственно возросла доля проб крови и мочи (до 48%).

Таблица 1. Нозологическая структура инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных (в %)

Заболевание	2007 г.	2011 г.
Врожденная пневмония	35,0	50,5*
Неонатальная пневмония	2,4	7,0*
Сепсис	0	2,0
Инфекция мочевыводящих путей	11,0	17,2*
Омфалит	23,0*	2,2
Конъюнктивит	14,0*	6,5
Ринит	12,0*	5,8
Энтероколит	0,2	3,0*
Другие	2,4	5,8*
	100,0	100,0

Примечание. * — достоверные различия между годами ($p < 0,05$).

Таблица 2. Этиологическая структура инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных (в %)

Возбудитель	2007 г.	2011 г.
Коагулазонегативные	97	61
Энтеробактерии	0	17,5
Золотистый стафилококк	0	17,5
Энтерококки	3	4

Увеличение частоты инфекций мочевыводящих путей, с нашей точки зрения, было связано с увеличением частоты (с 13 до 28%) колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта полирезистентными энтеробактериями — продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра. Подобные изоляты составили 23,5% среди энтеробактерий, выделенных из мочи новорожденных с подозрением на инфекционно-воспалительное заболевание. На этом фоне уменьшилась доля коагулазонегативных, а высеваемость метициллинрезистентных штаммов коагулазонегативных снизилась со 100 до 87%.

Соматический статус новорожденных и видовой состав госпитальных микроорганизмов, встречающихся при колонизации желудочно-кишечного тракта, служат преморбидным фоном, который может в последующем определять этиологию инфекционно-воспалительных заболеваний. Так, увеличение контингента недоношенных новорожденных и частоты колонизации их энтеробактериями (особенно полирезистентными вариантами) повлекло за собой увеличение в нозологической структуре инфекционно-воспалительной патологии таких тяжелых заболеваний, как пневмония, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, энтероколит.

Регулярное микробиологическое исследование слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта новорожденных, наблюдение за динамикой колонизации позволяет прогнозировать возможную

этиологическую структуру будущих инфекционно-воспалительных заболеваний, внести коррективы в антибиотикополитику отделения, более рационально применять антимикробные препараты, учитывать клинико-экономическую эффективность при составлении формуляра. Введение системы клинического аудита позволило уменьшить потребление антибиотиков: в 2007 г. антибактериальную терапию получали 98% детей, а в 2011 г. — 46%.

Отсутствие в 2007 г. в отделении больных с тяжелым течением инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных энтеробактериями — продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра, не требовало терапии препаратами группы карбапенемов, однако с 2008 г. лекарственные средства этой группы стали использовать, и к 2011 г. их доля среди всех антибиотиков возросла с 3% (в 2008 г.) до 15% (в 2011 г.). Основной причиной таких изменений антибактериальной терапии является увеличение высеваемости энтеробактерий — продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра при инфекциях мочевыводящих путей. Частота использования цефалоспоринов среди всех потребляемых антибиотиков, напротив, снизилась с 68% (в 2007 г.) до 20% (в 2011 г.).

Сокращение общего потребления антибиотиков оказало положительное влияние на формирование нормального биоценоза слизистых оболочек новорожденных. Так, если в 2007 г. присутствие в зеве зеле-

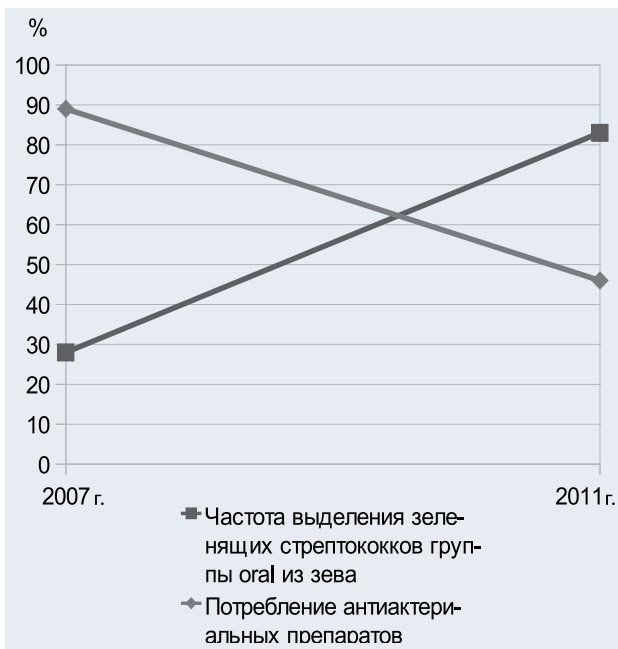


Рис. 2. Уровень потребления антибиотиков и частота колонизации зева новорожденных микроорганизмами аутохтонной группы.

нящих стрептококков (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus alivarius*), представителей аутохтонной микрофлоры, наблюдалось лишь в 28% посевов из зева, то к 2011 г. этот показатель увеличился до 81%; $p < 0,05$ (рис. 2).

Частое назначение антибиотиков из группы карбапенемов сопровождалось увеличением доли детей, колонизированных неферментирующими бактериями. Так, в 2007 г. частота выделения указанных бактерий составляла 2%, а в 2011 г. — 4,5%, при этом отмечено расширение видового спектра неферментирующих микробов. Кроме *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, стали обнаруживать ранее не встречавшиеся в неонатальных отделениях виды: *Wautersia paucula*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas paucimobilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium indologenes*. Особое беспокойство вызвала колонизация новорожденных последними двумя видами из-за их природной полирезистентности.

Если в 2007 г. подавляющее большинство штаммов неферментирующих микробов было представлено бактериями рода *Acinetobacter* (88%), то в 2011 г. их доля составила чуть более 50%, а частота выделения *Ps. aeruginosa* увеличилась с 5,8 до 25% (по годам соответственно). Доля новых видов неферментирующих бактерий составила в 2011 г. 24%, при отсутствии их в 2007 г. В 2007 г. при исследовании колонизации новорожденных *Stenotrophomonas maltophilia* вообще не выявлялись, однако в 2011 г. их доля среди неферментирующих бактерий составляла уже 18%.

В 2007 г. все штаммы неферментирующих бактерий рода *Acinetobacter* (преимущественно вид *A. baumannii*) были высокочувствительны к антибио-

тикам, в 2008 г. у одного ребенка был выделен штамм, устойчивый к ампициллину и амоксициллину/клавуланату, в 2011 г. практически все штаммы *Acinetobacter* были полирезистентны к антибиотикам.

Все случаи выделения неферментирующих бактерий у наблюдавшихся детей были интерпретированы как колонизация, так как убедительных данных об их участии в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных не было получено. Тем не менее обращает на себя внимание то, что колонизация желудочно-кишечного тракта новорожденного неферментирующими микробами на фоне инфекционного процесса приводила к ухудшению состояния детей, основной процесс протекал с тенденцией к генерализации, что требовало более длительной антибактериальной терапии с включением в комплекс иммуноглобулинов для внутривенного введения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование еще раз подтвердило, что этиология инфекционно-воспалительных заболеваний тесно связана с составом доминирующих групп условно-патогенных микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта новорожденных. Знание особенностей микробного пейзажа отделения дает возможность предотвратить на доэпидемическом этапе групповую заболеваемость, а также оказать помощь неонатологам в выборе рациональной антимикробной терапии при подозрении на госпитальную инфекцию.

В термин «микробиологический мониторинг» мы вкладываем необходимость регулярных плановых исследований биоматериала из наиболее доступных мест у новорожденных (слизистые желудочно-кишечного тракта), постоянное наблюдение за изменениями в популяциях микроорганизмов, циркулирующих в стационаре. Считаем неоправданным и нецелесообразным в рамках микробиологического мониторинга проводить посевы крови, мочи или других биоматериалов, требующих при взятии инвазивных процедур, поскольку это создает дополнительные факторы риска развития госпитальных инфекций.

По данным литературы, существуют разные мнения о необходимости бактериологического исследования различных нестерильных локусов (зев, кал, кожа новорожденного) [3–6]. С нашей точки зрения, результаты исследования посевов кала и мазков из зева являются оптимальными источниками информации, поскольку на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта формируются первые и самые многочисленные микробиоты, которые наиболее полно отражают штаммовый состав циркулирующих в стационаре микроорганизмов. Некоторые эпидемиологи считают обследование зева нецелесообразным

[4]. Однако, на наш взгляд, это ценная информация как с клинической точки зрения, поскольку состояние микроценоза зева отражает иммунный статус конкретного ребенка, так и с эпидемиологической (стратегической) точки зрения, так как является индикатором качества и рациональности проводимой антимикробной терапии. К признакам эпидемиологического неблагополучия можно отнести случаи массивной колонизации ротоглотки новорожденных нетипичными для зева микроорганизмами (энтеробактериями, энтерококками, золотистым стафилококком) в монокультуре. Как известно, правильно сформировавшийся биоценоз выступает в качестве первичной мишени для любых неблагоприятных факторов, обеспечивая колонизационную резистентность, поэтому наличие аутохтонных ассоциаций микроорганизмов на слизистых оболочках является положительным признаком.

Периодичность обследования при мониторинге должна зависеть от профиля отделения и тяжести состояния новорожденных. Недоношенные новорожденные являются группой повышенного риска по инфекционно-воспалительным заболеваниям, что связано с незрелостью иммунной системы, длительным

пребыванием в стационаре, частым применением диагностических и лечебных инвазивных процедур [7]. Результаты микробиологического мониторинга необходимо рассматривать в комплексе клинико-эпидемиологического аудита, позволяющего осуществлять профилактику госпитальных инфекций и коррекцию антибиотикополитики в стационаре. Микробиологический мониторинг пациентов отделения является более информативным, чем результаты изучения колонизации предметов внутрибольничной среды, которые не могут быть стерильными, если речь не идет о проведении инвазивных процедур. Наши наблюдения подтверждают мнение, что не следует воспринимать результаты исследования посевов со слизистых оболочек у конкретного ребенка как повод к назначению антимикробных препаратов при отсутствии комплекса объективных, прежде всего клинических симптомов инфекционно-воспалительного заболевания [8–10].

Таким образом, микробиологический мониторинг должен быть неотъемлемой частью инфекционного контроля и повседневной практикой в перинатальных центрах и в неонатальных отделениях, где осуществляется лечение и выхаживание новорожденных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брудастов Ю.А., Гриценко В.А., Журлов О.С. и др. Свойства *E.coli* как факторы транслокации из кишечника во внутренние органы. Вестник ОГУ. Приложение Биология и медицина 2005; 5: 9–14. (Brudastov Y.A., Gricenco V.A., Gurlov O.S. et al. E.coli properties as translocation factors from intestines in an internal. Vestnik OGU 2005; 5: 9–14.)
2. Клиническая лабораторная аналитика. Том IV. Частные аналитические технологии в клинической микробиологии. Под ред. В.В. Меньшикова. М: Агат-Мед 2003; 816. (Menschikov V.V. Clinical laboratory analyst. Private analytical technologies in clinical microbiology. Moscow: Agat-Med 2003; 816.)
3. Анкирская А.С., Миронова Т.Г. Микробиологический мониторинг в системе профилактики внутрибольничных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Тезисы докладов научно-практической конференции с международным участием «Роль клинической микробиологии в профилактике внутрибольничных инфекций». М 2004; 8–10. (Ankirskaia A.S., Mironova T.G. Microbiological monitoring in system of prevention of intrahospital infections in offices of reanimation and intensive therapy of newborns. Abstracts of scientific and practical conference with international participation «The role of clinical microbiology in the prevention of nosocomial infections». Moscow 2004; 8–10.)
4. Любимова А.В., Зуева Л.П., Пулин А.М. и др. Микробиологический мониторинг в отделениях реанимации новорожденных. Эпидемиол и вакцинопрофилактика 2011; 5: 25–29. (Ljubimova A.V., Zueva L.P., Pulin A.M. Microbiological monitoring in neonatal intensive care units. EHpidemiol i vaksino profilakt 2011; 5: 25–29.)
5. Любасовская Л.А., Припутневич Т.В., Анкирская А.С. и др. Особенности микробной колонизации новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 3: 87–91. (Lyubasovskaya L.A., Priputnevich T.V., Ankirskaia A.S. et al. Features of microbic colonization of newborns in NICU. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2013; 3: 87–91.)
6. Сергеев В.И., Маркович Н.И., Авдеева Н.С. Пути совершенствования микробиологического мониторинга в системе эпидемического надзора за внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями. Казанский мед журн 2008; 5: 725–728. (Sergevni V.I., Markovich N.I., Avdeeva N.S. Ways of improvement of mikrobioloicheskoy monitoring in system of epidemic supervision of the intrahospital it is purulent — septic infections. Kazanskij med zhurn 2008; 5: 725–728.)
7. Sohn A.H., Garrett D.O., Sinkowitz-Cochran R.L. et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr 2001; 139: 6: 821–827.
8. Зубков В.В., Рюмина И.И., Евтеева Н.В. и др. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. Акушерство и гинекология 2012; 7: 74–80. (Zubkov V.V., Ryumina I.I., Evteeva N.V. et al. Results of carrying out clinical audit of infectious and inflammatory diseases at newborns. Akusherstvo i ginekologiya 2012; 7: 74–80.)
9. Перинатальный аудит при преждевременных родах. М: Водoley Publishers, 2005; 224 (Perinatal audit in preterm labor. Moscow: Vodoley 2005; 224.)
10. Pregnancy, Childbirth, Postpartum and Newborn Care: A guide for essential practice. WHO. Geneva, 2006.

Поступила 18.11.13

Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекции

В.Б. Котлова, С.П. Кокорева, А.В. Макарова

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко; Областная детская клиническая больница №2, Воронеж

Clinical and laboratory features and risk factors of perinatal Epstein–Barr virus infection

V.B. Kotlova, S.P. Kokoreva, A.V. Makarova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy; Regional Children's Clinical Hospital Two, Voronezh

Обследованы 224 пары «мать–новорожденный ребенок», из которых у 39 детей диагностирована перинатальная Эпштейна–Барр вирусная инфекция. В дальнейшем под наблюдением находились две группы детей (39 детей с перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией и 98 неинфицированных), наблюдение за которыми осуществлялось в течение первого года жизни. Показано, что Эпштейна–Барр вирусная инфекция у женщин фертильного возраста и перинатальная инфекция данной этиологии имеют широкое распространение. Риск перинатального заражения высок при наличии активных форм инфекции у женщин, имеющих осложненное течение беременности, особенно в возрасте старше 30 лет, страдающих хроническим тонзиллитом, проживающих в городе и имеющих вредные привычки (курение). Признаками перинатальной инфекции у новорожденных служат неспецифические проявления TORCH-синдрома. ОРВИ на первом году жизни детей с перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией имеют в большинстве случаев осложненное течение.

Ключевые слова: новорожденные, беременные женщины, перинатальная Эпштейна–Барр вирусная инфекция.

Two hundred and twenty-four mother–neonate pairs were examined; of them 39 infants were diagnosed as having perinatal Epstein–Barr virus infection. Later on, two groups of infants (39 and 98 with and without this infection, respectively) were followed up during the first year of life. Epstein–Barr virus infection was shown to be widespread among fertile-age women and perinatal infection of this etiology. The risk of the perinatal infection is high in the active forms of Epstein–Barr virus infection in women who have complicated pregnancy, in those who are aged over 30 years in particular, in those who suffer from chronic tonsillitis, who are urban dwellers and have bad habits (smoking). The signs of neonatal perinatal infections are nonspecific manifestations of TORCH syndrome. Acute respiratory viral infections show a complicated course in most cases of infants with perinatal Epstein–Barr virus infection during the first year of life.

Key words: neonatal infants, pregnant women, perinatal Epstein–Barr virus infection.

Проблема перинатальных инфекций — одна из ведущих в акушерстве, неонатологии и инфектологии. По данным ряда исследований, инфекционные заболевания выявляют у 50–60% госпитализированных доношенных, у 70% недоношенных и у 37,5% умерших новорожденных [1]. В возникновении эмбрио- и фетопатий наиболее изучен вирус краснухи [2], доказана роль энтеровирусов в развитии внутриутробных инфекций [3], тератогенной активностью обладают вирусы респираторной группы [4]. Одно из первых мест среди внутриутробных инфекций принадлежит герпесвирусным инфекциям, которые имеют латентно-хроническое течение [5] и явля-

ются одной из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности [6].

Если влияние вируса простого герпеса 1, 2-го типов, цитомегаловируса на течение беременности, инфицирование плода общепризнано, то значение и место вируса Эпштейна–Барр, не входящего в TORCH¹-комплекс, в формировании акушерской патологии и внутриутробном инфицировании ребенка до сих пор неоднозначно и требует дальнейшего изучения. Известно, что первичное инфицирование вирусом Эпштейна–Барр происходит, как правило, в детском возрасте и протекает чаще бессимптомно или под маской ОРВИ [7]. Уже к 2 годам более половины детей оказываются инфицированными [8]. По результатам наших исследований, инфицированность вирусом детей дошкольного возраста из детских организованных коллективов Воронежа состав-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:57–61

Адрес для корреспонденции: Котлова Вероника Борисовна — ассистент каф. детских инфекционных болезней Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Кокорева Светлана Петровна — д.м.н., доц., зав. указанной каф. того же учреждения

Макарова Алла Вячеславовна — к.м.н., доц. указанной каф. того же учреждения

394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

¹ Первые буквы названий наиболее часто встречающихся внутриутробных инфекций: Т (Toxoplasmosis), О (Other diseases), R (Rubella), С (Cytomegalovirus), Н (Herpes simplex virus).

ляет 79,3% [9]. Среди женщин фертильного возраста, по данным Н. Jenson (США), 2,6% являются серонегативными. Однако при скрининговом исследовании пуповинной крови и слюны 990 новорожденных от инфицированных матерей врожденная Эпштейна–Барр вирусная инфекция вирусологически была подтверждена только у 4 младенцев; трое из них были здоровы, а у одного впоследствии отмечались проблемы поведения и памяти. В исследованиях [10, 11] результаты вирусологического обследования детей с перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией были отрицательными.

По данным И.С. Маркова (2002), бессимптомная реактивация хронической инфекции отмечается у 55% серопозитивных женщин в разные сроки беременности. В 28% случаях наступает прерывание беременности, а в 22% — внутриутробное инфицирование новорожденных. Среди новорожденных с различной патологией конгенитальное инфицирование вирусом Эпштейна–Барр составляет 15,5% и занимает первое место среди основных TORCH-инфекций [12]. В структуре внутриутробных инфекций при обследовании новорожденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на Эпштейна–Барр вирусную инфекцию приходится 9%. При исследовании секционного материала умерших новорожденных данная инфекция занимает первое место, составляя 42,8% при использовании ПЦР и 27% — при использовании реакции непрямой иммунофлюоресценции [13].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено скрининговое обследование 224 пар «мать–новорожденный ребенок», из которых у 39 детей диагностирована перинатальная Эпштейна–Барр вирусная инфекция: 90 новорожденных находились в отделениях перинатального центра Воронежской областной клинической больницы № 1, 134 — в Областной детской клинической больнице № 2 по поводу различной инфекционной патологии. Детям и их матерям проводилось общеклиническое обследование, серологическое исследование крови методом иммуноферментного анализа с выявлением маркеров Эпштейна–Барр вирусной инфекции с использованием тест-систем ООО «НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород), исследование крови и слюны методом ПЦР с целью определения ДНК Эпштейна–Барр вируса с аналитической чувствительностью 400 копий/мл.

Аналогичные тест-системы были использованы для лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза у 177 детей в Областной детской клинической больнице № 2. По данным иммунофер-

ментного анализа, у 58,2% детей диагностирован инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр вирусной этиологии, у 30,5% — инфекционный мононуклеоз смешанной герпесвирусной этиологии, у 5,6% — инфекционный мононуклеоз цитомегаловирусный, у 1,1% — инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом герпеса человека 6-го типа, у 4,5% детей результаты анализов были отрицательными. Среди больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии репликация возбудителя в крови подтверждена у 73 (70,9%).

Критериями исключения из исследования были внутриутробные инфекции другой этиологии. На момент обследования у матерей новорожденных (возраст 17–41 год) клинических проявлений инфекционных заболеваний не отмечалось. Были выделены две группы детей: 39 детей с перинатальной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией и 98 неинфицированных новорожденных, которые находились под наблюдением в периоде новорожденности, диспансерное наблюдение за ними осуществлялось в течение года с клинико-лабораторным контролем в возрасте 6 мес, один год. Факторы риска перинатального инфицирования оценивались по коэффициенту сопряженности Юла (Q).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инфицированность вирусом Эпштейна–Барр женщин фертильного возраста составила 88,1%, а в возрастной категории старше 30 лет приближалась к 100%. Практически у каждой третьей серопозитивной женщины отмечался активный инфекционный процесс, что связано, вероятно, с физиологической иммуносупрессией, обусловленной беременностью. Преобладала (у 25,4% рожениц) реактивация хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции, у 5,8% — диагностирована острая первичная инфекция, протекавшая субклинически. У 42% женщин отмечалась хроническая персистирующая Эпштейна–Барр вирусная инфекция и только у 15% — латентная. В периферической крови атипичных мононуклеаров обнаружено не было. Результат ПЦР крови и слюны на ДНК Эпштейна–Барр вируса у всех обследованных также был отрицательным. Достоверной разницы по инфицированности городских (89,6%) и сельских (82%) жителей, а также форм вирусной инфекции в зависимости от места проживания и возраста выявлено не было.

Достоверно чаще у матерей с активной инфекцией, а именно с реактивацией хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции в сравнении с неактивной (хронической персистирующей и латентной) имел место хронический тонзиллит (12,9 и 2,1% соответственно; $p < 0,01$). При этом его обострений в период беременности зарегистрировано не было. Эпизоды ОРВИ во время беременности

отмечались у 11,4% женщин с активной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией, у 8,5% — с хронической персистирующей и у 11,7% — с латентной инфекцией и неинфицированных ($p>0,05$). Повышение температуры до субфебрильных цифр без видимой причины в течение недели имело место у 2 женщин с хронической персистирующей и латентной инфекцией ($p>0,05$). Возможно, реактивация инфекции протекала под маской ОРВИ, но не исключено бессимптомное течение активного инфекционного процесса Эпштейна—Барр вирусной этиологии с учетом отсутствия достоверности по частоте острой респираторной патологии в исследуемых группах. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза женщин с различными формами Эпштейна—Барр вирусной инфекции достоверных различий не получено.

Отмечена взаимосвязь активности Эпштейна—Барр вирусной инфекции и осложненного течения беременности. Так, достоверно чаще (98,6 против 88,3%; $p<0,05$) у матерей с активной инфекцией имела место хроническая фетоплацентарная недостаточность. Гестоз на протяжении всей беременности встречался в 3,5 раза чаще у женщин с активной (28,6%; $p<0,01$) и в 3 раза чаще — с хронической персистирующей инфекцией (23,4%; $p<0,05$), в сравнении с неинфицированными и имеющими латентную форму (8,3%). Возможно, реактивация хронической Эпштейна—Барр вирусной инфекции утяжеляла течение беременности, но не исключено, что осложненное течение беременности приводило к активации хронического инфекционного процесса.

Реализация перинатального инфицирования осуществлялась только при наличии у матери активного инфекционного процесса. Риск заражения при первичном инфицировании женщин в последние месяцы гестации достиг 61,5%, при наличии у беременной реактивации хронической инфекции перед родами — 54,4% ($p>0,05$). Диагноз перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекции основывался на обнаружении в крови новорожденных капсидных IgM, что позволяло сразу после рождения диагностировать у них перинатальную инфекцию, так как IgM не проникают через плацентарный барьер и являются результатом иммунного ответа ребенка. Выявление циркуляции у новорожденного только капсидных IgG независимо от их авидности для верификации перинатальной инфекции было недостаточным, так как их принадлежность была неоднозначна (вероятность циркуляции материнских антител), что требовало дальнейшего серологического контроля. В периоде новорожденности на основании обнаружения капсидных IgM перинатальная инфекция была диагностирована только у 38% детей, рожденных от матерей с острой Эпштейна—Барр вирусной инфекцией, и у 54% детей — от матерей с реактивацией хрониче-

ской. В ходе диспансерного наблюдения к 1 году жизни перинатальная инфекция была диагностирована у 61% детей от матерей с острой первичной инфекции и у 54% — от матерей с реактивацией хронической. Сохранение высокоавидных капсидных IgG к этому возрасту подтверждало переход инфекции в латентную форму. Результаты ПЦР крови и слюны в периоде новорожденности, в 6 мес и 1 год жизни были отрицательными (рис. 1).

Наиболее значимым из биологических факторов риска перинатального инфицирования вирусом Эп-

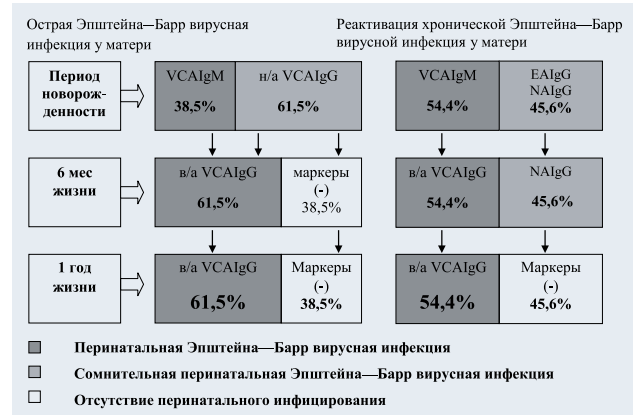


Рис. 1. Маркерный профиль детей, рожденных от матерей с активной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией.

VCAIgM — капсидные антитела класса M; EAIGG — ранние антитела класса E; NAIGG — нуклеарные антитела класса G. в/а — высокоавидные антитела; н/а — низкоавидные антитела.

штейна—Барр было осложненное течение беременности: хроническая фетоплацентарная недостаточность, гестоз первой — второй половины беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода и, возможно, как следствие, обвитие пуповиной в родах. У женщин с активной хронической Эпштейна—Барр вирусной инфекцией фактором риска является возраст старше 30 лет и хронический тонзиллит в анамнезе. Из социальных факторов риска на перинатальное инфицирование оказывает влияние проживание в городе, что, вероятно, связано с экологической ситуацией, и курение матери (рис. 2). Неблагополучный акушерско-гинекологический анамнез, который имел место более чем у половины обследованных женщин, порядковый номер беременности и родов для реализации перинатального инфицирования значения не имеют.

Перинатальная Эпштейна—Барр вирусная инфекция характеризовалась неспецифичностью клинических проявлений, что, вероятно, обусловлено отсутствием репликативной активности вируса (отрицательные результаты ПЦР крови и слюны) на момент рождения (рис. 3). Наиболее значимыми маркерами были задержка внутриутробного развития, осложненное течение раннего неонатального периода с синдромом дыхательных расстройств и конъюгаци-

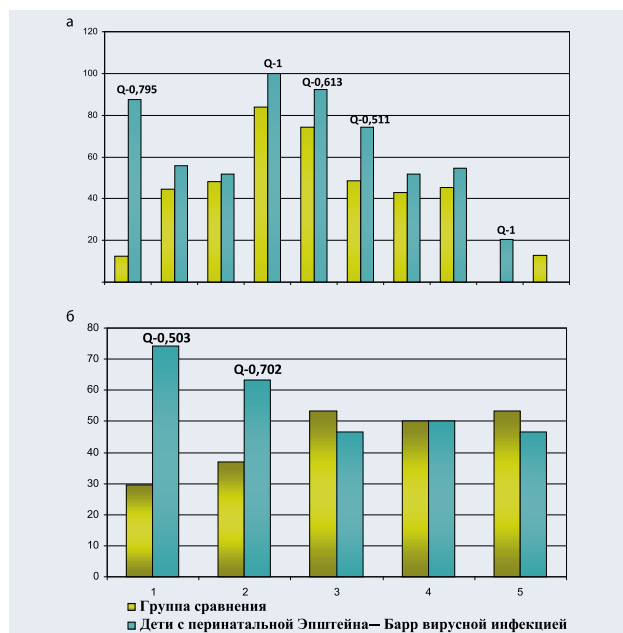


Рис. 2. Биологические (а) и социально-гигиенические (б) факторы риска перинатального инфицирования вирусом Эпштейна—Барр.

Q — коэффициент сопряженности Юла.

а: 1 — хронический тонзиллит; 2 — отягощенный гинекологический анамнез; 3 — отягощенный акушерский анамнез; 4 — хроническая внутриутробная гипоксия плода; 5 — хроническая фетоплацентарная недостаточность; 6 — гестоз первой — второй половины беременности; 7 — пиелонефрит беременных; 8 — патологические роды; 9 — обвитие пуповиной в родах; 10 — наличие ОРВИ во время беременности. б: 1 — курение матери; 2 — проживание в городе; 3 — неблагоприятные бытовые условия; 4 — низкий материальный достаток; 5 — высокий материальный достаток.

онной гипербилирубинемией, вероятно, вследствие срыва адаптационно-компенсаторных механизмов, обусловленного инфекционным процессом. Особенностью перинатального поражения ЦНС являлось развитие синдрома угнетения, отмечавшегося у каждого четвертого инфицированного новорожденного.

Диспансерное наблюдение за детьми с перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией (основная группа) в течение первого года жизни не выявило отклонений в их физическом и нервно-психическом развитии. Так, средняя масса детей основной группы и группы контроля (здоровые дети) в возрасте 1 года составила $11,76 \pm 0,22$ и $11,53 \pm 0,26$ кг соответственно, средний рост — $74,87 \pm 0,98$ и $75,13 \pm 0,58$ см соответственно ($p > 0,05$). Не выявлено различий по преморбидному фону и аллергической настроенности. Частота эпизодов ОРВИ была примерно одинакова: $1,37 \pm 0,32$ и $1,27 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Однако процент бактериальных осложнений ОРВИ со стороны бронхолегочной системы и ЛОР-органов у детей с перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией был достоверно выше: 83,5 и 60% соответственно ($p < 0,05$). Такая ситуация диктовала необходимость применения антибактериальной терапии, которая использовалась

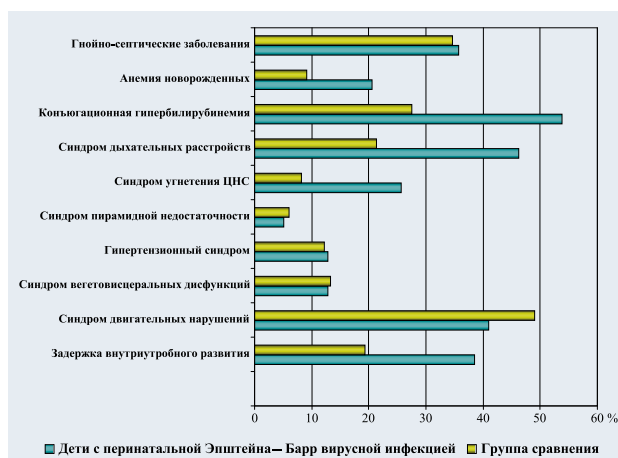


Рис. 3. Особенности течения раннего неонатального периода у детей с перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

в комплексной терапии осложненного течения ОРВИ у неинфицированных пациентов в 1,3 раза реже, чем у детей с перинатальной инфекцией: 70 против 91,7% соответственно ($p < 0,05$). Характер осложнений в сравниваемых группах был примерно одинаков: на первом месте были бронхиты, затем отиты и гнойные тонзиллиты, реже пневмонии. Подчелюстной лимфаденит имел место у одного ребенка с перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инфицированность вирусом Эпштейна—Барр женщин фертильного возраста приближается к 100%, причем каждая третья беременная имеет субклинически текущий активный инфекционный процесс. Частота встречаемости перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекции достигает 17,4%, что значительно превышает встречаемость врожденной цитомегаловирусной инфекции — 0,5–2,5%. При отсутствии в крови новорожденных капсидных IgM для решения вопроса о перинатальном инфицировании требуется диспансерное наблюдение до 1 года. При отсутствии репликативной активности вируса на момент рождения перинатальная Эпштейна—Барр вирусная инфекция не имеет типичных клинических проявлений, но повышает риск осложненного течения ОРЗ на первом году жизни. Реализация перинатальной Эпштейна—Барр вирусной инфекции осуществляется при наличии у матери активного инфекционного процесса и достигает 65,5% с формированием к году жизни латентной формы. Риск перинатального инфицирования выше у женщин, проживающих в городе, имеющих вредные привычки и осложненное течение беременности. Фактором риска у матерей с хронической Эпштейна—Барр вирусной инфекцией является возраст старше 30 лет и хронический тонзиллит в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 160. (Sidorova I.S. Makarov I.O., Matvienko N.A. Prenatal infection: conducting pregnancy, childbirth and postnatal period. M: Medpress inform 2008; 160.)
2. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Руководство для врачей. Ст-Петербург: Сотис 2002; 352. (Tsinkerling V.A., Melnikova V.F. Perinatal infections (questions, morphological diagnostics and kliniko-morphological comparisons). The management for doctors. SPb: Sotis 2002; 352.)
3. Лозовская Л.С., Коноплева Т.Н., Шумекая Е.А. и др. Патология матери, плода и ребенка, связанная с вирулентными энтеровирусами, передающимися вертикально. Педиатрия 1998; 4: 11—16. (Lozovsky L.S., Konoplyov T.N., Shumekaya E.A. et al. Pathology of mother, foetus and the child, connected with virulentny enterovirus, being transferred vertically. Pediatrija 1998; 4: 11—16.)
4. Корнюшин М.А., Нисевич Л.П., Талалаев А.Г. и др. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смертности. Педиатрия 1999; 1: 4—10. (Kornyushin M. A., Nisevich L.P., Talalayev A.G. et al Value of various virus infections in stillbirth, perinatal and infant mortality. Pediatrija 1999; 1: 4—10.)
5. Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М. Перинатальные инфекции. Практическое пособие. М: МИА 2005; 318. (Senchuk A.Y., Dubossarsky Z.M. Perinatal infections. Practical grant. M: MIA 2005; 318.)
6. Kirkham C. Harris S., Grzybowski S. Evidence-based prenatal care: part I. General prenatal care and counseling issues. Am Fam Physician 2005; 71: e 1307—1316.
7. Краснов В.В., Шиленок А.И., Кузенкова Л.А., Кубышева Н.И. Инфекционный мононуклеоз: Клиника, диагностика, современные принципы лечения. Ст-Петербург: Нижний Новгород 2003; 44. (Krasnov V.V., Shilenok A.I., Kuzenkova L.A., Kubysheva N. I. Infectious mononucleosis: Clinic, diagnostics, modern principles of treatment. SPb: Nizhny Novgorod 2003; 44.)
8. Поляков Б.Е., Лялина В.Н., Воробьева Л.Н. и др. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков. Эпидемиол и инфек бол 1998; 6: 50—54. (Polacov B.E., Lyalina V.N., Vorobyova L.N. et al. Infectious mononucleosis (Filatov's illness) at children and teenagers. J Epidemiol i infek bol 1998; 6: 50—54.)
9. Кокорева С.П., Куприна Н.П., Котлова В.Б. Инфицированность герпесвирусами дошкольников организованных детских коллективов. Современные технологии в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей. Сборник науч. работ к 50-летию инфекционного отделения МОНИКИ. М: 2008; 101—104. (Kokoreva S.P., Kuprina N.P., Kotlova V.B. Herpes virus infection in preschool children of the organized children's collectives. Modern technologies in diagnostics, treatment and prevention of infectious diseases in children. Sbornik nauch. rabot k 50-letiju infekcionnogo otdelenija MONIKI. M: 2008; 101—104.)
10. Horwitz C., McClain K, Henle A W. et al. Fatal illness in a 2-week-old infant: diagnosis by detection of Epstein-Barr virus genomes from a lymph node biopsy. J Pediatr 1983; 103: 752—755.
11. Goldberg G.N. In utero Epstein—Barr virus (infectious mononucleosis) infection. JAMA 1981; 246:1579—1581.
12. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. Киев: АртЭк 2002; 191. (Markov I.S. Diagnostics and treatment of herpetic infections and toxoplasmosis. Kiev: Artek 2002; 191.)
13. Рогушина Н.Л., Самодова О.В., Титова Л.В. и др. Выявление маркеров краснухи у детей группы риска. Журн инфектол 2010; 2: 4: 15—19. (Rogushina N.L., Samodova O.V., Titova L.V. et al. Identification of markers of a rubella at children of group of risk. Zhurn infektol 2010; 2: 4: 15—19.)

Поступила 28.08.13

Синдром Йохансона—Близзарда

Л.С. Балева, Ю.М. Каган, Л.И. Данилычева, С.Ф. Блат

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Johanson—Blizzard syndrome

L.S. Baleva, Yu.M. Kagan, L.I. Danilycheva, S.F. Bluth

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение ребенка с редким генетическим синдромом Йохансона—Близзарда. Особое внимание уделено клиническим проявлениям заболевания, характерными признаками которого являются множественные пороки развития: врожденная экзокринная недостаточность, аномалии челюстно-лицевой области, органов слуха и зрения. При проведении молекулярно-генетического исследования обнаружена ранее не описанная мутация гена *UBR1*. Представлен дифференциальный диагноз данного синдрома и поликомпонентная терапия, включающая лечебное питание и ферментную терапию пожизненно. Катамнестическое наблюдение в течение 7 лет выявило положительную динамику общего состояния ребенка.

Ключевые слова: дети, орфанные заболевания, синдром Йохансона—Близзарда, панкреатическая недостаточность, пороки развития.

The authors give the data available in the literature and their clinical observation of a child with Johanson—Blizzard syndrome, a rare genetic disorder. Particular emphasis is laid on the clinical manifestations of the disease, characterized by multiple malformations, such as congenital exocrine insufficiency and abnormalities of the maxillofacial region and the organs of hearing and vision. A molecular genetic study detected previously undescribed *UBR1* gene mutation. The paper describes the differential diagnosis of this syndrome and multicomponent therapy involving clinical nutrition and enzyme therapy during life. A seven-year follow-up revealed positive changes in the child's general condition.

Key words: children, orphan diseases, Johanson—Blizzard syndrome, pancreatic insufficiency, malformations.

Синдром Йохансона—Близзарда характеризуется панкреатической недостаточностью с множественными пороками развития и нанизмом. Этот синдром относится к редким заболеваниям и впервые был описан Йохансоном и Близзардом в 1971 г. Как следует из данных литературы [1–16], имеется описание не более 50 случаев рождения детей с данным синдромом. В отечественной литературе мы не встретили сведений о таких пациентах. Диагностику синдрома Йохансона—Близзарда вызывает большие затруднения не только из-за его крайне редкой встречаемости, но и в связи с возможными многочисленными проявлениями, которые встречаются в различных сочетаниях.

Заболевание обусловлено мутацией в гене *UBR1* на длинном плече хромосомы 15—15q14—21.1 (OMIM

243800). Патогенез не уточнен. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Если перечислять симптомы, которые наблюдали разные исследователи у пациентов с синдромом Йохансона—Близзарда, то перечень их оказывается достаточно длинным: синдром мальабсорбции вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы, врожденный гипотиреоз в результате гипоплазии щитовидной железы, низкий рост, микроцефалия, дефекты скальпа, редкие волосы, круговая алопеция, искривление лба, расщелина губы и неба, суженный нос, гипоплазия крыльев носа, задержка в прорезывании или росте зубов, мелкие кариозные зубы, аномалия развития слезоотводящих путей, мышечная гипотония, сенсоневральная глухота, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, декстрокардия, стеноз легочного ствола, транспозиция магистральных сосудов, отсутствие или гипоплазия селезенки, полиспления, гидронефроз, атрезия или сужение ануса, влагиалишно-прямокишечный свищ, влагиалишная перегородка или гидростомокопос, маленький половой член, крипторхизм, задержка психического развития, тромбоцитопения, инсулинорезистентность, гипо- или гипергликемия.

Однако ведущим симптомом является экзокринная панкреатическая недостаточность. Морфологиче-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:62–65

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии

Каган Юлия Михайловна — к.м.н., ст.н.с. того же отдела

Данилычева Любовь Ивановна — ст.н.с. того же отдела

Блат Светлана Францевна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ской основой данной патологии является замещение ацинарной ткани поджелудочной железы жировыми клетками при относительной сохранности структуры и функции инсулярного аппарата. Кроме того, имеется гипотеза, что нарушенное кишечное всасывание происходит вследствие уменьшения продукции всех панкреатических ферментов (липазы, амилазы, трипсина). В биоптате ткани щитовидной железы находят крупные фолликулы с коллоидным содержимым.

В настоящем сообщении мы представляем собственное наблюдение пациента с синдромом Йохансона—Близзарда. Впервые ребенок поступил в Детский научно-практический центр противорадиационной защиты Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в 2006 г.

Из семейного анамнеза известно, что брак не кровнородственный. Родители имели контакт с радиоактивным топливом. У матери диагностирована патология желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка), сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Отец с момента рождения ребенка с семьей не живет, сведений о его здоровье нет.

Мальчик от четвертой беременности, вторых родов в срок. От первой беременности (от первого брака) у матери родился сын, которому в настоящее время 27 лет, страдает бронхиальной астмой и врожденной сенсорной тугоухостью. Вторая и третья беременности от второго брака закончились выкидышами на ранних сроках. Настоящая беременность протекала на фоне анемии с нефропатией первой и второй половины. Роды в срок, физиологические. Масса тела при рождении 3220 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. При рождении был диагностирован порок развития челюстно-лицевой области: незаращение твердого и мягкого неба, верхней губы. С первых месяцев жизни наблюдалась низкая прибавка в массе и росте: в 3 мес жизни масса тела 3740 г, длина 54 см, в 1 год — 7150 г и 66 см соответственно (т. е. за первый год жизни мальчик вырос всего на 15 см). Отмечалось также отставание темпов моторного развития: начал держать голову в 7 мес жизни, сидеть к 11 мес жизни, ходить в 2,5 года.

У мальчика с первых дней жизни наблюдались слезотечение, периодические гнойные выделения из глаз. Диагностирована аномалия развития слезоотводящих путей.

С рождения у ребенка на фоне грудного вскармливания, соевых и других смесей отмечался обильный водянистый непереваренный стул с примесью жира и слизи, в копрограмме — стеаторея 1-го и 2-го типов. В 4,5 мес жизни ребенок впервые был обследован в Республиканской детской клинической больнице в Татарстане. Был заподозрен синдром Швахмана — Даймонда, главными проявлениями которого служат врожденная недостаточность поджелудочной железы и гематологические отклонения — чаще все-

го анемия и тромбоцитопения, реже панцитопения. С 7 мес жизни ребенок наблюдался в Республиканской детской клинической больнице в Москве, где синдром Швахмана—Даймонда был исключен в связи с отсутствием костных и гематологических нарушений, характерных для данного синдрома. Кроме того, был исключен муковисцидоз, для которого типична врожденная экзокринная недостаточность поджелудочной железы, тогда как у ребенка отсутствовали бронхолегочные проявления и повышение уровня хлоридов пота, присущие муковисцидозу. В дальнейшем ребенок наблюдался с диагнозом: Врожденная панкреатическая недостаточность, синдром нарушенного кишечного всасывания.

Впервые диагноз синдрома Йохансона—Близзарда в декабре 2001 г. был заподозрен генетиком в научно-консультативном отделении Медико-генетического научного центра РАМН. Там же было назначено лечебное питание «Нутризон» и ферментный препарат креон в малых дозах по 25 000 ЕД в сутки. На этом фоне уменьшились симптомы заболевания: боли в животе и рвота стали отмечаться реже, появился оформленный стул, ребенок стал прибавлять в массе.

В клинику Детского научно-практического центра противорадиационной защиты мальчик впервые поступил в 2006 г. в возрасте 8 лет. При поступлении предъявлялись жалобы на периодические боли в животе, тошноту, непереваренный стул, недостаточную прибавку в массе тела, поперхивания и попадание пищи и жидкости в полость носа, слезотечение, повышенную утомляемость. Тогда масса ребенка составляла 19 кг, что было ниже 25-го перцентиля, а рост — 118 см, что также ниже 25-го перцентиля. Интеллект ребенка был сохранен, мальчик обучался в общеобразовательной школе.

При осмотре обращали на себя внимание стигмы дизэмбриогенеза: высокая линия лба, редкие волосы, участки гнездной алопеции в области темени с рубцово-измененной кожей, гипоплазия крыльев носа и суженный защемленный нос. Кожные покровы чистые, бледные, множественные послеоперационные рубцы в области верхней губы, единичные мелкие кариозные зубы. Язык обложен белым налетом. Лимфоузлы в передней шейной группе до 0,7х0,5 см, в других группах — мелкие, единичные. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 80 в минуту. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастриальной области, точке Мейо — Робсона, точке желчного пузыря. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул 2 раза в сутки, светло-коричневый, кашицеобразный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное. Половое развитие по мужскому типу.

При обследовании в клиническом анализе крови в динамике дважды отмечалась тромбоцитопения ($113 \cdot 10^9/\text{л}$, норма $150\text{--}500 \cdot 10^9/\text{л}$), остальные показатели в пределах возрастной нормы. Анализ мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: повышение уровня щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Амилаза крови, диастаза мочи в пределах нормы. При серии копрологических исследований выявлялась переваренная клетчатка и внеклеточный крахмал в небольшом количестве.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости поджелудочная железа увеличена, паренхима неоднородная за счет зон различной интенсивности. Изменений других внутренних органов брюшной полости и почек не обнаружено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости патологии со стороны поджелудочной железы не выявила.

Учитывая сохраняющиеся боли в животе, периодическую рвоту, поперхивания, мальчику была проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия, на которой выявлен катаральный рефлюкс-эзофагит, недостаточность розетки кардии, пангастрит, зернистый бульбит, дуоденогастральный рефлюкс и дуоденоеюнит с элементами атрофии слизистой. По данным экспресс-теста на лактазную недостаточность определена гиполактазия средней тяжести. При морфологическом исследовании тощей кишки отмечены признаки неспецифического атрофического еюнита.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы патологических изменений не выявило, гормоны щитовидной железы в пределах возрастной нормы. По данным электрокардиографии и эхокардиографии признаков пороков сердца не обнаружено. По результатам аудиограммы констатируется правосторонняя нейросенсорная тугоухость 4-й степени. Мальчику была проведена ортопантограмма, на которой было выявлено отсутствие зачатков постоянных зубов.

На основании особенностей фенотипа ребенка (низкий рост, дефекты скальпа, редкие волосы, гнездная алопеция, гипоплазия крыльев носа, суженный защемленный нос), наличия выраженной врожденной экзокринной панкреатической недостаточности, мышечной гипотонии, аномалии развития слезоотводящих путей, врожденной правосторонней нейросенсорной тугоухости, единичных мелких кариозных зубов, отсутствия зачатков постоянных зубов был установлен синдром Иохансона — Близзарда.

В связи с контактом родителей с радиоактивным топливом было проведено цитогенетическое обследование ребенка и матери (отец обследованию недоступен). У ребенка выявлен повышенный уровень одиночных и парных фрагментов, дицентриков и транслокаций, что свидетельствует о структурной нестабильности генома. Аналогичных изменений у матери не отмечено.

В настоящее время мальчику 15 лет. Он постоянно наблюдается в нашем отделении с ежегодным клинико-лабораторным обследованием. Масса ребенка 45 кг, рост 158,5 см. За последние два года мальчик вырос на 14 см, прибавил в массе 13 кг.

За истекший период он неоднократно был оперирован в отделении челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы (Москва) по поводу врожденной сквозной расщелины верхней губы и неба слева. Проведено многоэтапное хирургическое лечение — хейлопластика слева, пластика мягкого неба, коррекция дна носового хода, зондирование носослезного канала справа, устранение небно-глоточной недостаточности, пластика носовой перегородки с резекцией хрящевой части.

По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии поджелудочной железы отмечена отрицательная динамика. Если в 2006 г. была выявлена лишь неоднородная паренхима органа, за счет зон разной интенсивности, то в 2010 г. при проведении МРТ обнаружены признаки жировой дистрофии поджелудочной железы. В марте 2013 г. компьютерная томография выявила отсутствие ткани поджелудочной железы и ее субтотальное замещение жировой тканью.

Ребенок был консультирован в Институте генетики человека университетского госпиталя Магдебурга (Германия) проф. М. Ценкером. Проведено молекулярно-генетическое исследование гена *UBR1* у пробанда, его сводного брата (от первого брака матери) и матери.

У нашего больного была идентифицирована компаундная гетерозиготность по двум изменениям последовательностей в экзонах 10 и 21. Эти вариации ранее не обнаруживали у пациентов с синдромом Иохансона — Близзарда. Тот факт, что обе они делетировали или изменили высококонсервативные белки *UBR1*, заставляет предположить, что эти мутации скорее всего являются причинными, т.е. вызвали проявления синдрома.

У матери и старшего брата были исследованы те же экзоны 10 и 21, изменения были выявлены только в экзоне 21. Т.е. у них была обнаружена гетерозиготность по одной из измененных последовательностей, идентифицированной у пробанда. Гетерозиготность по мутации *UBR1* сама по себе, как известно, не имеет фенотипических последствий. Таким образом, выявленные изменения позволяют с большой уверенностью утверждать, что мать и старший брат являются гетерозиготными носителями мутации гена *UBR1*, ответственной за синдром Иохансона — Близзарда.

В настоящее время ребенок постоянно получает заместительную терапию креоном 175 000 ЕД/сут, питание «Нутризон» энергия 2000 мл/сут с добавлением безмолочных рисовой и овсяной каш, курсы ликвидации (препарат среднепечочных триглицеридов) 20 мл/сут.

Учитывая, что при проведении последних исследований органов брюшной полости было выявлено субтотальное замещение жировой тканью ткани поджелудочной железы, мы решили поставить вопрос о возможной трансплантации поджелудочной железы. Для этого мальчик был проконсультирован в Федеральном научном центре трансплантологии им. академика Шумакова. Трансплантация была рекомендована в случае декомпенсации состояния. Было предложено поддерживать ребенка на заместительной терапии креоном и специализированом пи-

тании, так как после трансплантации пациент будет находиться на иммуносупрессивной терапии, и через 7–8 лет потребуются новая трансплантация. С согласия родителей, ребенок будет поставлен на лист ожидания и при необходимости в случае декомпенсации состояния операция будет произведена.

Данное заболевание можно отнести к редким орфанным. Продолжая клиническое наблюдение за ребенком, мы полагаем, что правильно подобранная терапия улучшает качество жизни и может способствовать увеличению продолжительности жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Johanson A.J., Blizzard R.M.* A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth and malabsorption. *J Pediat* 1971; 79: 982–987.
2. *Schussheim A., Davis J., Chrisian T.F. et al.* Exocrine insufficiency with congenital anomalies. *J Pediat* 1976; 89: 782–784.
3. *Day D.W., Israel J.N.* Johanson-Blizzard syndrome. *Birth Defects* 1978; 14: B6: 275–287.
4. *Mardini M.K., Ghandour M., Skati N.A. et al.* Johanson-Blizzard syndrome in a large inbred kindred with three involved members. *Clin Genet (Copenhagen)* 1978; 14: 247–250.
5. *Daentl D.L., Frias J.L., Gilbert E.F. et al.* The Johanson-Blizzard syndrome: Case report and autopsy findings. *Am J Med Genet* 1979; 3: 129–135.
6. *Reichart P., Flatz S., Burdelski R. et al.* Ekrodermale Dysplasie und exokrine Pankreasinsuffizienz ein erheblich bedingtes Syndrom. *Deut Zahnärztl Z* 1979; 34: 263–265.
7. *Bresson J.L., Schmitz J., Saudubray J.M. et al.* Le syndrome de Johanson-Blizzard. Une autre cause de lipomatose pancréatique. *Arch Fr Pediat* 1980; 37: 21–24.
8. *Baraitser M., Hodgson S.V.* The Johanson-Blizzard syndrome. *J Med Genet (London)* 1981; 19: 302–303.
9. *Helin I., Jödal U.* A syndrome of congenital hypoplasia of the alae nasi, situs inversus, and severe hypoproteinemia in two siblings. *J Pediat* 1981; 99: 932–934.
10. *Motahashi N., Pruzansky S., Day D. et al.* Roentgenocephalometric analysis of craniofacial growth in Johanson-Blizzard syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1981; 1: 57–72.
11. *Townes P.L., White M.R.* Identity of two syndromes: Proteolytic, lipolytic and amylolytic deficiency of the exocrine pancreas with congenital anomalies. *Am J Dis Child* 1981; 135: 248–50.
12. *Moeschler J.B., Lubinsky M.S.* Johanson-Blizzard syndrome with normal intelligence. *Am J Med Genet* 1985; 22: 69–73.
13. *Zerres K., Holgrave E.A.* The Johanson-Blizzard syndrome: Report of a new case with special reference the dentition and review of the literature. *Clin Genet (Copenhagen)* 1986; 30: 177–183.
14. *Gould NS et al.* Johanson-Blizzard syndrome: Clinical and pathological findings in 2 sibs. *Am J Med Genet* 1989; 33: 194–199.
15. *Hurst J.A., Baraitser M.* Johanson-Blizzard syndrome. *J Med Genet (London)* 1989; 26: 45–48.
16. *Gorlin R.J., Cohen M.M.Jr., Levin L.S.* Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York, Oxford 1990; 812–813.

Поступила 24.07.13

Сердечно-сосудистые нарушения у больных X-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса

О.С. Грознова, Д.А. Харламов, С.Б. Артемьева, Г.Е. Руденская, Т.А. Адян, О.П. Рыжкова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Cardiovascular disorders in patients with X-linked Emery—Dreifuss progressive muscular dystrophy

O.S. Groznova, D.A. Kharlamov, S.B. Artemyeva, G.E. Rudenskaya, T.A. Adyan, O.P. Ryzhkova

Research Clinical Institute of Pediatrics; Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Приведены результаты клинического наблюдения 5 больных с генетически подтвержденным диагнозом X-сцепленной формы миопатии Эмери—Дрейфуса. При полном отсутствии жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы по данным кардиологического обследования у всех больных выявлены нарушения ритма и проводимости сердца: трепетание предсердий — у 3, неустойчивая суправентрикулярная тахикардия — у 3, экстрасистолия III и выше градации по Лауну — у 3, атриовентрикулярная блокада — у 4. Дилатация правого предсердия была патогномичным и самым ранним признаком поражения миокарда. Обсуждаются вопросы обследования, ведения и лечения больных. Обосновываются показания к имплантации электрокардиостимулятора (имплантирован у 2 больных) и преимущества монофокальных моделей при данной нозологии.

Ключевые слова: дети, прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса X-сцепленная, ген эмерин, клинические симптомы, кардиомиопатия, атриомегалия, нарушение ритма сердца, нарушение проводимости сердца, электрокардиостимулятор, лечение.

The paper gives the results of a clinical observation of 5 patients with genetically verified X-linked Emery—Dreifuss myopathy. Having no cardiovascular complaints, all the patients were found to have cardiac rhythm and conduction disturbances, such as atrial flutter ($n=3$), unstable supraventricular tachycardia ($n=3$), Lown grade III or higher premature contraction ($n=3$), and atrioventricular block ($n=4$), as evidenced by cardiological examination. Right atrial dilation was a pathognomonic and earliest sign of myocardial damage. The paper discusses the examination, management, and treatment of the patients. Indications for implantation of a pacemaker (implanted in 2 patients) and the advantages of monofocal models in this nosology are substantiated.

Key words: children, X-linked Emery—Dreifuss myopathy, emerin gene, clinical symptoms, cardiomyopathy, atriomegaly, cardiac rhythm disturbances, cardiac conduction disturbance, pacemaker, treatment.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса является редким генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся мышечной слабостью, атрофией мышц и развитием контрактур [1]. Типичным паттерном, отличающим миопатию Эмери—Дрейфуса от других форм прогрессирующих мышечных дистрофий, являются контрактуры локтевых суставов, синдром «ригидной» спины, ретракция ахилловых сухожилий

и сердечно-сосудистые нарушения в отсутствие выраженных псевдогипертрофий и умственной отсталости [2].

Выделено несколько вариантов наследования миопатии Эмери—Дрейфуса [3]: X-сцепленный (ген *emerin* и ген *FHL1*); аутосомно-доминантный (ген *LMNA*; ген *SYNE1*; ген *SYNE2*) и аутосомно-рецессивный (возможно ген *LMNA*). В настоящей статье мы приводим данные о X-сцепленной форме болезни, связанной с мутацией гена эмерина.

Несмотря на яркие клинические проявления, диагностика миопатии Эмери—Дрейфуса для практических врачей представляет сложности ввиду относительно позднего дебюта заболевания, превалирования сердечно-сосудистых нарушений на ранних стадиях болезни, относительно доброкачественно текущего миопатического синдрома, отсутствия выраженного повышения активности креатинфосфокиназы и печеночных ферментов в крови. Однако своевременная постановка диагноза таким больным необходима, поскольку именно сердечно-сосудистые нарушения являются жизнелимитирующим клини-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:66–70

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии
Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии того же учреждения
Артемьева Светлана Брониславовна — к.м.н., зав. тем же отделением 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2
Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., в.н.с. научно-консультативного отдела Медико-генетического научного центра РАМН
Адян Тагуи Аветиковна — н.с. лаборатории ДНК-диагностики того же учреждения
Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., н.с. лаборатории ДНК-диагностики того же учреждения
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

ческим симптомом [4–6], приводящим к внезапной сердечной смерти на фоне доброкачественно текущего миопатического синдрома, что требует особых подходов к ведению больного [7].

Актуальность вопроса внезапной сердечной смерти у этих пациентов хорошо иллюстрирует тот факт, что поражение сердечно-сосудистой системы, приводящее к летальному исходу в семьях с доброкачественно текущей миопатией, было описано на 60 лет раньше, чем выделение миопатии Эмери—Дрейфуса в отдельную нозологию [8]. С 1987 г. наличие кардиомиопатии, а также нарушений ритма и проводимости сердца является одним из критериев диагноза миопатии Эмери—Дрейфуса [9, 10].

В свете сказанного чрезвычайно важным становится подбор медикаментозной и особенно антиаритмической терапии больным, однако публикации на эту тему в научной литературе практически отсутствуют. До настоящего времени научные труды уверяют, что кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости сердца при X-сцепленной форме болезни наблюдаются только в возрасте старше 20 лет [11].

Прогноз для жизни при всех формах миодистрофий неблагоприятный. При X-сцепленной форме миопатии Эмери—Дрейфуса исследование поражения сердечно-сосудистой системы осуществлялось при единичных наблюдениях, а также имеется публикация с наблюдением 5 пациентов [12]. Авторы сообщали о выявлении жизнеугрожающих аритмий и нарушений проводимости сердца, требующих экстренной коррекции [3, 13, 14], в то время как наличие кардиомиопатии в указанных публикациях дискутировалось. Казалось, что достойным выходом из проблемы будет превентивная имплантация кардиостимулятора при брадикардических формах нарушения ритма и проводимости сердца и дефибриллятора при тахикардических формах [15]. Однако подобное оперативное лечение не имело однозначного положительного эффекта: в отдельных наблюдениях было показано, что электрокардиостимулятор не спасает больного от внезапной сердечной смерти из-за желудочковых тахикардий, а возможно и провоцирует их [16]. Мировое сообщество перешло на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора таким больным, но оказалось, что и при имплантированном нормально работающем кардиовертере-дефибрилляторе может наблюдаться внезапная сердечная смерть у больных с данной нозологией [17, 18]. Таким образом, понятных и однозначно эффективных путей предотвращения внезапной сердечной смерти у больных прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса на настоящий момент нет.

По данным литературы, проявления поражения проводящей системы сердца дебютируют в позднем подростковом возрасте [19] или после второй дека-

ды жизни [11]. Вначале имеет место экстрасистолия обычно с узким, но возможно и с широким QRS-комплексом на фоне прогрессирующего снижения вольтажа зубца Р и удлинения интервала PQ [20–22]. Развитие атриовентрикулярной блокады является типичным признаком миопатии Эмери—Дрейфуса. Ее степень постепенно усугубляется до полной блокады. На поздних стадиях появляется идиовентрикулярный ритм вследствие паралича предсердий. Амплитуда зубца Р при этом прогрессивно снижается [21].

Таким образом, отличительной особенностью миопатии Эмери—Дрейфуса является превалирование патологии сердечно-сосудистой системы в общей клинической картине заболевания, дебют сердечно-сосудистых нарушений может наблюдаться до возникновения клинически проявляемой мышечной слабости. Именно поражение сердечной мышцы и проводящей системы сердца служит наиболее частой причиной летальных исходов. В подавляющем большинстве случаев причиной смерти являются жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости или сердечная недостаточность вследствие развившейся кардиомиопатии. Тем не менее проблемы ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых нарушений у больных миопатией Эмери—Дрейфуса остаются нерешенными.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приводим клиническое наблюдение за группой больных ($n=5$) с генетически подтвержденным диагнозом X-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса. Исходно в группу включены больные в возрасте от 6 до 11 лет. Срок наблюдения составил от 3 до 18 лет. Всем больным осуществлялось молекулярно-генетическое исследование, при котором была выявлена мутация гена эмерина. Всем больным проведено кардиологическое обследование, включавшее электрокардиографию, холтеровское мониторирование, доплерэхокардиографическое исследование. Частота наблюдения составила 1 раз в 3–12 мес. Статистический анализ результатов затруднен из-за малого количества больных в группе, однако для нозологии со столь небольшой распространенностью даже описательное наблюдение каждого случая имеет практическое и научное значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст дебюта клинических симптомов заболевания, лабораторно-инструментальные и анамнестические данные приведены в таблице.

Дилатация правого предсердия являлась самым ранним симптомом поражения миокарда у наблю-

дававшихся пациентов с X-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса. По мере ее прогрессирования снижалась амплитуда вольтажа зубца *P* вплоть до полного его исчезновения на поздних стадиях заболевания. Механическая систола правого предсердия также ослабевала в динамике, что можно было заметить по прогрессирующему уменьшению предсердной волны доплеровского потока на трикуспидальном клапане.

Особенностью развития кардиомиопатии у больных являлось преимущественное поражение правых отделов сердца: первично поражалось правое предсердие в виде выраженной прогрессирующей дилатации. Функция трикуспидального клапана оставалась удовлетворительной. Умеренная дилатация полости правого желудочка наблюдалась у 80% пациентов. На ранних стадиях заболевания у 60% больных выявлялась небольшая симметричная необструктивная гипертрофия миокарда левого желудочка.

На самых ранних этапах поражения скелетных

мышц (когда больные еще не жаловались на мышечную слабость, но имелись жалобы на тугоподвижность локтевых суставов, трудности при хождении на пятках, ограничение сгибания головы) у всех пациентов уже выявлялись признаки синдрома слабости синусового узла: брадикардия, миграция водителя ритма сердца, паузы ритма, превышающие возрастную норму, а также замещающие ритмы. В стадии выраженных клинических проявлений заболевания (когда присоединялись жалобы на слабость мышц плечевого пояса, трудности при вставании с пола) по данным кардиологического обследования были выявлены экстрасистолия III и более градации по Лауну, транзитное трепетание предсердий (брадиформа), периоды узлового ритма, паузы ритма были 2–3 с и более. На этой стадии больному назначалась антиаритмическая терапия по показаниям, а также проводилось определение показаний к имплантации электрокардиостимулятора и осуществлялась его установка.

Таблица. Клинические и лабораторно-инструментальные данные у больных с X-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса

Больной	О.О.	Р.А.	Ц.Д.	Т.А.	Г.А.
Год рождения	1985	1983	1986	1996	2004
Мутация гена эмерина	ins 4 bp nt 229	ins 12 bp + del 2 bp nt 72	c.187+1G>A	c.266-1delgGCTACAA	c.655C>T(Gln219Stop)
Заболевание в семье	+ (дядя)	—	—	—	+ (дядя)
Возраст установления диагноза миопатии, годы	11	8	11	15	6
Дебют контрактур, годы	10	?	9	12	6
Дебют сердечных нарушений, годы	11	9	10	11	6
Электрокардиостимулятор	+	—	—	+	—
Трепетание предсердий	+	—	+	+	—
Суправентрикулярная тахикардия	+	—	—	+	+
Желудочковая экстрасистолия (степень по Лауну)	IV	III	IV	II	II
Атриовентрикулярная блокада (степень)	I—III	I—II	III	—	I
Синкопэ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Жалобы со стороны сердца	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Социализация	Окончил колледж; работает	Окончил колледж	Окончил колледж; работает; женат; есть дочь	Окончил школу (очно)	Учится в школе (очно)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, наблюдая в длительном катамнезе группу больных с Х-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса, мы выявили следующие закономерности:

1) полное отсутствие жалоб на ощущение неритмичного сердцебиения (при первичном обращении не предъявлял ни один больной);

2) отсутствие синкопальных состояний (не наблюдалось ни у одного больного ни на какой стадии заболевания);

3) хорошая переносимость физических нагрузок: все наблюдаемые больные за все время катамнеза сохраняли способность к самостоятельной ходьбе, подъему по лестнице, посещению образовательных учреждений и (по возрасту) к общедоступному трудоустройству, несмотря на миопатический синдром;

4) у всех больных наблюдалось прогрессирование брадикардии с возрастом. Однако резких изменений частоты сердечных сокращений не наблюдалось ни у одного больного за время катамнеза. Снижение частоты сердечных сокращений по данным холтеровского мониторирования было плавным, что позволяло наблюдать больных 1 раз в 6 мес;

5) атриовентрикулярная блокада ни у одного больного не стала стойко полной (3-й степени) на момент, пока визуализация зубца Р была еще возможной;

6) трепетание предсердий у подавляющего большинства (у 2 из 3) больных было транзиторным в течение суток. У одного больного носило более стойкий характер. Трепетание предсердий купировалось при назначении лечения. Однако всегда наблюдался рецидив, несмотря на регулярный прием антиаритмического препарата;

7) у всех больных наблюдалась прогрессирующая атриомегалия правого предсердия (максимально до 90 мм в диаметре), которая, однако, не сопровождалась тромбообразованием в правом предсердии до момента имплантации предсердного электрода кардиостимулятора. После имплантации кардиостимулятора у всех (двух) больных на электродах образовывались тромбы, которые впоследствии на фоне коррекции дозы варфарина под контролем показателя МНО организовывались и не приводили к тромбоэмболии. Столь выраженная атриомегалия не сопровождалась неприятными ощущениями в сердце и не приводила к появлению симптомов застойной сердечной недостаточности.

8) имплантация кардиостимулятора приводила к улучшению субъективных ощущений от переносимости физической нагрузки и субъективному улучшению качества жизни у всех больных. Однако после имплантации кардиостимулятора активные жалобы на неритмичное сердцебиение предъявляли оба больных, у которых ранее подобные жалобы отсутствовали, и это потребовало медикаментозной коррекции, изменения параметров стимуляции и отключения

предсердного электрода.

Проблема лечения кардиальных нарушений у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса остается трудной задачей. Лечение кардиомиопатии, нарушений ритма и проводимости сердца при Х-сцепленной форме миопатии Эмери—Дрейфуса обычно заключается в назначении кардиопротективной терапии (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента), подборе антиаритмических препаратов и своевременной имплантации электрокардиостимулятора при наличии показаний [23].

Назначение антиаритмической терапии больным с данной нозологией затруднено в связи с частым наличием противопоказаний к отдельным (а иногда и ко всем) классам антиаритмиков из-за персистирующей выраженной брадикардии, продолжительных пауз ритма, атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степени, периодов узлового ритма и трепетания предсердий.

Поскольку при Х-сцепленной форме миопатии Эмери—Дрейфуса продолжительные паузы сердечного ритма (у 60% больных в интервале 4,3–7,2 с) и эпизоды выраженной брадикардии протекают бессимптомно, имплантация кардиостимулятора жизненно необходима таким больным.

Имплантация электрокардиостимулятора всем больным на момент постановки диагноза Х-сцепленной формы миопатии Эмери—Дрейфуса представляется не вполне правомерной, поскольку, по нашим наблюдениям, наличие электродов кардиостимулятора в правом предсердии и желудочке больного провоцирует наджелудочковые и желудочковые аритмии, что требует назначения антиаритмических препаратов часто в высоких дозировках (а нередко комбинации препаратов). Поэтому оперативное лечение должно быть четко обоснованным со стороны сердечно-сосудистой системы.

При выборе модели электрокардиостимулятора следует отдать предпочтение монофокальным моделям (с имплантируемым электродом только в желудочек), поскольку «сцепка» предсердно-желудочкового проведения у больных данной нозологией существует транзиторно: из-за прогрессирующего фиброза правого предсердия электрическая и механическая систола правого предсердия постепенно затухает у всех пациентов. После разобщения предсердно-желудочкового проведения функция электрода в полости правого предсердия не будет иметь практического смысла, что поставит вопрос об его отключении, но деимплантировать электрод не принято, а сам факт наличия инородного тела будет способствовать тромбообразованию на нем и провокациям аритмий.

Вероятно, в случае комбинации жизнеугрожающих тахикардических и брадикардических нарушений ритма сердца следует решать вопрос об им-

плантации кардиовертера-дефибриллятора. Однако этот вопрос требует дальнейших исследований и одновременного назначения антиаритмической терапии, поскольку частота возникновения политопных тахиаритмий у больных велика, а частые срабатывания дефибриллятора несовместимы с удовлетворительным качеством жизни больного.

Таким образом, больные с X-сцепленной формой миопатии Эмери—Дрейфуса нуждаются, прежде всего, в своевременной постановке диагноза, превентивном кардиологическом обследовании, динамическом наблюдении кардиолога, тщательном подборе кардиотропной терапии и взвешенной тактике оперативного лечения сердечно-сосудистых нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Astejada M.N., Goto K., Nagano A. et al. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol* 2007; 26: 3: 159—164.
2. Грознова О.С., Новиков П.В., Белозеров Ю.М. и др. Диагностика и тактика лечения поражения сердца при ауто-сомно-доминантной прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса. *Рос вестн перинатол и педиат* 2007; 3: 42—47. (Groznova O.S., Novikov P.V., Belozеров Ju.M., Rudenskaja G.E., Tverskaja S.A. Cardiac lesion in Emery-Dreifus autosome-dominant progressive muscular dystrophy: treatment and policy. *Ros vestn perinatol i pediat* 2007; 3: 42—47.)
3. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 155—166.
4. Perrot A., Spuler S., Geier C. et al. Cardiac manifestations of muscular dystrophies. *Z Kardiol* 2005; 94: 5: 312—320.
5. Finsterer J., Stöllberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 1: 9—24.
6. Wożakowska-Kapłon B., Bąkowski D. Atrial paralysis due to progression of cardiac disease in a patient with Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *Cardiol J* 2011; 18: 2: 189—193.
7. Грознова О.С., Новиков П.В. Ранняя диагностика поражения сердца при X-сцепленной форме мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 1: 27—32. (Groznova O.S., Novikov P.V. Early diagnosis of cardiac lesion in X-linked Emery-Dreifus muscular dystrophy in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2011; 1: 27—32.)
8. Cestan R., LeJonne N.I. Une myopathie avec retractions familiales. *Nouv. Iconogr Salpetr* 1902; 15: 38—52.
9. Emery A.E.H. X-linked muscular dystrophy with early contractures and cardiomyopathy (Emery—Dreifuss type). *Clin Genet* 1987; 32: 360—367.
10. Yates J.R.W., Warner J.P., Smith J.A. et al. Emery—Dreifuss muscular dystrophy: linkage to markers in distal Xq28. *J Med Genet* 1993; 30: 108—111.
11. Bonne G., Leturcq F., Ben Yaou R. Emery—Dreifuss Muscular Dystrophy. R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan et. al. (Eds). *Source GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington. Seattle 2013; 427.
12. Carboni N., Mura M., Mercuri E. et al. Cardiac and muscle imaging findings in a family with X-linked Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 2: 152—158.
13. Finsterer J., Stöllberger C., Keller H. Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies. *J Electrocardiol* 2012; 45: 4: 376—384.
14. Parmar M.S., Parmar K.S. Emery—Dreifuss humeroperoneal muscular dystrophy: cardiac manifestations. *Can J Cardiol* 2012; 28: 4: 516. e1—3.
15. Nigro G., Russo V., Ventriglia V.M. et al. Early onset of cardiomyopathy and primary prevention of sudden death in X-linked Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 3: 174—177.
16. Ishikawa K., Mimuro M., Tanaka T. Ventricular arrhythmia in X-linked Emery—Dreifuss muscular dystrophy: a lesson from an autopsy case. *Intern Med* 2011; 50: 5: 459—462.
17. Zaim S., Bach J., Michaels J. Sudden death in an Emery—Dreifuss muscular dystrophy patient with an implantable defibrillator. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 4: 325—329.
18. Golzio P.G., Chiribiri A., Gaita F. Unexpected sudden death avoided by implantable cardioverter defibrillator in Emery Dreifuss patient. *Europace* 2007; 9: 12: 1158—1160.
19. Buckley A.E., Dean J., Mahy I.R. Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series. *Heart* 1999; 82: 1: 105—108.
20. Dickey R.P., Ziter F.A., Smith R.A. Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *J Pediat* 1984; 104: 4: 555—559.
21. Russo V., Rago A., Palladino A. et al. P-wave duration and dispersion in patients with Emery—Dreifuss muscular dystrophy. *J Investig Med* 2011; 59: 7: 1151—1154.
22. Russo V., Rago A., Politano L. et al. Increased dispersion of ventricular repolarization in emery dreifuss muscular dystrophy patients. *Med Sci Monit* 2012; 18: 11: 643—647.
23. Грознова О.С., Чечуро В.В. Лечение кардиомиопатии у больных прогрессирующими мышечными дистрофиями. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 2: 58—62. (Groznova O.S., Chenchuro V.V. Treatment for cardiomyopathies in patients with progressive muscular dystrophies. *Ros vestn perinatol i pediat* 2011; 2: 58—62.)

Поступила 25.11.13

Быстропрогрессирующая идиопатическая легочная артериальная гипертензия у ребенка

Д.И. Садыкова, Н.Н. Фирсова, А.А. Лобанихин, А.Е. Калиничева

Казанский государственный медицинский университет; Детская республиканская клиническая больница, Казань

Rapidly progressive idiopathic pulmonary hypertension in a child

D.I. Sadykova, N.N. Firsova, A.A. Lobanikhin, A.E. Kalinicheva

Kazan State Medical University; Children's Clinical Hospital, Kazan

Диагностика и терапия легочной артериальной гипертензии у детей — один из остро стоящих вопросов здравоохранения РФ в настоящие дни. Цель работы: описание клинической картины, диагностики и лечения заболевания, а также попытки специфической терапии у пациентки с быстропрогрессирующей идиопатической легочной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью. К сожалению, на настоящий момент нет панацеи для лечения детей с данной патологией. Однако современные медикаментозные подходы с использованием препаратов специфической терапии (антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простагландины) и их комбинаций открывают перспективы эффективного лечения больных и улучшают прогноз.

Ключевые слова: дети, легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

The diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in children are now one of the current acute health problems in the Russian Federation. The purpose of the study was to describe the clinical picture, diagnosis, and treatment of the disease and to attempt to perform specific therapy for rapidly progressive idiopathic pulmonary hypertension and chronic heart failure. Unfortunately, there is now no panacea for treating children with this abnormality. However, current medicament approaches using specific therapy drugs (endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostaglandins) and their combinations offer prospects for the effective treatment of patients and improve prognosis.

Key words: children, pulmonary hypertension, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors.

Термин «легочная гипертензия» объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1]. Легочная гипертензия может быть идиопатической, когда установить причину повышения давления в легочной артерии не удастся, или связанной с другими заболеваниями. В основе первичной легочной гипертензии лежат органические изменения в легочных сосудах, приводящие к повышению легочно-сосудистого сопротивления и давления в малом круге кровообращения при сохранении нормального «легочно-капиллярно-

го» давления [2, 3]. Легочная гипертензия развивается при различных заболеваниях, таких как системная склеродермия, врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекция и др. [4, 5]. Распространенность легочной гипертензии в общей популяции составляет 20–50 на 100 000 населения.

У больных легочной гипертензией независимо от этиологии заболевания патоморфологические изменения сходны с таковыми у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией и характеризуются сужением легочных сосудов, гипертрофией их стенки, фиброзом и тромбозом интимы *in situ*. Типичные симптомы — нарастающая одышка при физической нагрузке, утомляемость и обмороки. Клинические симптомы неспецифичны, поэтому диагноз часто устанавливается поздно (до 3 лет после появления симптомов), что задерживает адекватное лечение и приводит к ухудшению прогноза. Представляем историю болезни пациентки с идиопатической легочной артериальной гипертензией.

Больная А., возраст 2 года 6 мес находилась в кардиологическом отделении Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. Ребенок родился от 3-й беременности (две предыдущие беременности завершились искусствен-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:71–75

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования Казанского государственного медицинского университета

Лобанихин Александр Алексеевич — врач-ординатор той же каф.

Калиничева Анастасия Евгеньевна — врач-интерн той же каф.

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

ным прерыванием), протекавшей на фоне ОРВИ, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, маловодия, срочных самопроизвольных родов. Масса при рождении 3610 г, длина тела 53 см. С возраста 1 мес находилась на искусственном вскармливании. На первом году жизни у ребенка отмечалась плохая прибавка массы тела, которая в 1 год жизни составила 8700 г. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии не отягощен.

При проведении в возрасте 1,5 мес эхокардиографии выявлены недостаточность трехстворчатого клапана 1-й степени, недостаточность клапана легочной артерии 1-й степени, открытое овальное окно 2,7 мм. На ЭКГ зарегистрированы отклонение электрической оси сердца вправо, нарушение процессов реполяризации. В возрасте 2 лет девочка начала посещать детский сад, где, со слов матери, была инертна, малоактивна, предпочитала сидеть одна, в игры, требующие физической активности, не играла. В возрасте 2 лет 3 мес появился постоянный сухой кашель. Через 2 мес мать начала отмечать у ребенка цианоз носогубного треугольника при физической нагрузке, присоединилась выраженная слабость, вялость, одышка, девочка предпочитала сидеть и лежать.

На фоне прогрессирования жалоб 31.07.12 ребенок был госпитализирован по месту жительства. При проведении эхокардиографии выявлены увеличение правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии, гиперкинез миокарда, недостаточность трехстворчатого клапана 1-й степени. Во время госпитализации на фоне эмоционального напряжения при проведении инъекции у ребенка отмечен впервые возникший синкопальный пароксизм с головокружением, цианозом, остановкой дыхания. Учитывая тяжесть состояния, ребенок был переведен в кардиологическое отделение Детской республиканской клинической больницы.

В отделение девочка поступила 02.08.12 в возрасте 2 года 5 мес с жалобами на слабость, утомляемость, потливость, сухой кашель. При поступлении состояние тяжелое. Отмечено отставание в физическом развитии, масса тела 9700 г, длина 84 см. Кожные покровы бледные, повышенной влажности, периорбитальные тени. Подкожный жировой слой истончен, отеков нет. Артериальное давление 90/55 мм рт.ст., сатурация крови 96%. Одышка смешанного характера с частотой дыхательных движений 50 в минуту. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости значительно расширены, преимущественно вправо. При аускультации отмечалась умеренная тахикардия, выслушивался акцент II тона над легочной артерией, систолический шум по левому краю грудины. Печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см. Селезенка не пальпировалась.

В клиническом анализе крови — устойчивая тромбоцитопения ($40-100 \cdot 10^9/\text{л}$), стабильная гипопроteinемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы до 510 Е/л, однократно повышенный уровень мочевины до 18,3 ммоль/л. Проводился мониторинг кислотно-основного состояния и уровня электролитов крови, где отмечались сниженные показатели парциального давления кислорода до 25 мм рт.ст. и углекислого газа, гипонатриемия, гипокалиемия. Сатурация крови на фоне оксигенотерапии 90–97% со снижением до 80–86% при ее отсутствии. В общем анализе мочи выявлена эритроцитурия 4–5 в поле зрения, в анализе мочи по Нечипоренко — 23 750 клеток/мл. В суточной моче уровень белка 0,88 г/л.

Уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) значительно повышен — 7661,0 пг/мл. Антитела к токсоплазме, вирусу краснухи, цитомегаловирусу в крови отрицательные. Антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт не выявлены.

При проведении ультразвукового исследования гепатобилиарной системы, почек обнаружены следующие изменения: увеличение печени, гиперэхогенность структуры; уплотнение чашечно-лоханочной системы. На ЭКГ — выраженное отклонение электрической оси сердца вправо, высокоамплитудный зубец P, нарушение процессов реполяризации. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлены усиление бронхососудистого рисунка, значительное расширение тени сердца шарообразной формы (рис. 1). В динамике проведена трансторакальная эхокардиография (табл. 1).

Для определения показателей центральной гемодинамики и оценки легочной вазореактивности 16.08.12 была проведена катетеризация правых отделов сердца с острой фармакологической пробой с ингаляцией O_2 . Результаты показали значительное повышение давления в правых отделах сердца, измеримое с системным давлением, проба с оксиге-

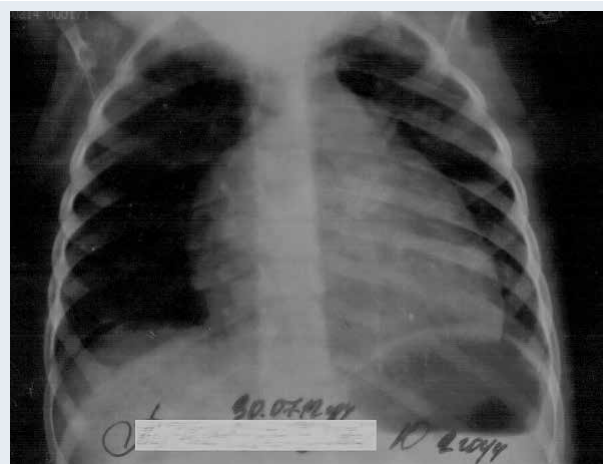


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больной А. Усиление бронхососудистого рисунка, значительное расширение тени сердца, сердце шарообразной формы.

Таблица 1. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии больной А.

Показатель	Дата обследования		
	02.08.12 (2 года 5 мес)	23.08.12	05.09.12 (2 года 6 мес)
Правое предсердие	Увеличено	Увеличено	Увеличено
Диаметр правого желудочка, мм	20	24	26
Степень трехстворчатой регургитации	3+	3+	4+
СДЛА, мм рт.ст.	107	93	107
ФВ ЛЖ, %	72	78	72
Примечания	НТК. НКЛа	НТК. НКЛа	НТК. НКЛа 3-й степени. В перикарде свободная жидкость слоем на верхушке — 9,7 мм, за ПЖ — 7,4 мм
Заключение: выраженная легочная гипертензия. Значительная дилатация правых отделов сердца. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени			

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; НТК — недостаточность трикуспидального клапана; НКЛа — недостаточность клапана легочной артерии; ПЖ — правый желудочек.

нацией оказалась отрицательной (табл. 2). Выявлена высокая легочная гипертензия. Принципиальным является проведение пробы с вазодилататором, так как отрицательный результат последней служит противопоказанием для назначения антагонистов кальция. Тесты для определения функциональной способности у пациентки провести не представлялось возможным в связи с тяжестью состояния.

На основании данных обследования ребенку был поставлен диагноз: Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. Недостаточность кровообращения 2Б. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени. ФК IV. Тубулоинтерстициальный нефрит, гипоксемическая форма. Задержка физического развития.

В настоящее время существуют два вида лечения легочной гипертензии — стандартная терапия, включающая антикоагулянты и антиагреганты, антагонисты кальция, кислородотерапию, при развитии явлений недостаточности кровообращения — сердечные гликозиды и диуретики, а также специфическая терапия, воздействующая на патогенетические механизмы развития заболевания, — простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина, оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

Для предотвращения эмболии легочных сосудов и/или развития тромбоза больной А. были назначены

антикоагулянты непрямого действия, в частности, варфарин внутрь в дозе 3,75 мг после вечернего приема пищи. Дальнейший режим дозирования устанавливался индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО).

Оксигенотерапия рекомендуется больным с легочной гипертензией, у которых необходимо достижение парциального давления O_2 в артериальной крови менее 8 кПа на протяжении не менее 15 ч в сутки.

Снижение сократительной способности правого желудочка является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с легочной гипертензией, что определяет показания для назначения сердечных гликозидов. С целью повышения сердечного выброса пациентке была подключена кардиотоническая терапия дигоксином.

Диуретики позволяют улучшить клиническое состояние больных с легочной гипертензией и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации правого желудочка. В связи с этим ребенку назначен верошпирон под тщательным контролем уровня электролитов крови, а также функции почек.

Критериями потенциальной эффективности терапии антагонистами кальция у больных с легочной гипертензией является положительная фармакологическая проба с вазодилататорами:

Таблица 2. Показатели катетеризации правых отделов сердца с пробой оксигенации у больной А.

Показатель	Давление, мм рт.ст.	Сатурация, %	Проба с O_2	Давление, мм рт.ст.	Сатурация, %
Правое предсердие	11	63,4	O_2	—	—
Правый желудочек	86/16	66,9	O_2	90/25	66,9
Легочная артерия	90/58	59,1	O_2	91/59	74,6
Заключение: значительное повышение давления в правых отделах сердца, соизмеримо с системным давлением. Проба с оксигенацией отрицательная. Высокая легочная гипертензия					

снижение среднего давления в легочной артерии более чем на 10 мм рт.ст. и/или достижение абсолютной величины менее 40 мм рт.ст. при повышении или неизменной величине сердечного выброса. Дозу препаратов подбирают начиная с минимальной, с учетом уровня давления в легочной артерии и показателей гемодинамики. Учитывая тяжесть состояния ребенка, был назначен амлодипин сразу до проведения ангиокардиографии. Однако терапия оказалась неэффективной и после проведения катетеризации правых отделов сердца, отрицательной пробы с оксигенацией препарат был отменен.

Учитывая наличие у ребенка тяжелого заболевания, имеющего признаки агрессивного течения, а также ввиду неэффективности стандартной терапии 17.08.12 был назначен ингибитор фосфодиэстеразы-5 — силденафил в дозе 1,2 мг/кг. Силденафил цитрат — мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, который предотвращает деградацию циклического гуанозинмонофосфата и вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузку правого желудочка.

На фоне лечения у ребенка наблюдалась отрицательная клиническая и лабораторно-инструментальная динамика. Нарастали признаки недостаточности кровообращения. По лабораторным данным отмечались признаки метаболического ацидоза с дефицитом оснований, тенденция к гиперкалиемии, нарастали тромбоцитопения, лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня трансаминаз, С-реактивного белка, мочевины. 22.08.12 во время пребывания в отделении произошел очередной криз с запрокидыванием головы и остановкой дыхания.

Ребенок 23.08.12 был заочно консультирован в отделении высокой легочной гипертензии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева. Рекомендовано провести курс вазопростана, при отсутствии положительной динамики подключить к терапии бозентан, в дальнейшем при стабилизации состояния рассмотреть вопрос о проведении атриосептостомии. Проведен девятидневный курс вазопростана в дозе 0,01 мкг/кг/мин (40 мкг/сут) с постепенным снижением скорости введения до 0,005 мкг/кг/мин, а затем до 0,003 мкг/кг/мин. На фоне введения вазопростана состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, стабильным, кризовых эпизодов не отмечалось. Сохранялись тахикардия, одышка, достаточная сатурация крови только на фоне оксигенотерапии. Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности проводимой терапии и прогрессировании заболевания — нарастали признаки дыхательной недостаточности, снижался уровень сатурации крови, что требовало постоянной оксигенотерапии.

Антагонисты рецепторов эндотелина реализуют свое действие посредством блокады действия эндотелина-1

— пептида эндотелиального происхождения, характеризующегося мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток за счет связывания с двумя типами рецепторов — типа А, локализующихся на гладкомышечных клетках, и типа В, локализующихся на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, или исключительно рецепторами типа А. В нашей стране зарегистрирован препарат этой группы — неселективный антагонист рецепторов эндотелина — бозентан, это пероральный двойной антагонист эндотелиновых А и В рецепторов. Рецепторы обоих типов опосредуют патогенные эффекты эндотелина при различных патологических состояниях, таких как легочная артериальная гипертензия. Помимо уменьшения вазоконстрикции препарат подавляет фиброз, воспаление и гипертрофию сосудов.

У детей доза бозентана титруется в зависимости от массы тела. В открытом неконтролируемом исследовании у детей в возрасте 4–17 лет с легочной артериальной гипертензией (BREATHE-3) улучшение гемодинамических параметров наблюдалось к 12-й неделе монотерапии бозентаном [5].

В связи с отрицательной динамикой заболевания у ребенка 06.09.12 к терапии был подключен бозентан в дозе 31,25 мг в сутки. Утром 08.09.12 состояние пациентки ухудшилось за счет развития тяжелого криза легочной гипертензии (потеря сознания, десатурация, ацидоз) и, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, в 10.20 была зафиксирована смерть ребенка.

Патологоанатомический диагноз: Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: гипертрофия мышечной оболочки артерий, утолщение и склероз интимы мелких артерий и артериол с сужением просвета, пролиферация интимы. Кардиомегалия: гипертрофия миокарда правого желудочка, дилатация правых отделов сердца. Гидроперикард 17 мл. Малокровие легких.

Представленный клинический случай демонстрирует очень тяжелое прогрессирующее течение легочной гипертензии, характеризующееся быстрой инвалидиза-

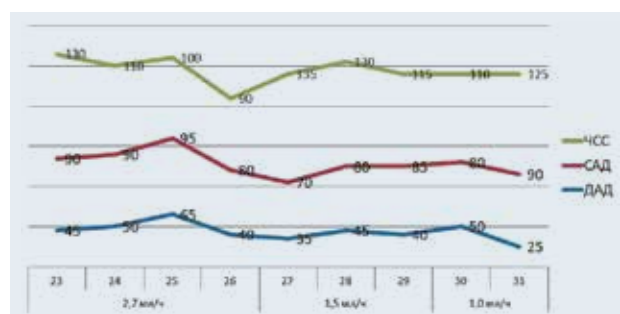


Рис. 2. Показатели гемодинамики на фоне лечения вазопростаном больной А.

ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

цией, развитием сердечной недостаточности, низким уровнем качества жизни и торпидностью к традиционным препаратам. Современные медикаментозные подходы с использованием средств специфической терапии (антагонисты рецепторов эндотелина — бозентан) открывают новые перспективы эффективного

лечения подобных больных, улучшают их прогноз. Все вышесказанное диктует необходимость наличия настоятельности у врачей-педиатров в отношении легочной гипертензии, так как своевременное назначение специфической терапии является определяющим в отношении качества жизни и ее продолжительности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galie N., Hoeper M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 45: 8: 2496—2498.
2. Rosenzweig E.B., Barst R.J. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 372—380.
3. Белозеров Ю.М., Агапитов Л.И. Первичная легочная гипертензия у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2005; 2: 7—13. (Belozarov Ju.M., Agapitov L.I. Primary pulmonary hypertension in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2005; 2: 7—13.)
4. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М: Литература 2007; 432. (Interstitsialnye of an illness of lungs: Practical guidance. Pod red. N.A. Muhina. M: Literatura 2007; 432.)
5. Beghetti M., Hoeper M.M., Kiely D.G. et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediat Res* 2008; 64: 2: 200—204.

Поступила 19.06.13

Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2014» Москва, 12-13 июня 2014 г.

Уважаемые коллеги!

12—13 июня 2014 года в Москве (в Центральном Доме ученых, по адресу: ул. Пречистенка, д. 16) будет проведен очередной **VIII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2014»**.

Основным организатором Конгресса «Детская кардиология 2014» является Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» при поддержке ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Комитета общественных связей Правительства Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы.

Тематики Конгресса «Детская кардиология 2014»:

1. Современные методы диагностики в детской кардиологии;
2. Клиническая аритмология детского возраста;
3. Врожденные пороки сердца у детей;
4. Легочная гипертензия у детей;
5. Болезни миокарда у детей;
6. Детская ревматология;
7. Хроническая сердечная недостаточность у детей;
8. Основные подходы к антикоагулянтной терапии у детей;
9. Трудный диагноз (разбор клинических случаев);
10. Дискуссионные вопросы в детской кардиологии;
11. Мастер-классы ведущих российских и зарубежных специалистов.

В программе Конгресса пройдут тематические школы для специалистов по легочной артериальной гипертензии, врожденным порокам сердца, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, синкопальным состояниям.

Срок представления тезисов — **до 08 марта 2014 г.** С правилами оформления тезисов можно ознакомиться на сайте: www.cardio-rus.ru

Оргкомитет Конгресса «Детская кардиология 2014»

Адрес: 125412 Москва, Талдомская ул., д. 2,

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России

Оргкомитет Конгресса «Детская кардиология 2014»

Тел.: (495) 483-21-01; **Факс:** (495) 483-11-01;

E-mail: metod@pedklin.ru — организационные вопросы; arcentr@mail.ru — тезисы

Современная оценка цитокинового статуса детей при atopическом дерматите

Т.В. Виноградова, А.А. Чусляева, Е.Е. Варламов, Е.А. Ружицкая, В.С. Сухоруков, А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Current evaluation of the cytokine status of children with atopic dermatitis

T.V. Vinogradova, A.A. Chuslyayeva, E.E. Varlamov, E.A. Ruzhitskaya, V.S. Sukhorukov, A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

В последние годы важнейшую роль в регуляции иммунопатологических механизмов, в частности аллергических реакций, отводят цитокинам. Цель исследования: определить наличие, частоту встречаемости и показатели уровня цитокинов при atopическом дерматите у детей. Обследованы 90 пациентов с atopическим дерматитом (основная группа) и 11 детей без признаков atopии (группа сравнения). Определение уровня интерлейкинов: IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, TGF- β_1 и хемокинов: эотаксин, эотаксин-2 проводилось методом иммуноферментного анализа из единой пробы сыворотки крови. Установлено, что цитокиновый статус детей с atopическим дерматитом принципиально не отличается от группы сравнения. Однако частота встречаемости и средние значения концентрации интерлейкинов и хемокинов у них различны. Особенность цитокинового профиля детей с atopическим дерматитом заключается в выраженной разбалансировке уровня всех исследованных нами цитокинов. Достоверное повышение уровня IL-4, IL-5, TGF- β_1 , IL-22 у детей с atopическим дерматитом свидетельствует о том, что рассмотрение патогенеза данного заболевания только с точки зрения преобладания активации Th2-лимфоцитов более чем схематично.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, TGF- β_1 , хемокины эотаксин, эотаксин-2.

In recent years, cytokines have played the most important role in the regulation of immunopathological mechanisms, allergic reactions in particular. The objective of the study was to determine the presence, frequency, and levels of cytokines in children with atopic dermatitis. Ninety patients with atopic dermatitis (a study group) and 11 children without signs of this condition (a comparison group) were examined. The levels of the interleukins IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, and TGF- β_1 and the chemokines eotaxin and eotaxin-2 were determined in a single serum specimen by enzyme immunoassay. The cytokine status of children with atopic dermatitis was not established to fundamentally differ from that of the comparison group. However, the frequency and mean concentrations of interleukins and chemokines were different. The specific feature of a cytokine profile in children with atopic dermatitis lies in a marked imbalance in the levels of all the studied cytokines. The significant elevation of IL-4, IL-5, TGF- β_1 , and IL-22 levels in children with atopic dermatitis suggest that consideration of the pathogenesis of this disease only in terms of the predominance of Th2 lymphocyte activation is more than sketchy.

Key words: children; atopic dermatitis; interleukins IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, and TGF- β_1 ; chemokines eotaxin and eotaxin-2.

В последние годы наблюдается широкое распространение аллергических заболеваний. Важнейшую роль в регуляции иммунопатологических механизмов, проявляющихся, в частности, аллергическими реакциями, играют цитокины. Понятие «цитокины» объединяет множество гуморальных факторов,

способных активировать или ингибировать пролиферацию и дифференцировку клеток организма человека, влиять на их функции и осуществлять контроль этих функций. На основании биологических эффектов и в зависимости от клеток-мишеней, на которые они направлены, все цитокины условно разделены на 5 групп: 1) интерлейкины; 2) интерфероны; 3) колониестимулирующие факторы; 4) факторы, некротизирующие опухоли; 5) хемокины и другие факторы.

Пока остается неоспоримым тот факт, что активация Т-хелперов по пути образования Th2-лимфоцитов и повышенный синтез ими соответствующих цитокинов играют главенствующую роль в иммунопатогенезе аллергии [1]. Однако первый источник цитокинов при развитии аллергического воспаления в тканях — тучные клетки, которые содержат преформированные цитокины (интерлейкины IL-4, IL-13, фактор некро-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:76–81

Адрес для корреспонденции: Виноградова Татьяна Владимировна — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. той же лабораторией Ружицкая Елена Апполосовна — к.м.н., в.н.с. той же лаборатории

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии того же учреждения

Чусляева Анна Андреевна — н.с. того же отделения

Варламов Евгений Евгеньевич — к.м.н., ст.н.с. того же отделения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

за опухоли) в гранулах [2]. После контакта связанного тучными клетками IgE с аллергеном эти цитокины попадают в межклеточное пространство в результате дегрануляции лаброцитов. Указанные молекулы дают провоспалительные эффекты, такие как регуляция экспрессии молекул адгезии, модуляция клеточного транспорта за счет усиления продукции хемокинов, ведущей к активному привлечению в ткани эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов, повышение сосудистой проницаемости, секреция слизи и спазм гладкой мускулатуры. В дальнейшем основным источником синтеза IL-4, IL-5, IL-13 (около 70%) являются активированные Th2-лимфоциты [3].

Основными индукторами аллергии считаются IL-4 и IL-13, обладающие сходной биологической активностью. Цитокины IL-4 и IL-13 стимулируют синтез IgE, играющего решающую роль в развитии аллергических реакций. Считается, что IL-4 важен для инициации иммунного ответа; выполняя роль медиатора дифференцировки предшественников Т-хелперов в Th2, предотвращая апоптоз Th2-лимфоцитов, он способствует поддержанию аллергического иммунного ответа [4]. К тому же синтез IL-4 осуществляется Th2-клетками, невосприимчивыми к противовоспалительному действию кортикостероидов. IL-13 имеет большее значение для развития эффекторной фазы аллергического воспаления и в большей степени, чем IL-4, определяет развитие тяжелых симптомов аллергии у человека [5].

IL-5 является главным ростовым и дифференцировочным фактором эозинофилов, регулируя их рост, дифференцировку, активацию и выживание, обеспечивая мобилизацию эозинофилов из костного мозга после воздействия аллергена [6]. Эозинофилы выступают в качестве активаторов развития и поддержания аллергического воспаления. Из всех цитокинов, вовлеченных в дифференцировку лейкоцитов, только IL-5 совместно с эотаксинами селективно контролирует транспорт эозинофилов, вызывая индукцию эозинофилии тканей. Однако количество клеток, экспрессирующих IL-5, не всегда коррелирует с количеством эозинофилов в коже. IL-5 увеличивает пул эотаксинчувствительных клеток [7]. Эозинофил-специфический цитокин IL-5 может присутствовать в сыворотке крови при всех заболеваниях, базирующихся как на Th1 (интерферон- γ), так и на Th2 (IL-13) иммунных реакциях [8].

Основные функции специфических хемоаттрактантов (хемокинов) заключаются в привлечении различных типов клеток (эозинофилы, тучные клетки, базофилы) в тканевый очаг воспаления и их активации. Под воздействием хемокинов происходит адгезия клеток к сосудистому эндотелию с последующей миграцией через сосудистую стенку в ткани, где в результате дегрануляции высвобождаются медиаторы. Хемокины служат важнейшими (после IgE) активаторами дегрануляции перечисленных клеток при аллергической

реакции. Наибольшее селективное хемоаттрактивное действие оказывают эотаксин и эотаксин-2, относящиеся к классу CC-хемокинов и взаимодействующие с CR3 рецепторами, которые экспрессируются на всех вышеперечисленных клетках [9], но наиболее выражены на эозинофилах. Эотаксины ответственны за увеличение количества и активацию эозинофилов при различных заболеваниях. Кожная эозинофилия характерна для аллергических заболеваний, в частности, для atopического дерматита. Показано, что количество эозинофилов в коже коррелирует с количеством клеток, экспрессирующих эотаксин-1, эотаксин-2, эотаксин-3 (CCL11, CCL24, CCL26) [10, 11].

В последние годы внимание исследователей привлекают цитокины, продуцируемые Th-17- и Th-22-клетками — IL-17A, IL-17F, IL-22, предполагаемое участие которых состоит в поддержании хронического воспаления при аллергических болезнях [12–14]. IL-17 вызывает экспрессию антимикробных пептидов, индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, IL-6, CXCL1/3/5/6 [15], что приводит к миграции нейтрофилов и/или макрофагов в область воспаления и их активации с последующим повреждением тканей [16]. Th-17-клетки наиболее важны в Т-клеточном иммунном ответе на бактериальную инфекцию и, вероятно, способствуют аутоиммунным болезням.

Основными функциями IL-22 является активация NK-клеток, индукция белков острой фазы, а также синтез серии белков, вовлеченных в клеточную дифференцировку и их выживание [17, 18]. Кроме того, IL-22 приводит к продукции антимикробных пептидов кератиноцитами кожи и совместно с IL-17 играет важную роль в защите от внеклеточных болезнетворных микроорганизмов. Данный цитокин, в отличие от IL-17, прежде всего выполняет защитную и регенеративную функции и дает менее выраженный провоспалительный эффект [19].

Группа цитокинов с преобладающим противовоспалительным действием включает IL-1 α , TGF- β (трансформирующий фактор роста- α/β), а также члены семейства IL-10. TGF- β является полифункциональным цитокином, регулирующим большое количество биологических процессов: пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз различных видов клеток, но наибольшее влияние он оказывает на Т-клетки. Стимулируя дифференцировку Th1-хелперов, а также ингибируя синтез IgE и пролиферацию тучных клеток, TGF- β препятствует развитию или уменьшает аллергическое воспаление [20, 21]. Вместе с тем есть данные о провоспалительном действии этого фактора. Противовоспалительный или провоспалительный эффекты TGF- β зависят от функции продуцирующей его клетки, стадии иммунного ответа, во время которой он действует, различных сигналов и других влияний [22].

В настоящий момент роль большинства из вышеперечисленных цитокинов в развитии аллергических реакций известна. Однако их значение в формировании конкретных клинических фенотипов аллергических заболеваний, особенно у детей, до конца не изучено. В связи с этим целью исследования явилось определение спектра, частоты встречаемости и показателей уровня цитокинов, характерных для атопического дерматита у детей.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 90 пациентов в возрасте от 3 мес до 16 лет ($5,32 \pm 4,25$ года) с атопическим дерматитом (основная группа) и 11 детей (возраст $5,2 \pm 1,9$ года) без признаков атопии (группа сравнения). Исследования проводились в период обострения заболевания. Количество эозинофилов в крови у больных колебалось от 0,3 до 40%. Определение уровня интерлейкинов: IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-17F, IL-22, TGF- β_1 (наборы фирмы «Bioscience», «Platinum ELISA») и хемокинов: эотаксин, эотаксин-2 (наборы фирмы «Invitrogen») проводилось методом иммунофермент-

ного анализа на ридере Anthos 2020 из единой пробы сыворотки крови. Нижний пороговый уровень чувствительности, согласно заявленным производителем значениям, составлял для IL-4 <1,3 пг/мл, для IL-5 <1,5 пг/мл, для IL-13 <0,7 пг/мл, для IL-17 <0,5 пг/мл, для IL-22 <5,0 пг/мл, для TGF- β_1 <9,0 нг/мл, для эотаксина <2,2 пг/мл, для эотаксина-2 <2,5 пг/мл.

Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами (в процентах). Достоверность различий при сравнении групп вычисляли по формулам непараметрической статистики (U-тест) с использованием компьютерных программ Microsoft Excel. Критической величиной уровня значимости считали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что у детей как с атопическим дерматитом, так и без признаков аллергического воспаления в циркуляции могут присутствовать практически все исследованные нами интерлейкины и хемокины. Однако их наличие и индивидуальные значения уровня имеют широкий диапазон (табл. 1, 2).

Таблица 1. Цитокиновый статус детей с атопическим дерматитом

Показатель	Число исследований	Частота встречаемости, %	Диапазон, пг/мл	Средние значения, пг/мл	<i>p</i>
IL-4	90	23,60	0–1062,58	$55,76 \pm 20,77$	0,04
IL-5	90	33,70	0–29,12	$4,53 \pm 0,77$	0,001
IL-13	54	37	0–13,5	Следы	—
IL-17A	90	13,30	0–2,1	$0,113 \pm 0,038$	0,49
IL-17F	61	1,60	1,6 (1 ребенок)	—	—
IL-22	88	54,50	0–1174,54	$56,05 \pm 17,39$	0,03
TGF- β_1	80	97,50	0–29,27	$11,6 \pm 0,89$	0,003
Эотаксин	90	100	4,67–251,19	$100,39 \pm 4,839$	0,19
Эотаксин-2	87	100	$7,18 \pm 4398,8$	$1122,22 \pm 103,57$	0,75

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; НТК — недостаточность трикуспидального клапана; НКЛа — недостаточность клапана легочной артерии; ПЖ — правый желудочек.

Таблица 2. Цитокиновый статус детей группы сравнения

Показатель	Число исследований	Частота встречаемости, %	Диапазон, пг/мл	Средние значения, пг/мл	<i>p</i>
IL-4,	11	36,4	0–44,1	$7,61 \pm 0,53$	0,04
IL-5	11	100	5,4–18,72	$14,22 \pm 1,58$	0,001
IL-13	8	18,75	0–3,3	Следы	—
IL-17A	8	9	0–2,44	$0,49 \pm 0,49$	0,49
IL-17F	8	0	—	—	—
IL-22	10	41	0–49,1	$11,96 \pm 9,51$	0,03
TGF- β_1	11	100	16,08–27,8	$21,23 \pm 1,89$	0,003
Эотаксин	10	100	104,08–183,65	$124,09 \pm 15,0$	0,19
Эотаксин -2	10	100	630,69–2641,7	$1253,66 \pm 376,5$	0,75

У всех детей в сыворотке крови, независимо от наличия или отсутствия atopии, обнаруживаются хемокины: эотаксин и эотаксин-2. И хотя средние показатели уровня хемокинов между группами достоверно не различались, обращало на себя внимание, что у детей с atopическим дерматитом диапазон показателей уровня хемокинов, особенно эотаксина-2, в циркуляции был более широким, чем у детей без аллергических проявлений.

Несмотря на то что хемотаксис играют важную роль в патогенезе ранних стадий аллергических реакций, а также при обострении заболевания [23], встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению взаимосвязи концентрации эотаксина и тяжести atopического дерматита. Можно предположить, что столь выраженные колебания уровня эотаксина и особенно эотаксина-2, наблюдаемые у больных, связаны с их активным участием в хемотаксисе эозинофилов в очаг воспаления и поддержании аллергического воспалительного процесса.

Противовоспалительный интерлейкин TGF- β_1 был обнаружен в сыворотке крови у всех детей группы сравнения и у 97,5% детей с atopическим дерматитом. Для детей основной группы, несмотря на высокую частоту встречаемости TGF- β_1 , было характерно достоверное снижение ($p=0,0034$) его концентрации в сыворотке крови по сравнению с детьми без atopии. Возможно, это является одним из предрасполагающих моментов для развития аллергических реакций из-за уменьшения стимулирующего влияния TGF- β_1 на дифференцировку Th1-хелперов — антагонистов Th2-лимфоцитов, что снижает его противовоспалительный эффект. С другой стороны, TGF- β_1 является основным цитокином в дифференцировании Th17-клеток, которые стимулируют продукцию дополнительных провоспалительных цитокинов, приводящих к миграции нейтрофилов и/или макрофагов в область воспаления, их активации и последующему повреждению тканей, тем самым поддерживая хроническое воспаление при аллергических болезнях [24].

По частоте встречаемости в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом на третьем месте оказался IL-22, который обнаруживался в 54,50% случаев (в отличие от группы сравнения — 41%). Его средние значения концентрации в сыворотке крови детей основной группы были почти в 5 раз выше, чем в группе сравнения ($p=0,03$). При этом у детей с atopическим дерматитом отмечалась та же особенность — широкий диапазон показателей данного интерлейкина.

Роль IL-22 при atopическом дерматите у детей не изучена. В литературе имеются лишь единичные данные о повышении его концентрации у взрослых пациентов в хроническую фазу atopического дерматита [25, 26]. Результаты нашего исследования: увеличение частоты встречаемости и достоверное повышение уровня IL-22 в сыворотке крови больных

— указывают на участие данного цитокина в тяжелом течении atopического дерматита [27].

Исследование цитокинового профиля сыворотки крови больных atopическим дерматитом выявило, что IL-4, IL-5, IL-13, роль которых в развитии аллергических заболеваний общепризнана [2], обнаруживаются лишь у 23,60, 33,70, 37,0% больных соответственно, в группе сравнения — у 36, 100, 18,75%. При этом у пациентов основной группы также был зарегистрирован большой разброс показателей уровня данных цитокинов. Для детей с atopическим дерматитом было характерно увеличение средних значений концентрации IL-4 и снижение показателей IL-5 по сравнению с группой сравнения. Несмотря на то что IL-13 выявлялся более чем у $1/3$ больных, его присутствие носило следовой характер. Достоверные различия уровня интерлейкинов в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом были получены для IL-4 ($p=0,04$) и IL-5 ($p=0,001$).

Таким образом, хотя частота встречаемости в сыворотке крови обследованных нами больных для «основных» интерлейкинов была не велика, наши данные подтверждают их значимость в индукции аллергических процессов.

IL-17A определялся у 13,3% больных детей (в группе сравнения — у 9%). Средние значения его уровня в группах достоверно не различались. IL-17F был обнаружен лишь у одного ребенка с atopическим дерматитом.

На данном этапе на основании полученных данных сложно высказать какие-либо предположения о роли IL-17A и IL-17F в патогенезе аллергических заболеваний, в частности, atopического дерматита. Для выявления клинической значимости IL-17A и IL-17F, а также установления их взаимосвязи с другими цитокинами необходимо проведение дальнейших исследований, углубленного клинико-иммунологического сопоставления и анализа с учетом степени эозинофилии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, спектр цитокинов у детей с atopическим дерматитом не отличался от группы сравнения, за исключением наличия IL-17F. Однако частота встречаемости, а также средние значения интерлейкинов и хемокинов в сыворотке крови у них были иными. Особенность цитокинового профиля больных детей состоит в резком колебании показателей уровня всех исследованных нами интерлейкинов и хемокинов. Выявленная столь выраженная разбалансировка уровня цитокинов, наблюдаемая у детей с atopическим дерматитом, указывает на их активное участие в реализации аллергического воспаления, что, скорее всего, связано как с повышенным синтезом цитокинов, так и с повышенным расходом в ходе реакций.

Достоверное повышение уровня IL-4 ($p=0,04$), IL-5 ($p=0,001$), TGF- β_1 ($p=0,003$), IL-22 ($p=0,03$) у детей с atopическим дерматитом говорит о значимости этих цитокинов в механизмах регуляции иммунопатологических состояний, связанных с проявлениями аллергии.

Представленные данные в совокупности с результатами ряда других исследований [28], а также хорошо известная клиническая гетерогенность atopического дерматита свидетельствуют о том, что рассмотрение данного заболевания исключительно с точки зрения

преобладания Th2 иммунного ответа более чем схематично. Безусловно, в патогенезе atopического дерматита у детей имеют значение и другие Т-хелперные популяции и цитокины. Однако роль того или иного цитокина в развитии клинических проявлений заболевания необходимо рассматривать с учетом множества аспектов: возраст ребенка, генетически детерминированная неполноценность эпидермального барьера, спектр сенсибилизации, длительность и острота манифестаций, наличие вторичного инфицирования и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

- Garra A., Vieira P. Regulatory T-cells and mechanisms of immune system control. *Nature Med* 2004; 10: 801–805.
- Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии. *Рос аллергол журн* 2007; 1: 5–19. (Simbirsev A.S. Cytokines in allergy immunopathogenesis and therapy. *Ros Allergol Zhurn* 2007; 1: 5–19.)
- Foley S., Hamid Q. Inflammatory patterns in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy Rev* 2006; 11: 91–99.
- Robinson D. Th2 cytokines in allergic disease. *Brit Med Bull* 2000; 56: 956–968.
- Mattes J., Yang M., Siqueira A. et al. IL-13 induces airways hyperreactivity independently of IL-4Ra chain in the allergic lung. *J Immunol* 2001; 167: 1683–1692.
- Rich R.R., Flesher T.A., Shearer W.T. et al. *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Elsevier Limited, 2008; 1558.
- Brandt E.B., Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol* 2011; 2: 3: 110.
- Cho S., Stanciu L., Holgate S., Johnston S. Increased interleukin-4, -5 and interferon- γ in airway CD4+ and CD8+ T cell in atopical asthma. *Am J Res Crit Care Med* 2005; 171: 224–230.
- Foster E., Simpson E., Fredrikson L. Eosinophils Increase Neuron Branching in Human and Murine Skin and In Vitro. *Plos ONE* 2011; 6: 22029.
- Matsuura H., Ishiguro A., Hiroyuki A. et al. Elevation of plasma eotaxin levels in children with food allergy. *Jpn J Clin Immunol* 2009; 32: 3: 180–185.
- Owczarek W., Palpinska M., Targowski T. et al. Analysis of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 expression in lesional and non-lesional skin of patients with atopical dermatitis. *Cytokine* 2010; 50: 181–185.
- Louten J., Boniface K., de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 5: 1004–1011.
- Commins S., Borish L., Steinke J. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 2: 53–72.
- Koga C., Kabashima K., Shiraishi N et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopical dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2625–2630.
- Nogales K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E. et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte response pathways. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1092–1102.
- Hayashida S., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopical dermatitis. *J Dermatol Sci* 2011; 61: 3: 180–186.
- Nogales K.E., Zaba L.C., Shemer A. et al. IL-22 — producing “T22” T cells account for upregulated IL-22 in atopical dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244–1252.
- Duhen T., Geiger R., Jarrossay D. et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 857–863.
- Wolk K., Witte E., Witte K. et al. Biology of interleukin 22. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 17–31.
- Li A.G., Wang D., Feng X.H., Wang X.J. Latent TGF β 1 overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder. *EMBO J* 2004; 23: 1770–1781.
- 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., Chuslyayeva A.A., Pampura A.N. Features of the cytokine profile in infants with multiple food protein intolerance. *Ros Allergol Zhurn* 2012; 5: 76–80.)
- Chen W., Jin W., Hardegen N. et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* 2003; 198: 1875–1886.
- Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чусляева А.А. и др. Биомаркеры аллергического воспаления и тяжесть atopического дерматита у детей. *Рос аллергол журн* 2012; 5: 31–35. (Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Chuslyayeva A.A. et al. Biomarkers allergic inflammation and severity of atopical dermatitis at children. *Ros Allergol Zhurn* 2012; 5: 31–35.)
- Jutel M., Akdis M., Budak F. et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy.

- Eur J Immunol 2003; 33: 1205—1214.
25. Souwer Y., Szegedi K., Kapsenberg M. et al. IL-17 and IL-22 in atopical allergic disease. Current Opinion Immunol 2010; 22: 821—826.
26. Guttman-Yassky E., Nogales K., Krueger J. Contrasting pathogenesis of atopical dermatitis and psoriasis — Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1420—1432.
27. Чусляева А.А., Виноградова Т.В., Сухоруков В.С., Пампура А.Н. Уровень IL-17 и IL-22 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 5: 99—102. (Chuslyayeva A.A., Vinogradova T.V., Sukhorukov V.S., Pampura A.N. Serum IL-17 and IL-22 levels in children with atopical dermatitis. Ros Vestn Perinatol I Pediatr 2012; 5: 99—102.)

Поступила 13.11.13

**13 мая 2014 года состоится ежегодная
IV Московская региональная Конференция
«Детская аллергология: от науки к практике»**

**Место проведения: г. Москва, Павловская ул., д.6
Театриум на Серпуховке
Организаторы:**

Департамент здравоохранения г. Москвы;
Министерство здравоохранения Московской области;
Союз детских аллергологов;

В рамках конференции будут проведены лекции и научно-практические семинары по наиболее актуальным проблемам детской аллергологии:

- пищевая аллергия у детей раннего и старшего возраста;
- анафилаксия у детей;
- современная аллергодиагностика;
- современные подходы к лечению бронхиальной астмы и аллергических ринитов;
- лечение тяжелых форм atopического дерматита;
- аллергические заболевания желудочно-кишечного тракта;
- диагностика и терапия крапивницы/ангиоотека;
- оптимизация аллерген-специфической иммунотерапии;
- подходы к диагностике и лечению иммунодефицитов у детей.

Оргкомитет:

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2, отд. аллергологии
Телефон: (495) 484-45-57; email: arampural@mail.ru
Вход для всех желающих свободный

Добровольное согласие родителей на участие в научном исследовании: смещение выборки относительно популяции?

М.С. Тренева, Д.Б. Мунблит, А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва; Имперский колледж Лондона, Великобритания

Parents' voluntary consent to participate in research: biased sampling in relation to the population?

M.S. Treneva, D.B. Munblit, A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatric, Moscow; Imperial College London, United Kingdom

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии участвует в международном исследовании "MecMilk Study". Необходимо выявить и оценить возможные различия между согласившимися на участие в "MecMilk Study" и отказавшимися от участия в нём. В 2011 г. в Москве была набрана когорта из 393 детей, матери 200 из них согласились на участие в «MecMilk Study». Собранные сведения о проявлении аллергии у родственников этих новорожденных. Через 1 год по критериям «The UK Atopic Dermatitis Diagnostic Criteria Working Party» опрошены 363 (92,4%) матери. Частота проявлений аллергии среди родственников была в 2 раза выше в группе согласившихся на участие в "MecMilk Study". В годовалом возрасте проявления атопического дерматита зафиксированы у 8 из 200 детей в группе согласившихся, в то время как у 193 детей из группы отказавшихся не установлено ни одного случая заболевания ($p=0,0074$). Таким образом, согласившиеся на участие в «MecMilk Study» отличались от отказавшихся по частоте проявлений аллергии среди детей и их родственников. При планировании исследования и интерпретации результатов необходимо учитывать вероятность смещения выборки по отношению к популяции. В противном случае сопоставлять полученные результаты будет не только сложно, но и некорректно.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, проспективное клиническое исследование, добровольное согласие, популяция.

The Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery is taking part in the international MecMilk study. Its purpose is to reveal and estimate possible differences between those who have consented to participate in the MecMilk study and those who have refused. A Moscow cohort of 393 infants, the mothers of 200 babies of them agreed to take part in the MecMilk study, was recruited in 2011. Familial allergy history data in these neonatal infants were collected. A year later, 363 (92,4%) mothers were interviewed using the United Kingdom Working Party criteria for atopic dermatitis. The incidence of allergic manifestations was two-fold higher in the families who had agreed to participate in the MecMilk study. The manifestations of atopic dermatitis were recorded in 8 of the 200 babies aged one year whose mothers had consented to participate in the study while 193 infants whose mothers had refused presented with no symptoms of atopic dermatitis ($p=0,0074$). Thus, those who had agreed to participate in the MecMilk study differed from those who had refused in the incidence of allergic manifestations among the babies and their relatives. The probability of biased sampling in relation to the population should be taken in consideration when planning a study and interpreting its results. Otherwise it will be not difficult, but also incorrect to compare obtained results.

Key words: babies, atopic dermatitis, prospective clinical study, voluntary consent, population.

На протяжении последних 30 лет количество людей, желающих принимать участие в медицинских исследованиях, неуклонно снижается [1]. Основные причины — ощущение вторжения в личную жизнь, уменьшение в общей популяции количества лиц, склонных к добровольческой деятельности, нежелание участвовать в исследовании, которое не имеет прямого отношения к жизни участника, а также

нежелание тратить время на визиты в лечебные учреждения и сдавать биологические образцы тканей [2].

Понимание причин, по которым люди отказываются от участия в медицинском исследовании, способно помочь исследователям избежать ряда систематических ошибок в оценке данных и уберечь от последующей неправильной их интерпретации. К сожалению, на сегодняшний день количество исследований по этой тематике очень ограничено [3]. Известно, что такие факторы, как пол, возраст, образование и анамнез конкретного человека, могут повлиять на его выбор [4, 5]. Собрано достаточно данных для того, чтобы говорить о более охотном согласии женщин на участие в исследовании по сравнению с мужчинами [6–8]. То же касается людей с более высоким социально-экономическим положением [6, 8, 9]. Люди, склонные к курению, алкоголизму и наркомании, реже принимают участие

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:82–87

Адрес для корреспонденции: Тренева Марина Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. указанным отделением того же учреждения

127412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Мунблит Даниил Борисович — MD, MSc, асп. (research postgraduate) отделения педиатрии Имперского колледжа Лондона

Department of Paediatrics, Imperial College London, Norfolk Place, St Mary's Campus, London W2 1PG, United Kingdom

в исследованиях, и их доля среди респондентов незначительна [2]. Единого мнения по поводу влияния возраста или, например, этнической принадлежности на желание участвовать в исследованиях на сегодняшний день нет [2].

С 2011 г. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии участвует в международном исследовании «MeсMilk Study» по изучению иммунных факторов в молозиве и грудном молоке, их зависимости от факторов окружающей среды, питания и этнической принадлежности и связи с подверженностью аллергическим и инфекционным заболеваниям. Исследование инициировано Имперским колледжем Лондона (Imperial College London, Great Britain) и объединяет исследовательские центры Великобритании, России, Италии и ряда других стран. Унифицированный протокол и информированное согласие для пациентов соответствуют требованиям этических комитетов соответствующих учреждений стран-участниц. Женщинам-роженицам сообщали о возможности принять участие в исследовании, предоставляли информацию о нём в письменном виде, отвечали на возникшие вопросы и при положительном добровольном решении роженицы получали подписанное ею соответствующее информированное согласие.

В соответствии с рассчитанным заранее объёмом выборки в России решено было включить в исследование 200 рожениц. Добровольное согласие на исследование предполагало некоторую репрезентативность выборки по отношению к популяции. Однако в течение первого из трех месяцев работы с роженицами стало ясно, что соглашаются на участие в исследовании и на обозначенные в протоколе дальнейшие контакты женщины, в семьях которых есть родственники с проявлениями аллергии. Именно этот контингент рожениц был в большей степени заинтересован в предусмотренном протоколом аллергологическом обследовании ребенка в возрасте 1 года. В связи с этим в оставшиеся два месяца мы стали отслеживать информацию об отказавшихся от участия в исследовании матерях и их семьях для оценки возможного смещения набираемой выборки по отношению к популяции в целом.

Цель исследования — выявить и оценить возможные различия между семьями, согласившимися на участие в «MeсMilk Study» и отказавшимися от участия в нем, на входе в исследование (проявления аллергии у родственников новорожденных) и в его конечной точке (количество детей в возрасте 1 года с симптомами атопического дерматита).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено этическим комитетом МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России (протокол № 1-MS/11 от 18.01.2011) и эти-

ческим комитетом West London Rec 3 (Ref.number 10/H0706/32) и Joint Research Office (JROSM0072) в Великобритании.

В октябре — декабре 2011 г. в родильном доме № 1 Москвы набрана когорта из 393 детей, матери которых проживали преимущественно в Северо-западном административном округе Москвы и на прилегающих территориях. Визиты в родильный дом охватывали всех рожениц одного и того же отделения за предшествовавшие визиту 2 сут. Набранная когорта характеризует соответствующую популяцию.

Роженица сообщала о наличии известных ей родственников новорожденного. Собранные информация касалась бабушек и дедов, тетей и дядей, сестер родных и двоюродных, братьев родных и двоюродных по линии матери и отца новорожденного. Сводных братьев или сестер учитывали, поскольку один из родителей являлся родным для новорожденного. С этих же позиций наличие сводных дядей и тетей не учитывали в процессе последующего анализа. Если у новорожденного было несколько братьев или дядей и пр., то наличие аллергических проявлений хотя бы у одного из них оценивали «1», не изменяя веса наблюдения. Если мать не имела сведений о заболеваниях родственников, их не включали в статистическую обработку.

Мать новорожденного сообщала о наличии у нее самой, у отца ребенка, а также у каждого из имеющих перечисленных выше родственников пищевой аллергии, атопического дерматита, экземы, эпизодов крапивницы, ангионевротических отеков, аллергического риноконъюнктивита, эпизодов лекарственной аллергии, бронхиальной астмы. Учитывали сведения как о множественных, так и об единичных эпизодах крапивницы, ангионевротических отеков (например, связанных с употреблением цитрусовых после перенесенного ОРВИ), лекарственной аллергии, удушья. Таким образом, перечень клинических проявлений был достаточно широким и охватывал большинство состояний, которые до визита к врачу-аллергологу пациент мог расценивать как аллергические.

Когорта из 393 детей естественным образом (согласие/несогласие их матерей на участие в исследовании) оказалась разделена на две группы. 1-я составила выборку из 200 новорожденных, матери которых согласились на участие в исследовании. 2-я — 193 новорожденных, матери которых отказались принимать участие в исследовании. Общее количество родственников у новорожденных 1-й группы составило 1798; у новорожденных 2-й группы — 1736.

Спустя 1 год из исследования выбыли 30 семей, и опрос по критериям «The UK Atopic Dermatitis Diagnostic Criteria Working Party», созданным на основе критериев J. Hanifin и G. Rajka [10], был проведен в 363 (92,4%) семьях из 393 включенных в исследование. Более подробная информация о диагностике

атопического дерматита по указанным критериям представлена в статье [11]. Учитывая, что в группе отказавшихся был использован телефонный способ опроса, а в группе согласившихся подавляющее большинство детей в возрасте 1 года осмотрены в отделении аллергологии МНИИ педиатрии и детской хирургии, критерии принятия решения о наличии atopического дерматита были уравнены для обеих групп. В группе согласившихся (исключительно для анализа материала в соответствии с целью статьи) анализ провели по набору критериев, применяемых для опроса по телефону. Следует отметить, что указанные ограничения не изменили количества детей с диагностированными проявлениями atopического дерматита.

Частоты признаков и границы их доверительных интервалов рассчитывали в «GraphPad» по модифицированному методу Вальда, рекомендованному A. Agresti и B. Coull [12] в качестве основного по сравнению с методом точных (exact) доверительных интервалов. Последний был предложен С. Clopper и E. Pearson для биномиального распределения [13] и целесообразен в использовании при малом количестве наблюдений. Учитывая достаточно большой объем выборок при биномиальном характере распределения в проведенном нами исследовании, метод точных доверительных интервалов был нами использован во вторую очередь, параллельно основному. Количественные результаты, полученные этим методом, не приведены из-за полного соответствия достоверности различий, выявленных обоими методами. В ряде сравнений различия были настолько выражены, что вместо 95% доверительных интервалов использованы 99%.

Количество детей с atopическим дерматитом в возрасте 1 года в группах согласившихся и отказавшихся сопоставляли двусторонним точным критерием Фишера. Различия считали значимыми при уровне альфа-ошибки менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты статистического анализа подтвердили наличие достоверных различий между группами добровольно согласившихся на участие в исследовании и отказавшихся по довольно обширному ряду признаков (см. таблицу). Частота проявлений аллергии среди всех родственников была в 2 раза выше в группе согласившихся. Распределение родственников в зависимости от пола (мужской/женский) свидетельствовало о двукратном преобладании частоты в группе согласившихся как среди родственников-мужчин, так и среди родственников-женщин. Примечательно, что степень различий нарастала по мере углубления в предшествующие поколения родственников. Так, в поколении новорожденных (т.е. среди их род-

ных/двоюродных братьев/сестер) соответствующие частоты различались менее чем в 2 раза, в поколении родителей (т.е. среди отцов, матерей, дядей и тетей) — более чем в 2 раза, а среди бабушек и дедов — более чем в 3 раза. Более выраженные различия в поколении бабушек и дедов, по нашему мнению, связаны с тем, что проблема аллергических проявлений в семьях существует на протяжении десятков лет, и достоверные различия подтверждают генетическую предрасположенность.

В семьях, согласившихся на участие в исследовании, следует отметить более высокую частоту проявлений аллергии у матерей, отцов и родных братьев. Причем как для отцов, так и для родных братьев различия выражены в большей степени по сравнению с матерями. Так, частота проявлений аллергии у матерей была в 2 раза большей, в то время как у отцов и родных братьев — в 2,5 раза. Следует обратить внимание на более широкий промежуток между доверительными интервалами, характеризующими отцов и двоюродных братьев, по сравнению с таковым для матерей, что свидетельствует о закономерном характере различий между группами согласившихся и отказавшихся, очевидном даже при большой протяженности доверительных интервалов. Эти данные позволяют предполагать более выраженную значимость проявлений аллергии по мужской линии, о чем свидетельствуют полученные нами ранее результаты высокой специфичности указанных сведений [14]. Мы не можем дать генетического обоснования подобным результатам в зависимости от пола, учитывая популяционный характер исследования и отсутствие высокоспецифичных генов-маркеров для такого широкого спектра проявлений аллергии, который был нами охвачен в процессе сбора информации. Можно предполагать, что если матери новорожденных знают об аллергических проявлениях у мужчин в семье, то эти проявления действительно фенотипически значимы, в противовес полному отсутствию каких бы то ни было различий в частоте проявлений аллергии у других родственников в группах согласившихся и отказавшихся.

Следует отметить, что различия между материнской и отцовской линиями в частоте проявлений аллергии среди соответствующих родственников отсутствуют как в группе согласившихся на участие в исследовании, так и в группе отказавшихся. Так, сопоставление границ доверительных интервалов в группе согласившихся не выявило различий между бабушками по линии отца и по линии матери. То же можно сказать о бабушках в группе отказавшихся от участия в исследовании. Аналогичные результаты получены в отношении дедов, дядей и тетей.

Несмотря на выявленные достоверные различия между группами, ни согласившиеся на участие в ис-

Таблица. Распространенность аллергических проявлений среди родственников новорожденных

Родственники	Группа согласившихся		Группа отказавшихся		Популяция	
	абсолютная частота/всего (относительная частота, %)	доверительный интервал (adjusted Waldmethod), %	абсолютная частота/всего (относительная частота, %)	доверительный интервал (adjusted Waldmethod), %	абсолютная частота/всего (относительная частота, %)	доверительный интервал (adjusted Waldmethod), %
Все родственники* #	299/1798 (16,63)	99% CI 14,49—19,02	143/1736 (8,24)	99% CI 6,69—10,11	442/3534 (12,51)	99% CI 11,14—14,01#
Все родственники — мужчины* #	131/940 (13,94)	99% CI 11,27—17,11	62/884 (7,01)	99% CI 5,08—9,58	194/1908 (10,17)	99% CI 8,52—12,10
Все родственники — женщины* #	167/1116 (14,96)	99% CI 12,41—17,93	81/1004 (8,07)	99% CI 6,10—10,58	248/1953 (12,70)	99% CI 10,88—14,77
Бабушки и деды* #	124/825 (15,03)	99% CI 12,09—18,53	35/747 (4,69)	99% CI 3,02—7,15	107/1520 (7,04)	99% CI 5,52—8,93
Родители* #	148/740 (20,00)	99% CI 16,48—24,06	72/731 (9,85)	99% CI 7,34—13,08	220/1471 (14,96)	99% CI 12,71—17,51
Братья/сестры родные и/или двоюродные* #	79/285 (27,72)	99% CI 21,44—35,02	36/258 (13,95)	99% CI 9,23—20,49	115/543 (7,45)	99% CI 5,90—9,37
Мать* #	67/200 (33,50)	99% CI 25,54—42,52	31/193 (16,06)	99% CI 10,31—24,07	98/393 (24,94)	99% CI 19,75—30,96
Отцы* #	45/200 (22,50)	95% CI 17,24—28,80	18/193 (9,33)	95% CI 5,91—14,33	63/393 (16,03)	95% CI 12,72—20,00
Бабушка по материнской линии	31/199 (15,58)	95% CI 11,16—21,30	15/192 (7,81)	95% CI 4,71—12,57	46/391 (11,76)	95% CI 8,92—15,36
Бабушка по отцовской линии	18/187 (9,63)	95% CI 6,10—14,78	9/183 (4,92)	95% CI 2,48—9,21	27/370 (7,30)	95% CI 5,03—10,44
Дед по материнской линии	10/199 (5,03)	95% CI 2,64—9,11	7/192 (3,65)	95% CI 1,63—7,48	17/391 (4,35)	95% CI 2,69—6,90
Дед по отцовской линии	13/188 (6,91)	95% CI 3,99—11,57	4/180 (2,22)	95% CI 0,67—5,77	17/368 (4,62)	95% CI 2,85—7,32
Тетя по материнской линии	10/81 (12,35)	95% CI 6,66—21,45	7/74 (9,46)	95% CI 4,38—18,54	17/155 (10,97)	95% CI 6,87—16,95
Тетя по отцовской линии	7/95 (7,37)	95% CI 3,38—14,67	4/94 (4,26)	95% CI 1,33—10,78	11/189 (5,82)	95% CI 3,17—10,23
Дядя по материнской линии	13/88 (14,77)	95% CI 8,70—23,79	6/97 (6,19)	95% CI 2,60—13,11	19/185 (10,27)	95% CI 6,60—15,55
Дядя по отцовской линии	6/76 (7,89)	95% CI 3,36—16,48	6/80 (7,50)	95% CI 3,19—15,71	12/156 (7,69)	95% CI 4,34—13,08
Сестры родные	23/61 (37,70)	95% CI 26,59—50,27	7/39 (17,95)	95% CI 8,66—32,98	30/100 (30,00)	95% CI 21,87—39,61
Сестры двоюродные	11/79 (13,92)	95% CI 7,78—23,41	8/77 (10,39)	95% CI 5,12—19,42	19/156 (12,18)	95% CI 7,86—18,32
Братья родные* #	27/60 (45,00)	95% CI 33,09—57,51	11/60 (18,33)	95% CI 10,38—30,09	38/120 (31,67)	95% CI 24,00—40,47
Братья двоюродные	18/85 (21,18)	95% CI 13,75—31,10	10/82 (12,20)	95% CI 6,57—21,20	28/167 (16,77)	95% CI 11,81—23,21

Примечание. * — Различия достоверны и по методу «точных» доверительных интервалов; # — различия достоверны между группами согласившихся и отказавшихся; # — интервал рассчитан не в «GraphPadSoftware».

следования, ни отказавшиеся от него не отличаются от популяции в целом по частоте проявлений аллергии у соответствующих родственников. Популяцион-

ные частоты и их доверительные интервалы приведены нами в таблице.

Результаты анализа семейного анамнеза свидетель-

ствуют о том, что наличие проявлений аллергии в семьях новорожденных способствовало согласию роженицы на участие в аллергологическом исследовании. Подобная тенденция обозначена и в более широких границах: люди, у которых в анамнезе отмечена симптоматика, релевантная тематике исследования, более охотно соглашались принять в нем участие [15].

После одного года проспективного наблюдения опрос матерей выявил достоверные различия между группами согласившихся и отказавшихся еще по одному признаку. Клинические проявления атопического дерматита зафиксированы у 8 из 200 детей из группы согласившихся, в то время как у 193 детей из группы отказавшихся не установлено ни одного случая заболевания ($p=0,0074$). Тем самым формирование групп по критерию добровольного участия в исследовании выявило различия не только в его начале на этапе набора детей, когда можно было оценить лишь сведения о проявлениях аллергии у родственников, но и в конце проспективного наблюдения, когда количество детей годовалого возраста с атопическим дерматитом стало достоверно различаться в зависимости от принадлежности к той или иной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Российская когорта детей, участвующих в международном исследовании «MezMilK Study» по изучению иммунных факторов в молозиве и грудном молоке, их зависимости от факторов окружающей среды, питания и этнической принадлежности и свя-

зи с подверженностью аллергическим и инфекционным заболеваниям, представляет собой выборку, которая характеризуется определенным смещением по отношению к популяции. Смещение прослежено по количеству родственников с проявлениями аллергии в семьях новорожденных, особенно выраженному в поколении бабушек/дедов, а также у отцов, родных братьев и матерей. Вместе с тем, несмотря на указанное смещение, выборка не является искусственной или «оторванной» от популяции.

Выявленное смещение, на наш взгляд, повлияло на распространенность атопического дерматита у детей по достижении ими годовалого возраста. Количество детей с положительными критериями заболевания в выборке свидетельствовало о том, что добровольное согласие на исследование не является случайным. При планировании исследования необходимо учитывать вероятность смещения выборки по отношению к популяции. В противном случае сопоставлять полученные результаты с таковыми в других исследованиях будет не только сложно, но и некорректно.

Искренняя благодарность главному врачу Родильного дома №1 Москвы Николаю Юрьевичу Иванникову, заведующей послеродовым отделением Татьяне Андреевне Шкерстень, врачу отделения Ларисе Александровне Лихановой за предоставленную возможность общения с роженицами и моральную поддержку в работе. Благодарим всех мам за терпение в процессе интервьюирования, проявленное в трудный для них послеродовой период и через год после рождения ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nohr E.A., Frydenberg M., Henriksen T.B., Olsen J. Does low participation in cohort studies induce bias? *Epidemiology* 2006; 17: 4: 413–418.
2. Galea S., Tracy M. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 9: 643–653.
3. Boyle T., Landrigan J., Bulsara C. et al. Increasing study participation. *Epidemiology* 2013; 22: 2: 279.
4. de Souto Barreto P., Ferrandez A.M., Saliba-Serre B. Are older adults who volunteer to participate in an exercise study fitter and healthier than nonvolunteers? The participation bias of the study population. *J Phys Act Health* 2013; 10: 3: 359–367.
5. Markanday S., Brennan S.L., Gould H., Pasco J.A. Sex-differences in reasons for non-participation at recruitment: Geelong Osteoporosis Study. *BMC Res Notes* 2013; 6: 104.
6. Burg J.A., Allred S.L., Sapp J.H. 2nd. The potential for bias due to attrition in the National Exposure Registry: an examination of reasons for nonresponse, nonrespondent characteristics, and the response rate. *Toxicol Ind Health* 1997; 13: 1: 1–13.
7. Eagan T.M., Eide G.E., Gulsvik A., Bakke P.S. Nonresponse in a community cohort study: predictors and consequences for exposure-disease associations. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 8: 775–781.
8. Hille E.T., Elbertse L., Gravenhorst J.B. et al. Nonresponse bias in a follow-up study of 19-year-old adolescents born as preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116: 5: e662–666.
9. Partin M.R., Malone M., Winnett M. et al. The impact of survey nonresponse bias on conclusions drawn from a mammography intervention trial. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 9: 867–873.

10. *Williams H.* So how do I define atopic eczema? A practical manual for researchers wishing to define atopic eczema. 1996. Available at: <http://www.nottingham.ac.uk/dermatology/eczema/contents/html>.
11. *Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Ермолаева Е.И., Пампура А.Н.* Распространенность atopического дерматита в популяции детей годовалого возраста Москвы. Рос аллергол журн 2013; 4; 39—43. (Treneva M.S., Munblit D.B., Ermolaeva E.I., Pampura A.N. Atopic dermatitis prevalence in population of Moscow 1-year old children. Ros allergol zhurn 2013; 4; 39—43).
12. *Agresti A., Coull B.A.* Approximate is Better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. The American Statistician 1998; 52: 119—126.
13. *Clopper C.J., Pearson E.S.* The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. Biometrika 1934; 26: 404—413.
14. *Тренева М.С.* Отбор детей для первичной профилактики аллергических заболеваний: прогностическая значимость и высокая специфичность сведений об аллергических заболеваниях родственников-мужчин. Рос аллергол журн 2010; 6: 34—37. (Treneva M.S. Allergic diseases primary prevention children setting: positive predictive value and high specificity of information on allergic diseases in male relatives. Ros allergol zhurn 2010; 6: 34—37.)
15. *Dunn K.M., Jordan K., Lacey R.J. et al.* Patterns of consent in epidemiologic research: evidence from over 25,000 responders. Am J Epidemiol 2004; 159: 11: 1087—1094.

Поступила 03.06.13

Использование вычислительных методов и экспертного подхода для определения типа послеожоговых рубцов кожи

Д.Д. Долотова, Л.В. Шурова, Б.А. Кобринский, Л.И. Будкевич

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

Application of computational and expert approaches to determining the type of postburn skin scars

D.D. Dolotova, L.V. Shurova, B.A. Kobrinsky, L.I. Budkevich

Pirogov Russian National Research Medical University; Research Clinical Institute of Pediatrics; G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow

Одним из актуальных вопросов лечения детей с последствиями ожоговой травмы является сложность в выборе тактики противорубцовых мероприятий. Повышение их эффективности возможно на основе более точной диагностики типа рубцовой ткани, что позволит определить оптимальное сочетание средств и методов для лечения ожоговых реконвалесцентов. Несмотря на то что в последнее время появились работы, посвященные использованию различных объективных методов для решения этой проблемы, до сих пор самым распространенным способом оценки послеожогового рубца является клинический осмотр, который в силу своей субъективности характеризуется высоким процентом ошибок. В статье предлагается использование алгоритмов определения типа рубца с помощью метода бинарной регрессии и экспертного подхода. В работе были использованы данные 109 клинических осмотров рубцов у 75 пациентов, обращавшихся в Детскую городскую клиническую больницу №9 им. Г.Н. Сперанского. Созданные алгоритмы (правила) показали высокую точность определения типа рубца и были реализованы в программном модуле, позволяющем после внесения данных клинического осмотра и давности существования рубца определить вероятность отнесения рубца к одному из клинико-морфологических типов. Программа предназначена как для врачей-специалистов, так и для врачей общей практики.

Ключевые слова: послеожоговый рубец, решающие правила, экспертный подход, бинарная регрессия.

Difficulties in choosing anti-scarring tactics are one of the topical problems in the management of children with sequels of burn injury. Therapeutic effectiveness can be enhanced, by making a more accurate diagnosis of the type of scar tissue, which allows the determination of an optimal combination of tools and methods for convalescent burn treatment. Despite that there are recent research works dedicated to the practice of unbiased methods, clinical examination is so far the most widespread method for scar assessment, which shows a high percent of medical errors in view of its subjectivity. The authors of this article propose an algorithm of scar type identification via binary regression and expert approach. The data of 109 clinical examinations of scars in 75 children admitted to the G.N. Speransky Children's Clinical Hospital with burn scar were reviewed. The developed algorithms showed a high efficiency in identifying the type of a scar and were implemented in software that could define the probability of classifying the scar as one of the clinical and morphological types after entering the clinical exam data and scar age. The program is designed for both combustiology professionals and general practitioners.

Key words: postburn scar, decision rules, expert approach, binary regression.

В России за медицинской помощью по поводу ожогов ежегодно обращаются 75–77 тыс. детей [1], что составляет 33,5–38% от общего числа по-

страдавших от ожогов. В последующем, после заживления ожоговых ран и выписки из стационара более 80% пациентов нуждаются в реабилитационных мероприятиях, проводимых на протяжении многих лет после травмы; в противном случае отмечается развитие рубцовых контрактур. Это обусловлено склонностью организма ребенка к избыточному синтезу коллагена при заживлении кожных ран, а также диспропорцией роста рубцово-измененных и нормальных участков кожи.

В связи с этим главная задача при лечении детей с рубцами кожи состоит в обеспечении условий для нормального формирования послеожогового рубца. Это определяется проведением комплекса физиотерапевтических процедур, использованием препаратов местного направленного действия, сили-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:88–92

Адрес для корреспонденции: Долотова Дарья Дмитриевна — ассистент каф. медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Шурова Лидия Витальевна — к.м.н., ст.н.с. отделения термической травмы НИКИ педиатрии

Кобринский Борис Аркадьевич — д.м.н., проф., рук. Научного центра новых информационных технологий того же учреждения, профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Будкевич Людмила Иасоновна — д.м.н., зав. 2-м ожоговым отделением

ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского Москвы

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

кона, компрессионной терапии, лечебной физкультуры и специального массажа, а также санаторного лечения. Эффективность применяемых мер зависит от правильного сочетания методов лечения рубцов с учетом активности и типа рубцовой ткани. Несмотря на то что в последнее время появились работы, предлагающие использование различных объективных методов для диагностики типа рубца [2, 3], нельзя упускать из внимания проблему недостаточной их доступности в различных медицинских организациях страны. Основным методом диагностики типа рубцовой ткани до настоящего момента остается клинический осмотр рубца, который в силу присущей ему субъективности дает высокий процент ошибок — от 25 до 80%, согласно различным источникам литературы [4, 5]. Столь высокая частота ошибок обуславливает поиск новых решений данной проблемы.

Способы лечения различных типов рубцов кардинально различаются, а применение неверной схемы лечения в последующем ведет к неблагоприятным последствиям: прогрессированию роста рубца, нарушению функций суставов и появлению уродующих деформаций, которые нередко становятся причиной социальной дезадаптации пострадавших и их инвалидизации.

Таким образом, задача совершенствования мероприятий на реабилитационном этапе после термических травм остается актуальной. Одним из направлений является разработка компьютерных программ на основе алгоритмов (решающих правил), направленных на консультативную помощь врачам в принятии решений в конкретных ситуациях. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования являлась разработка программных модулей с использованием алгоритмов дифференциальной диагностики послеожоговых рубцов на основе данных клинического осмотра.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы данные об обращении 75 пациентов с послеожоговыми рубцами в Детскую городскую клиническую больницу №9 им. Г.Н. Сперанского в период с 2010 по 2013 г. Из них 27 пациентов нуждались в амбулаторной помощи, за-

ключавшейся в регулярных консультациях, в ходе которых проводился клинический осмотр послеожоговых рубцов и назначалось соответствующее лечение. Еще 48 пациентам была оказана помощь в условиях стационара: в связи с развившимися рубцовыми деформациями и контрактурами они были госпитализированы в отделение реконструктивно-пластической хирургии. Возраст детей варьировал от 3 мес до 14 лет.

Всего у детей было выполнено 109 клинических осмотров послеожоговых рубцов различных областей, их распределение по клинико-морфологическим типам представлено в табл. 1. При осмотре проводилась балльная оценка следующих признаков рубца: высота, цвет, плотность, эластичность, наличие зуда и гиперестезии (рис. 1). Возможные значения каждого из признаков и соответствующие им баллы были определены на основе существующих шкал оценки рубцов [6–9]. В более чем половине случаев для гипертрофических и келоидных рубцов проводилось гистологическое исследование биоптатов иссеченных рубцов (с фиксацией их в формалине с последующей окраской гематоксилином и эозином), при этом было выявлено 20% ошибочных клинических оценок.

Сведения об анамнезе, осмотрах, назначенном лечении, выполненных операциях были зарегистрированы в информационной системе, разработанной нами при использовании системы управления базами данных Access 2003. Все количественные признаки были проверены на нормальность распре-

Бальная оценка рубцов		
Пациент	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	№ карты XXXX
Дата посещения 05.07.2011		
Описание области левая верхняя конечность		
Тип рубца	Поздний гипертрофический	Сумма баллов 12
Плотность ☐ Мелкий (0) ☐ Структурными умерен. плотностью(1) ☐ Умеренной плотности (2) ☐ Средней плотности (3) ☐ Плотный (4) ☒ Очень плотный (5)	Высота ☐ Не возвышается (0) ☐ До 0,2 см (1) ☐ До 0,5 см (2) ☐ Более 0,5 см (3) ☒ Более 0,8 см (4) ☐ Более 1 см (5)	Цвет ☒ Темный, гипогиперпигмент (0) ☐ Бледно-розовый (1) ☐ Красно-розовый (2) ☐ Красно-багровый (3) ☐ Бордовый (4) ☐ Цианотичный (5)
Значимость ☐ Эстетичный (0) ☐ Среднеэстетичный (1) ☐ Малоэстетичный (2) ☒ Незначительный (3)	Зуд ☒ Отсутствует (0) ☐ Слабый (1) ☐ Умеренный (2) ☐ Сильный (3) ☐ Выраженный (4) ☐ Очень выраженный (5)	Гиперестезия ☒ Отсутствует (0) ☐ Сомнительная (1) ☐ Слабая (2) ☐ Умеренно выраженная (3) ☐ Выраженная (4) ☐ Выраженная с более сильн(5)

Рис. 1. Анкета для клинического осмотра рубцов.

Таблица 1. Распределение рубцов по клинико-морфологическим типам

Клинико-морфологический тип рубца	Количество наблюдений, абс./%
Незрелый	15/13,6
Нормотрофический	23/21,8
Гипертрофический	55/50
Келоидный	16/14,6
Всего	109

деления с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. В случае нормального распределения признака ($p > 0,05$) для сравнения групп применялся t -критерий Стьюдента, в противном случае ($p < 0,05$) — критерий Манна—Уитни [10]. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ SPSS 16.0.

Для построения решающего правила диагностики типа рубца (и его последующей реализации в модуле поддержки принятия решения) использовался метод бинарной регрессии. Качество моделей, построенных на основе бинарной регрессии, оценивалось с помощью чувствительности (доля пациентов с диагностированным с помощью правила заболеванием среди всех пациентов с данным заболеванием в выборке) и специфичности (доля пациентов с недиагностированным с помощью правила заболеванием среди пациентов без данного заболевания в выборке), а также общего процента правильных оценок характера рубцов. При разработке экспертных правил использовался текстологический метод (основанный на анализе публикаций по данной предметной области), сопровождавшийся применением принятых коммуникативных методов извлечения знаний [11] — интервьюированием и диалогами с врачом-экспертом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Математический алгоритм диагностики типа рубцовой ткани

На первом этапе нашего исследования для построения математического алгоритма диагностики типа рубцовой ткани была использована бинарная регрессия с обратной пошаговой процедурой [10]. В результате её применения было разработано трехступенчатое правило, рассчитывающее на основе значений, принимаемых шестью клиническими характеристиками, вероятность у пациента того или иного типа рубца. На первом шаге определялась зрелость рубца; в случае, если рубец зрелый, на втором шаге определялась вероятность его «нормального» формирования; на третьем шаге для патологических рубцов определялась их принадлежность к гипертрофическому или келоидному типу (рис. 2).

Расчет вероятности отнесения рубца к какому-либо клинико-морфологическому типу осуществлялся по формуле:

$$p = 1 / (1 + e^{-(b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6 + b_7x_7 + const)}),$$

где p — вероятность отнесения к какому-либо типу рубца; $x_1 - x_6$ — значения клинических характеристик рубца, соответствующие определенному количеству баллов (x_1 — плотность; x_2 — эластичность, x_3 — высота, x_4 — цвет, x_5 — зуд, x_6 — гиперестезия, x_7 — давность); $b_1 - b_6$ — коэффициенты при различ-

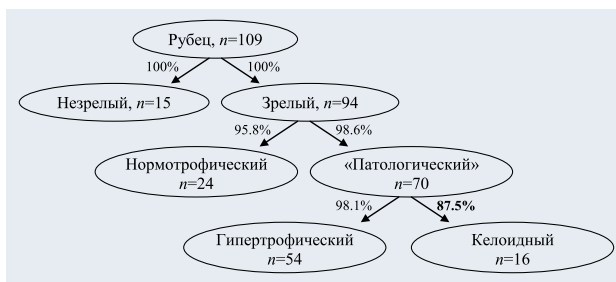


Рис. 2. Оценка решающих правил, построенных с помощью бинарной регрессии.

ных характеристиках рубца, полученные в ходе статистического анализа.

Чувствительность и специфичность построенных правил на первых двух шагах превышали 95%, однако точность определения келоидного рубца составила лишь 87,5%, что, скорее всего, связано с небольшим количеством наблюдений (16 случаев клинических оценок келоидных рубцов). Несмотря на то что частота ошибок составила 12,5%, она была значительно меньше частоты ошибок, характерной для традиционной клинической оценки келоидных рубцов. В дальнейшем нами была сделана попытка уменьшить этот показатель с помощью правил, основанных на экспертных знаниях.

Алгоритм диагностики типа рубцовой ткани на основе экспертных знаний

При разработке правил на основе экспертных знаний в первую очередь был проведен анализ литературы по проблеме рубцовых изменений после термических травм [12–16], включая публикации о специальных шкалах для оценки рубцов [6–9]. В результате было сформировано дерево признаков с их значениями, упоминавшимися хотя бы один раз в перечисленных выше источниках. В первичный список вошли следующие признаки: высота рубца (уровень относительно кожи), локализация, видимость сосудов, цвет рубца, динамика цвета, субъективные ощущения (зуд, боль, парестезии), плотность, рост рубца, эластичность, характер поверхности рубца, пигментация.

На основе имеющегося у авторов опыта полученное дерево признаков было сокращено до 6 клинических характеристик, наиболее важных для дифференциальной диагностики типа рубцовой ткани (высота рубца, плотность, эластичность, цвет, наличие зуда и гиперестезии). Также, в ходе анализа клинических картин рубцов на разных стадиях их формирования, было признано целесообразным выполнить разделение типов рубцов на «ранние» и «поздние». В результате было получено 7 клинических групп, соответствующих следующим типам рубцов: незрелый, нормотрофический ранний/поздний, гипертрофический ранний/поздний, келоидный ранний/поздний.

На следующем этапе были определены возможные связи между значениями каждой из шести характеристик и типом рубцовой ткани, всем связям были

присвоены весовые коэффициенты, характеризующие диагностическую значимость признака. Таким образом, была сформирована база знаний.

Решение о возможном типе рубца принималось на основании анализа сумм коэффициентов: рубцу присваивался тип с максимальной суммой баллов. Это можно видеть на рис. 3, представляющем собой один из экранов системы, где видны как отмеченные характеристики рубца, так и вероятность его типа, определяемая количеством набранных баллов.

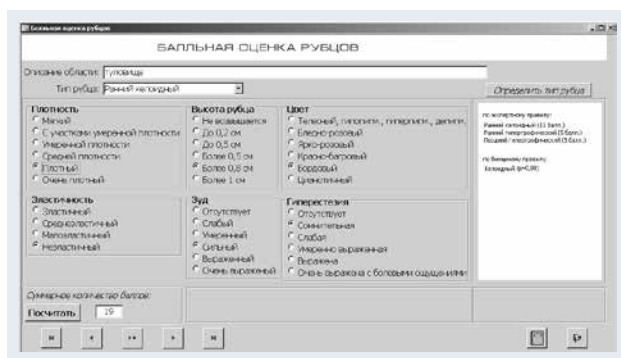


Рис. 3. Основная форма балльной оценки рубцов.

Полученные правила были проверены данными 109 клинических осмотров (табл. 2). В отличие от бинарных правила на основе экспертных знаний обладали большей чувствительностью и специфичностью. Точность определения келоидного рубца составила 100%, однако наблюдались ошибки в оценке гипертрофического рубца. Четыре случая гипертрофических рубцов были ошибочно отнесены к группе нормотрофических рубцов, что объясняется их регрессией в связи с давностью патологического процесса, хотя гистологически тип этих рубцов был определен как гипертрофический. В 3 случаях гипертрофические рубцы были определены как келоидные вследствие врачебных ошибок (основываясь на которых данные были внесены в базу), что впоследствии было выявлено при гистологическом исследовании.

Приводим клинический пример.

Больной Г., 15.12.1996 года рождения, ожог пламенем ШАБ степени с площадью поверхности тела 5% получил 23.11.09 в области лица и верхних конечностей.

Таблица 2. Проверка экспертных правил

[illegible]

стей. Лечение ожоговых ран проводилось по месту жительства в течение 4 мес консервативными методами. Там же в связи с образованием грубых рубцов после заживления ожоговых ран в области лица и верхних конечностей мальчику в июле 2010 г. назначено консервативное противорубцовое лечение и была выполнена операция по поводу устранения сгибательных контрактур II—III—IV пальцев левой кисти. В связи с прогрессированием роста патологических рубцов в области лица и тыльной поверхности обоих предплечий и кистей в январе 2011 г. обратились в ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского.

При поступлении: в области лба, щек, подбородка, обоих предплечий, тыльной поверхности левой кисти определялись рубцы повышенной плотности, с умеренным зудом, с бордовым оттенком, бугристой поверхностью; полное открытие рта ограничивалось из-за рубцовых тяжей, идущих вдоль носогубных складок до подбородка; объем сгибательных движений в левом лучезапястном суставе снижен на 80–70% от нормы. На основе этих данных был поставлен диагноз «Послеожоговые рубцовые деформации лица, верхних конечностей, сгибательная контрактура левого лучезапястного сустава 1–2-й степени». Тип рубца был расценен как гипертрофический незрелый и назначено консервативное противорубцовое лечение. После лечения отмечен положительный эффект (уменьшение плотности и толщины рубцов).

В июне 2011 г. был госпитализирован в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. При клиническом осмотре рубец был охарактеризован как очень плотный, неэластичный, высотой более 8 мм, телесного цвета. Зуд и гиперестезия отсутствовали. Тип рубца был расценен как гипертрофический зрелый и 08.07.11 выполнена операция: иссечение рубца в области левого предплечья пластикой местными тканями. При проведении морфологического исследования удаленного участка рубца определялись фрагменты мягких тканей с глубокими массивными пучками рубцовой ткани, имеющей строение келоида. Заключение, сформированное в программном модуле после внесения данных клинического осмотра рубца у пациента, указывало на вероятность, равную 93%, отнесения рубца к келоидному клинко-морфологическому типу; по экс-

пертному правилу наиболее вероятным типом также был келоидный тип рубца.

Послеоперационное течение гладкое. Проводилась физиотерапевтическое лечение — магнитотерапия на область левого предплечья №10. После снятия швов на 14–17-е сутки был переведен для консервативной реабилитации в загорный стационар ДКБ №19.

ВЫВОДЫ

1. Специально разработанные вычислительные и экспертные процедуры клинической оценки послеожоговых рубцов кожи позволяют определить кело-

идный тип рубцевания практически в 100% случаев.

2. Наиболее важными характеристиками дифференциальной оценки типа послеожоговых рубцов кожи, полученными при использовании вычислительных методов, являются шесть признаков: высота рубца, плотность, эластичность, цвет, наличие зуда и гиперестезии.

3. Использование модуля поддержки принятия врачебных решений в структуре медицинской информационной системы позволит повысить точность диагностики типа рубцов кожи при наблюдении ожоговых реконвалесцентов как врачами-специалистами, так и врачами общей практики с различным уровнем подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиндурашвили А.Г., Соловьева К.С., Залетина А.В. Распространенность ожогов у детей, потребность в стационарном лечении, инвалидность. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. Приложение. Труды X Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии детского возраста» 2012; 26—27. (Baindurashvili A.G., Solov'eva K.S., Zaletina A.V. The prevalence of burns in children, the need for hospitalization and disability. The Russian bulletin of children's surgery, anesthesiology and resuscitation. The application. Proceedings of X Russian scientific-practical conference "Actual problems of pediatric surgery" 2012; 26—27.)
2. Соболева И.В. Обоснование тактики лечения детей с послеожоговыми рубцами кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 24. (Soboleva I.V. Substantiation of management among children with post-burn scars skin. The synopsis of Ph.D. thesis. Moscow 2007; 24.)
3. Трыкова И.А., Шаробаров В.И., Тимина И.Е. и др. Неинвазивная дифференциальная диагностика гипертрофических и келоидных рубцов с помощью высокочастотного ультразвука. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2012; 3: 66—71. (Trykova I.A., Sharobarov V.I., Timina I.E. et al. Non-invasive diagnostics of hypertrophic and keloid scars by means of high-frequency ultrasound. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i ehsteticheskoy khirurgii 2012; 3: 66—71.)
4. Gulamhuseinwala N., Mackey S., Meagher P. et al. Should excised keloid scars be sent for routine histologic analysis? Ann Plast Surg 2008; 60: 2: 186—187.
5. Biryukov M.L., Belyakova T.N., Dmitriev G.I. The scars caused by burns, their structure, varieties and complications. Acta Chir Plast 1979; 21: 3: 86—95.
6. Tyack Z., Simons M., Spinks A. et al. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use. Burns 2012; 38: 1: 6—18.
7. Durani P., McGrouther D.A., Ferguson M.W. Current scales for assessing human scarring: a review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009; 62: 6: 713—720.
8. Forbes-Duchart L., Marshall S., Strock A. et al. Determination of inter-rater reliability in pediatric burn scar assessment using a modified version of the Vancouver Scar Scale. J Burn Care Res 2007; 28: 3: 460—467.
9. van der Wal M.B., Verhaegen P.D., Middelkoop E. et al. A clinimetric overview of scar assessment scales. J Burn Care Res 2012; 33: 2: 79—87.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика 1998; 460. (Glanc S. Biomedical Statistics. Moscow: Praktika 1998; 460.)
11. Гаврилова Т.А., Червинская К.Р. Извлечение и структурирование знаний для экспертных систем. М: Радио и связь 1992; 200. (Gavrilova T.A., Chervinskaja K.R. Acquisition and structuring of knowledge for expert systems. Moscow: Radio i svjaz', 1992; 200.)
12. Арндт К.А. Коррекция рубцов. М: Рид Элсивер 2009; 116. (Arndt K.A. Scar revision. Moscow: Rid Jelsiver 2009; 116.)
13. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция. Ст-Петербург: Командор-SPB 2005; 128. (Belousov A.E. Scars and their revision. SPb.: Komandor-SPB, 2005; 128.)
14. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметическая коррекция. Ст-Петербург: Искусство России 2007; 224. (Ozerskaja O.S. Scars of skin and dermatocosmetology revision. SPb: Iskusstvo Rossii 2007; 224.)
15. Логвинов С.В., Арий Е.Г., Байтингер В.Ф. Патологические кожные рубцы. Томск: Печатная мануфактура 2004; 140. (Logvinov S.V., Arij E.G., Bajtinger V.F. Abnormal skin scars. Tomsk: Pechatnaja manufaktura, 2004; 140.)
16. Галлямова Ю.А., Кардашова З.З. Гипертрофические и келоидные рубцы. Лечащий врач 2009; 10: 20—23. (Galljamova Ju.A., Kardashova Z.Z. Hypertrophic and keloid scars. Lechashhij vrach 2009; 10: 20—23.)

Поступила 05.11.13

Изменение лечебной тактики при перфорациях желудочно-кишечного тракта у новорожденных

В.А. Саввина, А.Р. Варфоломеев, В.Н. Николаев, А.Ю. Тарасов

Медицинский институт Северо-Восточного Федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск; Педиатрический центр Республиканской больницы №1 Национального центра медицины, Якутск

Change in treatment policy for neonatal gastrointestinal perforations

V.A. Savvina, A.R. Varfolomeyev, V.N. Nikolayev, A.Yu. Tarasov

Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk; Pediatric Centre, Republican Hospital One, National Centre of Medicine, Yakutsk

Изучены исходы лечения новорожденных с перфоративными перитонитами за 20 лет (1992—2011 гг.). Всего находился на лечении в хирургическом отделении 31 новорожденный с перитонитом (не включены новорожденные с осложнениями пороков развития кишечника). 84% составили новорожденные с III стадией некротического энтероколита и спонтанными перфорациями желудка (по 13 больных). С 2002 г. в комплексе мер предоперационной подготовки больного с целью декомпрессии брюшной полости мы используем перитонеальный дренаж, что позволило увеличить время подготовки с 1,5—2 ч до 8—12 ч. Появилась возможность проведения более адекватной коррекции нарушений водного и электролитного обмена, восстановления диуреза, снижения признаков инфекционно-токсического шока и предотвращения таких осложнений разлитого перитонита, как синдромы полиорганной недостаточности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Летальность новорожденных с перфоративными перитонитами за изучаемый период снизилась с 75 до 21%.

Ключевые слова: новорожденные, перитонит, перитонеальный дренаж.

The outcomes of treatment for neonatal perforative peritonitis during 20 years (1992 to 2011) were studied. A total of 31 newborn infants with peritonitis were treated at the surgery department (neonates with complications of intestinal malformations were excluded). The newborn infants with Stage III necrotizing enterocolitis (n=13) and spontaneous gastric perforations (n=13) constituted 84%. Since 2002 we have been applying peritoneal drainage in the package of measures for preoperative patient preparation to decompress the abdominal cavity, which could lengthen the preparation time from 1,5—2 to 8—12 hours. In this case, there was a possibility of more adequately correcting fluid and electrolyte metabolic disorders, restoring urine output, relieving the signs of infectious and toxic shock, and preventing the complications of general peritonitis, such as multiple organ dysfunction and disseminated intravascular coagulation. Over the study period, the mortality among the newborn infants with perforative peritonitis decreased from 75 to 21%.

Key words: the newborn, peritonitis, peritoneal drainage.

Достижения в неонатологии, связанные с улучшением качества оказания помощи новорожденным с низкой массой тела, недоношенным, перенесшим хроническую внутриутробную гипоксию и др., повышают выживаемость детей и способствуют увеличению числа новорожденных с риском развития тяже-

лых заболеваний желудочно-кишечного тракта [1—3]. Наиболее тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями желудочно-кишечного тракта у новорожденных являются перфорации желудка и кишечника, летальность при которых достигает 40—80% [4, 5]. Клиническое течение перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных крайне тяжелое, сочетается с синдромами высокого внутрибрюшного давления и полиорганной недостаточности [6, 7].

Цель исследования: изучить исходы при перфоративных перитонитах у новорожденных в зависимости от применения дооперационной декомпрессии брюшной полости и изменения тактических подходов к предоперационной подготовке.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За 20 лет (1992—2011 гг.) в детское хирургическое отделение поступил 31 новорожденный с клиническими проявлениями перитонита. Распределение

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:93–97

Адрес для корреспонденции: Саввина Валентина Алексеевна — к.м.н., доц. каф. педиатрии и детской хирургии Медицинского института Северо-Восточного Федерального университета им. М.К. Аммосова, главный внештатный детский хирург Минздрава Республики Саха (Якутия), хирург-неонатолог хирургического отделения Педиатрического центра Варфоломеев Ахмед Романович — д.м.н., проф. той же каф., заведующий курсом детской хирургии Медицинского института

677000 Якутск, ул. Ойунского, д. 27

Николаев Валентин Николаевич — доц. же каф. педиатрии и детской хирургии, детский хирург хирургического отделения Педиатрического центра Республиканской больницы №1 Национального центра медицины Тарасов Антон Юрьевич — зав. тем же отделением Педиатрического центра

677000 Республика Саха (Якутия), Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4

по нозологическим формам представлено в таблице. В течение первой недели жизни в основном госпитализировались новорожденные со спонтанными перфорациями желудка, которые чаще происходили на 2–3-и сутки жизни у недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств (у 7 из 13 детей). Среди новорожденных с некротическим энтероколитом у 7 младенцев признаки перитонита также появились на первой неделе жизни, у данной категории больных в анамнезе наблюдалась внутриутробная хроническая гипоксия плода. Частота недоношенности в группе больных с энтероколитом составила 54% (7 из 13 новорожденных с данной патологией). Некротический энтероколит IIIa стадии, которая характеризуется явлениями кишечной непроходимости, наличием инфильтрата в брюшной полости, наблюдался в 3 случаях. Остальные 10 новорожденных поступили в IIIb стадии некротического энтероколита — стадии перфоративного перитонита. Перфорации чаще (70%) локализовались в подвздошной кишке, реже (30%) — в нисходящей ободочной кишке.

Всем новорожденным были выполнены лабораторные методы исследования, включая определение кислотно-основного состояния, уровня электролитов; проведены ультразвуковые исследования и обзорные рентгенограммы брюшной полости. Предоперационная подготовка включала подбор адекватных параметров вентиляции легких, обеспечивающих нормальный газообмен, коррекцию гемодинамических нарушений, стабилизацию артериального давления, коррекцию электролитных нарушений, кислотно-основного состояния, гиповолемии, восстановление и поддержание диуреза на уровне не менее 1,5–2,0 мл/кг/ч, гемо- и плазматрансфузию по показаниям, внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия. В предоперационную подготовку входит согревание ребенка и поддержание температуры тела на нормальном уровне.

С 2002 г. в комплексе мероприятий предоперационной подготовки под местной анестезией для декомпрессии брюшной полости выполняем установку перитонеального дренажа в подвздошной области. Снижение внутрибрюшного давления улучшает ге-

модинамику кишечника, почечный кровоток, что позволяет на фоне консервативной терапии инфекционно-токсического шока продлить время подготовки больного от 8 до 12 ч с момента поступления ребенка в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Критериями готовности к операции служат восстановление диуреза, появление пульса на периферических артериях, улучшение показателей артериального давления, сатурации (не менее 90–94%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Некротический энтероколит — болезнь «выживших недоношенных», заболевают от 2 до 9% недоношенных детей. В этиологии и патогенезе некротического энтероколита основную роль отводят ишемии, перенесенной в перинатальном периоде, неадекватному характеру питания в раннем постнатальном периоде и сопутствующей аномальной колонизации кишечника. Факторами риска являются хроническая гипоксия при синдроме дыхательных расстройств, асфиксия в родах, недоношенность, врожденный порок сердца. Кроме того, некротический энтероколит часто наблюдается при пороках развития кишечника — гастрошизисе, кишечной непроходимости, болезни Гишпрунга. Мерами профилактики некротического энтероколита у недоношенных являются оптимальный выбор антибактериальной терапии, введение энтерального питания полуэлементными молочными смесями в оптимальные сроки с определением толерантности к нему, раннее применение пробиотиков.

Согласно классификации M. Walsh и R. Kliegman (1986), выделяют три стадии некротического энтероколита по прогрессированию клинических симптомов: подозреваемый некротический энтероколит (I стадия), явный (II стадия) и прогрессирующий (хирургическая стадия), которая делится на IIIa — непроходимость и инфильтрат в брюшной полости и IIIb — перфорация полого органа, появление на рентгенограммах пневмоперитонеума.

В I стадии у новорожденных выявляются функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта

Таблица. Причины перитонитов у новорожденных

Нозология	Количество больных	
	абс.	%
Некротический энтероколит	13	42%
Спонтанные перфорации желудка	13	42%
Деструктивный аппендицит	2	6,4%
Абсцесс печени	1	3,2%
Нагноившаяся киста брыжейки	1	3,2%
Артериит пупочных сосудов	1	3,2%
Всего...	31	100%

в виде незначительного вздутия живота, могут отмечаться расширенные петли кишечника, кровянистая примесь в стуле на фоне признаков нарастающей интоксикации в виде склонности к брадиаритмии, лейкопении и тромбопении. В этой стадии новорожденные были консультированы хирургом, с помощью профилактических консервативных мероприятий в большинстве случаев удалось предотвратить прогрессирование признаков начинающегося перитонита. В таких случаях отменяется энтеральное питание, подключаются пробиотики, назначается антибактериальная терапия цефалоспорином (препаратом выбора является цефотаксим) и метронидазолом, проводится иммунотерапия по показаниям, назначают прокинетики, инфузионную терапию по потребности. В большинстве случаев (у 89% больных) на фоне проводимой терапии состояние младенцев улучшалось, что позволяло постепенно вводить энтеральное питание полуэлементными молочными смесями — «Альфаре» или «Фрисопре».

При прогрессировании заболевания клиническая картина соответствует II стадии «явного» некротического энтероколита, при которой выделяют обратимую стадию — IIa и необратимую IIb. При обратимой стадии на обзорной рентгенограмме брюшной полости появляются уровни жидкости в петлях кишечника и характерный пневматоз кишечной стенки — пузырьки воздуха интерстициально в толще кишечной стенки вследствие начинающихся некротических изменений со стороны слизистой кишечника. У больного констатируется начало некротических изменений в кишечной трубке, поэтому требуется смена антибактериальной терапии на препараты резерва (меронем) и обязательное подключение иммунотерапии. Если позволяет состояние новорожденного, показано применение гипербарической оксигенации. Но, как правило, новорожденные в данной стадии нуждаются в вентиляционной терапии и находятся в отделении реанимации на искусственной вентиляции легких.

При IIb стадии необратимого некротического энтероколита на рентгенограммах брюшной полости имеется обширный пневматоз кишечника, воздух может появиться и в воротной вене (констатируются пузырьки воздуха на фоне печеночной тени по ходу портальных сосудов) — признак указывает на наличие явных некротических изменений в стенке кишечника, воздух попадает в просвет сосудов. Могут быть признаки асцита, симптом «статичной петли кишечника» — токсическое расширение толстой кишки. Эта стадия требует хирургического вмешательства — лапаротомии и отключения пораженного отдела кишечника путем выведения кишечных стом с резекцией или без таковой. В некоторых случаях достаточно наложения лапароцентеза и декомпрессии брюшной полости на фоне интенсивной терапии по програм-

ме лечения сепсиса. Но при этом исходом некротического энтероколита у выживших новорожденных может быть кишечная непроходимость вследствие рубцевания пораженного участка кишечной трубки.

Стадия прогрессирующего некротического энтероколита требует обязательного хирургического вмешательства, поскольку появляются признаки перитонита. IIIa стадия характеризуется наличием фибринозного перитонита, прикрытой перфорации кишечника. Отсутствует пневмоперитонеум, но у больных выявляются инфильтраты или конгломераты петель кишечника с прогрессированием клинической картины кишечной непроходимости. Рентгенологически имеются множественные уровни в петлях кишечника, могут наблюдаться воспалительные изменения со стороны передней брюшной стенки (признак формирования межкишечных абсцессов в брюшной полости). В IIIa стадии нами оперированы 3 новорожденных, умер 1 больной.

В IIIb стадии клинически и рентгенологически появляются признаки перфоративного перитонита: явления инфекционно-токсического шока с мраморностью кожных покровов, нарушения микроциркуляции, резкое вздутие живота с расширением вен передней брюшной стенки, дыхательная недостаточность, олигурия. Рентгенологически определяется большое количество свободного воздуха в брюшной полости (рис. 1, 2). По лабораторным данным регистрируется декомпенсированный метаболический ацидоз, лейкопения, тромбоцитопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением токсической зернистости нейтрофилов. Состояние новорожденных в этой стадии некротического энтероколита крайне тяжелое.

Ввиду тяжести состояния нами проводилась кратковременная предоперационная подготовка, через 2–3 ч новорожденных оперировали. Объем оперативного вмешательства ограничивался резекцией



Рис. 1. Перфоративный перитонит у новорожденного: резкое вздутие живота, выражена венозная сеть на передней брюшной стенке, пастозность передней брюшной стенки.



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма новорожденного с перфоративным перитонитом: определяется большое количество свободного воздуха в брюшной полости.

пораженных участков кишечника и выведением кишечных стом. Данная тактика была применена у 3 новорожденных с IIIb стадией некротического энтероколита, двое из 3 детей умерли (летальность 66%).

С 2002 г. с целью декомпрессии брюшной полости при пневмоперитонеуме у новорожденных мы применяем перитонеальный дренаж, на фоне которого можно более адекватно проводить предоперационную коррекцию гемодинамических нарушений и выполнять оперативное вмешательство при восполненном объеме циркулирующей крови. За последние 10 лет с IIIb стадией некротического энтероколита оперированы 7 новорожденных с продленной предоперационной подготовкой на фоне перитонеального дренажа. Летальность составила 28% (2 младенца).

В группе новорожденных со спонтанной перфорацией желудка ухудшение состояния больного происходило резко, всегда сопровождалось повышением внутрибрюшного давления, выраженным пневмоперитонеумом. В большинстве случаев спонтанные перфорации желудка наблюдались у недоношенных незрелых детей. У 11 (85%) наблюдавшихся нами больных в анамнезе имелся синдром дыхательных расстройств.

При спонтанных перфорациях желудка показано наложение перитонеального дренажа. В $\frac{2}{3}$ случаев перфорации локализовались на передней стенке желудка, в $\frac{1}{3}$ случаев — на задней стенке, что создавало определенные трудности при мобилизации желудка

и ушивании дефекта стенки. Как правило, дефекты были протяженными, локализовались в центре патологически измененной стенки желудка, представленной истонченной слизистой оболочкой. Поэтому ушивание патологически измененной стенки приводило к трубчатой деформации желудка больного, наложение второго ряда швов не всегда удавалось вследствие небольшой площади желудка. До 2002 г. 4 из 5 новорожденных со спонтанными перфорациями желудка умерли (летальность 80%). Изменение тактики предоперационной подготовки в виде наложения лапароцентеза позволило снизить летальность в данной группе недоношенных новорожденных до 25% (2 из 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из патологий, при которой до настоящего времени имеется высокая летальность среди новорожденных с хирургическими заболеваниями, является разлитой перитонит. Чаще всего его причинами у новорожденных служат прогрессирование некротического энтероколита и спонтанные перфорации желудка у недоношенных детей. Перитонит как осложнение врожденной кишечной непроходимости в последние годы наблюдается реже, что связано с улучшением антенатальной и постнатальной диагностики врожденных пороков развития кишечной трубки до возникновения осложнений. По нашим наблюдениям, при некротическом энтероколите чаще всего (70%) перфорации локализовались в подвздошной кишке, реже (30%) — в нисходящей ободочной кишке. Данный факт указывает на роль нарушения перераспределения кровотока при неадекватной ранней энтеральной нагрузке у незрелых новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода с развитием ишемии в дистальном отделе подвздошной кишки, которая чаще подвержена воспалительным изменениям при энтероколите. В случаях спонтанных перфораций желудка в качестве ведущего фактора в патогенезе можно указать на респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных.

Особенностью разлитого перитонита у новорожденных детей является наличие синдрома высокого внутрибрюшного давления, который служит пусковым механизмом в развитии синдрома полиорганной недостаточности. Устранение высокого внутрибрюшного давления в комплексе мер предоперационной подготовки у новорожденных позволяет предотвратить грозные осложнения разлитого перитонита. Изменение тактики предоперационной подготовки в группе новорожденных с разлитым перитонитом снизило летальность при IIIb стадии некротического энтероколита в 2,4 раза (с 66 до 28%), при спонтанных перфорациях желудка — в 3,2 раза (с 80 до 25%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Красовская Т.В. Оптимизация диагностических и лечебных программ в хирургии новорожденных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1991; 48. (Krasovskaya T.V. Optimization of diagnostic and medical programs in surgery of newborns: Avtoreferat Dis. ...d-ra med. nauk. M 1991; 48.)
2. Rees C.M., Eaton S., Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. J Pediatr Surg 2010; 45: 7: 1391—1397.
3. Downard C.D., Grant S.N., Mathenson P.J. et al. Altered intestinal microcirculation is the critical event in the development of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2011; 46: 6: 1023—1028.
4. Караваева С.А. Хирургическое лечение некротического энтероколита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 2002; 47. (Karavayeva S.A. Surgical treatment necrotizing enterocolitis: Avtoreferat Dis. ... d-ra med. nauk. St-Peterburg 2002; 47.)
5. Подкаменев В.В., Новожилов В.А., Тимофеев Д.В. и др. Лечение перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных. Дет хир 2007; 2: 4—6. (Podkamenev V.V., Novozhilov V.A., Timofeev D.V. et al. Treatment of perforation of a gasrtointestinal path at newborns. Det Khir 2007; 2: 4—6.)
6. Писклаков А.В., Федоров Д.А., Новиков Б.М. Опыт лечения новорожденных с некротизирующим энтероколитом с учетом показателей внутрибрюшного давления. Дет хир 2012; 2: 27—29. (Pisklakov A.V., Fedorov D.A., Novikov B.M. Experience of treatment of newborns with necrotizing enterocolitis taking into account indicators of intraperitoneal pressure. Det Khir 2012; 2: 27—29.)
7. Zornoza M., Pelaez D., Romero R. et al. Role of peritoneal drainage in necrotizing enterocolitis in critical infants with extremely low birth weight. Cir Pediatr 2011; 24: 3: 146—150.

Поступила 10.10.13

Язвенный колит или болезнь Крона?

Р.Г. Артамонов, А.С. Тертычный, Л.В. Глазунова, Н.И. Кирнус, Е.С. Бусова, М.В. Поляков

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; Первый Московский медицинский университет им. М.И. Сеченова; Морозовская городская детская клиническая больница, Москва

Ulcerative colitis or Crohn's disease?

R.G. Artamonov, A.S. Tertychnyi, L.V. Glazunova, N.I. Kirnus, E.S. Busova, M.V. Polyakov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow Medical University; Morozov City Children's Clinical Hospital, Moscow

Представлено наблюдение больного 2 лет 7 мес с воспалительным заболеванием кишечника. На основании клинических данных, результатов инструментальных и гистологических методов исследования обсуждается дифференциальный диагноз между язвенным колитом и болезнью Крона.

Ключевые слова: дети, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона.

The paper describes a case of inflammatory bowel disease in a patient aged 2 years 7 months. The differential diagnosis between ulcerative colitis and Crohn's disease is discussed on the basis of clinical, instrumental, and histological findings.

Key words: children, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Приводим собственное наблюдение.

Мальчик Э., 2 года 7 мес поступил в 15-е отделение Московской городской детской клинической больницы 07.02.13 г. с жалобами на частый стул с прожилками крови.

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности. Первая беременность матери закончилась родами на 30-й неделе, родился мальчик с массой 2008 г, здоров. Настоящая беременность протекала с токсикозом I триместра, на фоне угрозы прерывания (повышенного тонуса матки, мать получала генипрал, тержинан). Роды вторые, самостоятельные, на 35-й неделе беременности. Масса тела ребенка при рождении 2980 г, длина 53 см.

Раннее развитие ребенка — без особенностей. Грудное вскармливание до 2 лет. Прививки — согласно ка-

лендарю вакцинации. До 1 года жизни страдал пищевой аллергией (на коровье молоко), в массе прибавлял удовлетворительно, в 1 год жизни масса тела 10 кг, рост 76 см. С 9 мес жизни со слов матери, обращал на себя внимание увеличенный в размерах живот.

После 1 года жизни ребенок стал плохо прибавлять в массе, в возрасте 2 лет масса тела 11 кг, рост 89 см, стал часто (1 раз в 2–3 мес) болеть респираторными инфекциями. У ребенка отмечался повышенный аппетит, частый кашицеобразный стул до 6–8 в сутки, с непеваренными остатками.

С 02.01.13 у ребенка сниженный аппетит, рвота, жидкий пенистый стул. Амбулаторно получал энтерофурил, фуразолидон, затем появились прожилки крови в стуле, явления токсикоза. Мальчик был госпитализирован в Детскую городскую больницу клиническую (ДГКБ) №9, где находился с 19.01.13 по 25.01.13 с диагнозом: острый инфекционный гастроэнтероколит неуточненной этиологии, среднетяжелая форма. Токсикоз с эксикозом I–II степени. После выписки состояние ребенка оставалось стабильным, явления гемоколита купировались. С 06.02.13 вновь появился разжиженный стул с прожилками крови до 8 раз в сутки. Рекомендована госпитализация для обследования и лечения.

Состояние при поступлении средней тяжести, в сознании, не лихорадит. Пульс 90 в минуту. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые, сухие. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких — пуэрильное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Живот увеличен в размерах, вздут, безболез-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:98–102

Адрес для корреспонденции: Артамонов Рудольф Георгиевич — д.м.н., проф. каф. педиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Кирнус Наталия Игоревна — доц. той же каф.

Поляков Михаил Викторович — асс. той же каф.

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тертычный Александр Семенович — к.м.н., д.м.н., проф. каф. патологической анатомии Первого московского медицинского университета им. И.М. Сеченова

Глазунова Людмила Владиславовна — зав. 15 отделением Морозовской городской детской клинической больницы

Бусова Елена Сергеевна — ординатор того же отделения

119490 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

ненный во всех отделах. Печень выступает на 2 см ниже края реберной дуги по правой среднечлочичной линии, селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, коричневатого-зеленоватого цвета, с прожилками крови сверху каловых масс, вперемежку с каловыми массами, стул от 2 до 8 раз в сутки, диурез не нарушен. Менингеальных знаков нет.

При обследовании в анализах крови Hb $118 \cdot 10^9$ г/л; тр. $280-451 \cdot 10^6$; л. $6,5-13,0 \cdot 10^9$, перед выпиской $6,8 \cdot 10^9$; лейкоцитоз $51-64\%$ без сдвига влево; СОЭ $4-18-9-11-6$ мм рт.ст. В общих анализах мочи без отклонений от нормы. В биохимическом анализе крови уровень общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, калия, натрия, ионизированного кальция, щелочной фосфатазы, трансаминаз, амилазы, антистрептолизина О, С-реактивного белка, глюкозы, а также протеинограмма не нарушены.

Анализ кала на гельминты и кишечную группу отрицательные. Анализ кала на дисбактериоз: бифидобактерии — 10^9 (в норме более 10^8), лактобактерии, эшерихии — 10^8 (в норме 10^7-10^8), из них лактозонегативные — 0 (в норме 10%), гемолитические — 98% (в норме 2%); энтерококки 10^8 (в норме 10^5-10^7), стафилококки не обнаружены, дрожжеподобные грибы — *Candida albicans* 10^4 (в норме менее 10^4). Патогенные энтеробактерии — не обнаружены.

Копрологический анализ: консистенция кашицеобразная, запах каловый, цвет зелено-коричневый, реакция нейтральная, слизь — умеренное количество, мышечные волокна — 3–4, мыла — немного, растительная клетчатка перевариваемая, непереваренная — значительное количество, дрожжевые грибы — умеренное количество. В последующих двух анализах картина идентичная.

Кал на скрытую кровь: 11.02.13 и 01.03.13 реакция положительная.

Анализ мочи на диастазу: 248 Е/л (норма до 500 Е/л). Анализ мочи на стерильность: отрицательный.

В крови HBsAg, антитела к вирусу гепатита С не обнаружены.

УЗИ органов брюшной полости: поджелудочная железа: $15 \times 13 \times 16$ мм (норма $11 \times 8 \times 10$ мм), эхогенность умеренно повышена, эхоструктура умеренно неоднородна, вирсунгов проток в норме. Желчный пузырь: 60×15 мм, стенка тонкая, в просвете небольшое количество нежного эхоплотного осадка. Печень: переднезадний размер 98 мм (норма 75–78 мм), левая доля: 1-й сегмент 53:19, эхогенность несколько повышена, эхоструктура мелкозернистая; сосудистый рисунок умеренно усилен. Селезенка: продольный размер 75×27 мм (60×60 мм), эхогенность и эхоструктура в норме, уплотнены стенки сосудов. Определяются множественные мелкие мезентериальные лимфоузлы максимальным размером 10×6 мм. Значительно повышено газонаполнение кишечника.

По завершении специальных исследований больной был переведен в специализированное отделение ДГКБ

№3. Основной диагноз: болезнь Крона? Язвенный колит? Сопутствующий диагноз: хронический поверхностный гастрит. Хронический субатрофический энтерит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из первых диагнозов, который представлялся возможным, была целиакия. Болезнь сопровождается нарушением стула, могут отмечаться боли в животе. Целиакия характеризуется большой популяционной частотой — 1:100, дебютом в раннем детском возрасте и большим разнообразием клинических проявлений. Антитела к глютену и тканевой трансглутаминазе в крови ребенка не обнаружены. Эндоскопическое исследование тонкой кишки (см. ниже) и копрологический анализ не выявили характерных для болезни изменений. Предположение о целиакии, таким образом, не подтвердилось.

Наличие указаний в анамнезе на пищевую аллергию к коровьему молоку обусловило проведение тестирования с 20 различными аллергенами, включая аллерген молока. Выявлен только пороговый уровень IgE к антигену арахиса, что позволило исключить пищевую аллергию как причину болезни ребенка.

Из анамнеза известно, что с 02.01.13 ребенок перенес острое кишечное заболевание, сопровождавшееся диареей, с наличием прожилок крови в стуле. Лечился в стационаре, через 10 дней вновь появилась диарея с прожилками крови. Этиологию кишечного синдрома выявить не удалось. Нарушений биоценоза кишечника, отклонений в гуморальном и клеточном иммунитете не выявлено. Объяснить кишечное кровотечение нарушениями тромбоцитарного звена или дефицитом плазматических факторов не было оснований.

При проведении в связи с выраженным симптомом абдоминальной боли ультразвукового исследования органов брюшной полости было выявлено небольшое увеличение поджелудочной железы, которое принято трактовать как «реактивный» панкреатит. Клинические признаки панкреатита у больного отсутствовали, амилаземии не обнаружено.

Из литературы известно, что группа хронических воспалительных заболеваний кишечника включает в себя язвенный колит (неспецифический) и болезнь Крона [1]. Подчеркивается, что болезнь Крона встречается почти в 3 раза чаще, чем язвенный колит. Считается, что болезнь Крона, как правило, представляет собой терминальный илеит. В последнее время было показано, что у 50% детей имеет место воспалительный процесс в гастродуоденальной зоне пищеварительного тракта и тонкой кишке. При язвенном колите у детей в $4/5$ случаев поражается нисходящий отдел толстой кишки, вся толстая кишка и только в 4% — прямая [2]. Однако в сообщениях указывается, что у 60–80% детей с язвенным колитом происходит тотальное поражение желудочно-кишечного тракта [3]. При болезни Крона в 90% случаев в патологический процесс вовлекается терминальный

отдел тонкой кишки и/или нисходящий отдел толстой кишки [4]. В связи с этим наблюдавшемуся больному были последовательно выполнены эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия с биопсией слизистой оболочки этих отделов кишечника.

Эзофагогастродуоденоскопия (15.02.13): в желудке содержимого нет. Слизистая оболочка желудка бледная, складки сформированы правильно. Слизистая луковицы и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки рыхлая, тусклая, бледная. Выполнена множественная биопсия из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, антрального отдела желудка и тела желудка. Заключение: дуоденит, ремиссия.

Колоноскопия (21.02.13): осмотрены слепая кишка, восходящая кишка, поперечно-ободочная кишка, нисходящая кишка, сигмовидная кишка и прямая кишка. Во всех отделах эндоскопическая картина одинаковая: просвет сохранен, небольшое количество кишечного содержимого, слизистая оболочка рыхлая, гиперемирована, при инструментальной пальпации кровоточит, складки ригидны, тонус сохранен. Заключение: эндоскопические признаки тотального колита, проктита, сфинктерита.

Гистологическое исследование биоптатов: 15.02.13:

1. Фрагмент слизистой тонкой кишки: ворсины пальцевидной и листовидной форм, высокие, отношение высоты ворсины к глубине крипты 3/1–1/1. Энтероциты высокие, ядра расположены в нижней трети клетки, бокаловидных клеток 12 на ворсину, в глубине крипт определяются клетки Панета. Межэпителиальные лимфоциты многочисленные, щеточная кайма прослеживается не на всем протяжении. Собственная пластинка с умеренно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, отмечаются лимфоидные скопления.

2. Антральный отдел желудка: представлены фрагменты слизистой оболочки антрального отдела желудка. Желудочные валики невысокие, ямки неглубокие. Покровно-ямочный эпителий высокий, цилиндрический. В собственной пластинке единичная эпителиоидная гранулема, в эпителии крипт незначительная инфильтрация лейкоцитами, слабовыраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

3. Тело желудка: представлены фрагменты слизистой оболочки тела желудка. Желудочные валики невысокие, ямки неглубокие. Покровно-ямочный эпителий высокий, цилиндрический, ямки неглубокие. В эпителии крипт незначительная инфильтрация лейкоцитами, слабовыраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки.

Заключение: хронический поверхностный гастрит антрального отдела желудка, слабовыраженный, фокально активный с наличием эпителиоидной гранулемы. Хронический поверхностный гастрит тела желудка, слабовыраженный, фокально активный. Хронический субатрофический умеренно выраженный энтерит, неактивный (рис. 1, 2).

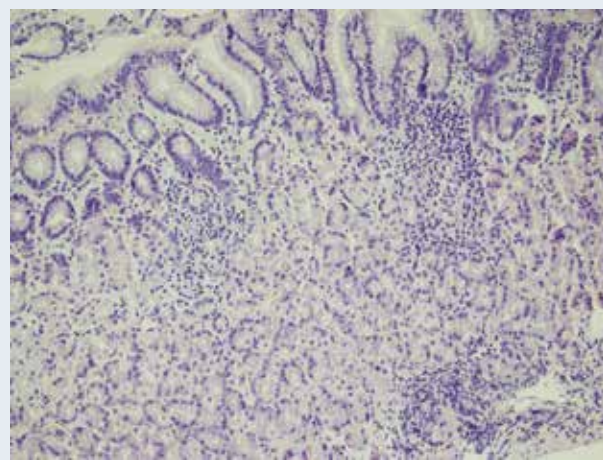


Рис. 1. Хронический активный фокальный гастрит тела желудка. х x200.

Здесь и на рис. 2 и 3: окраска гематоксилином и эозином.

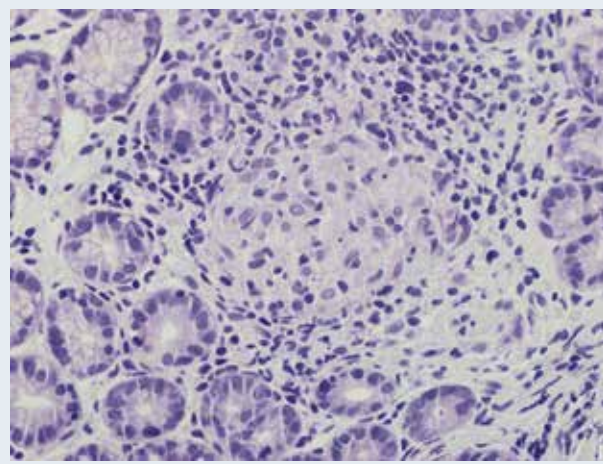


Рис. 2. Эпителиоидная гранулема в слизистой оболочке антрального отдела желудка. x400.

Гистологическое исследование биоптата слепой кишки (21.02.13): фрагмент ткани 0,4x0,2x0,2 см, серо-желтого цвета — толстая кишка (слепая и сигмовидная). В материале содержатся фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с идентичной гистологической картиной. Покровный эпителий неровный, с наличием участков уплощения, местами десквамирован, инфильтрирован немногочисленными лейкоцитами. Крипты расположены неравномерно, в просвете отдельных крипт полиморфно-ядерные лейкоциты. В собственной пластинке воспалительная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с неравномерными лимфоидными скоплениями с примесью эозинофильных лейкоцитов, кровоизлияния.

Заключение: хронический активный умеренно выраженный колит (рис. 3). По данным морфологической картины, с учетом результатов первичной биопсии (наличие в желудке признаков фокального активного гастрита, единичной эпителиоидной гранулемы, лимфоцитоза эпителия тонкой кишки), клинико-анамнестических сведений и результатов эндоскопического

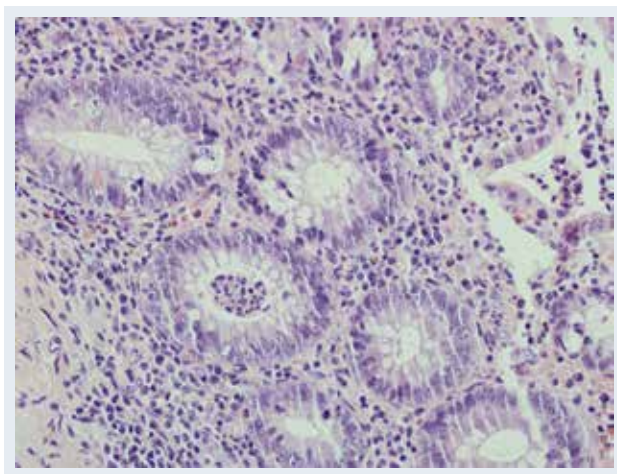


Рис. 3. Хронический активный колит с образованием крипт-абсцессов. х200.

исследования, наиболее вероятный диагноз — болезнь Крона. Для верификации диагноза необходимо динамическое наблюдение с повторной биопсией по клиническим показаниям, исключение кишечной инфекции.

Как видно, заключение по результатам гистологического исследования было разным. Наличие эпителиоидной гранулемы обычно рассматривают как морфологический маркер болезни Крона. Однако А.С. Тertychny и соавт. [5] обнаружили гранулему у 1 из 12 детей с язвенным колитом и у 2 из 7 детей с болезнью Крона.

При диагностической трактовке нашего наблюдения следует учесть, что больному всего 2 года 7 мес. В доступной литературе средний возраст детей, которым был поставлен диагноз воспалительного заболевания кишечника, составляет $11,5 \pm 3,8$ года [6]. W. Rowe [4] отмечает, что только 10% случаев этих заболеваний встречается у больных моложе 18 лет. Хотя имеется сообщение о случае язвенного колита у новорожденного [7]. В наблюдении А.С. Тertychnого и соавт. 3 из 12 детей с язвенным

колитом были в возрасте 2 лет 4 мес, 3 лет и 6 лет. Авторы подчеркивают, что во время ремиссии слизистая оболочка может иметь почти нормальный вид.

Следует обратить внимание на особенности клинической картины заболевания у нашего пациента. В наблюдениях W.M. Michner и соавт. [8], включавших 230 детей с язвенным колитом, отмечается, что болезнь значительно отличается от таковой у взрослых. Типичные симптомы могут не проявляться, что приводит к запоздалой диагностике; поражение слизистой оболочки толстой кишки носит поверхностный характер. В нашем случае у больного не было выявлено язв слизистой оболочки толстой кишки [3].

Известно, при болезни Крона наиболее частым осложнением является задержка физического развития, в частности роста. Кишечным осложнением заболевания является стриктура пораженного участка кишки из-за утолщения ее стенки. Поскольку для болезни Крона характерно глубокое изъязвление стенки кишки, возможно образование свищей. Имеют место также тяжелые внекишечные осложнения: гангрены, артропатии, склериты и ириты и др. [8]. При язвенном колите тяжелым, жизнеугрожающим осложнением может быть токсический мегаколон [7].

Таким образом, можно полагать, что у наблюдавшегося больного имеет место воспалительное заболевание кишечника, трактовать которое с определенностью как язвенный колит или болезнь Крона не представляется возможным. Обнаружение гранулемы исключает диагноз «неопределенного колита» (indeterminate colitis) [1]. Объяснение такой неопределенности, по-видимому, заключается в возрасте больного и, возможно, в том, что болезнь находится в начале своего развития, когда более типичные клинические, гистологические признаки и осложнения не появились. Дальнейшее наблюдение больного могло бы прояснить диагноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sandhu B.K. Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Children: An Emerging Problem. *Indian Pediatr* 2007; 44:571—573.
2. Sawczenko A., Sandhu B.K. Presenting features of inflammatory disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995—1000.
3. Румянцев В.Г., Щеголева Н.Е. Неспецифический язвенный колит у детей. *Consilium medicum* 2002; 6: 17—20. (Rumjanzev V.G., Sthegoleva N.E. Nonspecific ulcer colitis in children. *Consilium medicum* 2002; 6: 17—20.)
4. Rowe W.A. Inflammatory Bowel Disease. *www.eMedicine>Specialistes>Gastroenterology>Colon*.
5. Тertychnый А.С., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г. и др. Трудности морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопической биопсии у детей. *Эксперим и клин гастроэнтерол* 2010; 1: 48—52. (Tertychny A.C., Shumilova P.V. Muchina Ju.G. et al. Difficulties of morphology diagnostic bowel inflammation diseases in base of endoscopic biopsy in children. *Eksperim i klin gastroehnterol* 2010; 1: 48—52.)
6. Gupta N., Bostrom A.G., Kirdchner D.S. Gender Differences in Presentation and course of Disease in Pediatric Patients With Crohn Disease. *Pediatrics* 2007; 120: 6: e1418—e1425.
7. Beranbaum S.L., Waldron R.J. Chronic ulcerative colitis. Case Report in Newborn Infant. *Pediatrics* 1952; 9: 6: 773—778.
8. Michener W.M., Brown Ch.H., Turnbull R.B. Ulcerative Colitis in Children. *Diagnosis. Am J Dis Child* 1964; 108: 3: 230—235.

Поступила 27.07.13

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ**

Уважаемые коллеги!

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

Педиатрический факультет ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ, Департамент здравоохранения города Москвы и Министерство здравоохранения Московской области приглашают Вас принять участие в VII Всероссийской научно-практической конференции

«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ» 26–27 мая 2014 года,
посвященной 50-летию Кафедры детских инфекционных болезней РМАПО

Место проведения - Дом Учёных (Москва, ул. Пречистенка, дом 16).

Председатели:

Мазанкова Л.Н., Коровина Н.А.

Оргкомитет Конференции:

Алиева Э.И., Блохин Б.М., Горбунов С.Г., Дегтярева Е.А., Османов И.М., Продеус А.П.,
Свирин П.В., Соколов Ю.Ю., Солдатова Н.Г., Феклисова Л.В., Харламова Ф.С.,
Чеботарева Т.А., Чебуркин А.А., Школьников М.А.

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

Приём заявок на участие в Конференции до **1 апреля 2014 года**.

По материалам Конференции планируется издание сборника аннотированных докладов. Приём статей (не более 5 страниц) для публикации до **15 апреля 2014 года**.

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

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

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

E-mail: metod@pedklin.ru — организационные вопросы; arcentr@mail.ru — тезисы

Контактные данные

Организационного комитета

Кафедра детских инфекций РМАПО
Проф. Мазанкова Людмила Николаевна
Тел./факс + 7(495) 949-17-22
e-mail: infsomat@yandex.ru



**Технический организатор
конференции**

Unistaff Corporate Communications
Светлана Панченко
тел.: +7 (495) 981-06-00
+7 (903) 7216878
e-mail: sp@unistaff-cc.ru
www.unistaff-cc.ru



Роль прикорма в психомоторном развитии ребенка

Е.Е. Яцышина

Нижегородская государственная медицинская академия

The role of complementary foods in the psychomotor development of a baby

E.E. Yatsyshina

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Рассмотрено влияние тактики введения прикорма на психомоторное развитие ребенка. Представлены возможные нарушения в психомоторном развитии в связи с неадекватной организацией питания ребенка первого года жизни.

Ключевые слова: дети, первый год жизни, психомоторное развитие, питание, прикорм, микроэлементы.

The paper considers the impact of complementary feeding on the psychomotor development of a baby. It describes possible psychomotor developmental disorders due to inadequate feeding of an infant during the first year of life.

Key words: infants; first year of life; psychomotor development; feeding, complementary foods, trace elements.

Характер питания имеет долгосрочное влияние на здоровье человека во все периоды жизни. Особенно это актуально для детей первого года жизни, когда происходит становление моторных функций малыша и создается основа для формирования навыков и высшей нервной деятельности. Доказано, что питание должно материально обеспечивать все текущие процессы роста и развития ребенка, поддерживать трофику всех тканей и в первую очередь ЦНС.

Идеальной пищей для детей первых месяцев жизни является материнское молоко. Однако для обеспечения рационального сбалансированного питания, роста и нервно-психического развития ребенка необходимо введение прикорма [1]. По мере накопления данных о структуре и свойствах пищи, а также механизмах участия нутриентов в процессах развития, формирования здоровья и приобретения навыков ребенком нарастает актуальность изучения их содержания в продуктах прикорма.

Для правильного развития детей первого года жизни важна обеспеченность железом, цинком, йодом. Железо является эссенциальным биометаллом, играющим важную роль в функционировании всех клеток организма. Биологическое значение железа определяется его способностью обратимо окисляться и восстанавливаться, что обеспечивает его участие в процессах тканевого дыхания. Несбалансированное и недостаточное в качественном и количественном

отношении питание детей приводит к латентному дефициту железа. Железо имеет значительное влияние на физическое и психическое развитие, поведение человека и его работоспособность. Поддержание достаточного уровня железа в организме ребенка возможно при назначении прикормов.

На ранних этапах развития мозга недостаток железа ведет к снижению темпов или задержке психомоторного и умственного развития. Сохраняющийся дефицит железа может вызывать необратимые изменения в ЦНС в виде ухудшения когнитивных функций ребенка. В дальнейшем это может привести к снижению способности к обучению, запоминанию, нарушению поведенческих реакций. Значительное влияние дефицита железа на психическое и физическое развитие, поведение и работоспособность делает его серьезной проблемой для здоровья общества.

В возрастной период до 8–9 мес в организм ребенка поступает с кашами 90% железа, в то время как за счет овощей и фруктов ребенок получает 2–10% этого минерала. Восполнить дефицит железа без назначения лекарственных препаратов невозможно, однако поддержание его достаточного уровня в организме реально при грамотном введении прикорма. Следовательно, использование продуктов питания, дополнительно обогащенных железом, является не только целесообразным, но и необходимым. В качестве примера можно привести каши промышленного производства «ФрутоНяня», обогащенные железом и предназначенные для питания детей раннего возраста.

Дефицит йода неблагоприятно влияет на ЦНС и интеллект во все возрастные периоды. Имеются убедительные данные о том, что в условиях йодного

© Е.Е. Яцышина, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:103–105

Адрес для корреспонденции: Яцышина Елена Евгеньевна — к.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии

603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

дефицита у детей первого года жизни отмечается задержка психомоторного развития до двух эпикризных сроков [2, 3].

Недостаточная обеспеченность цинком менее изучена, но известно, что она сказывается на состоянии ЦНС. Цинк необходим для роста и деления клеток, развития мозга и ЦНС, что в дальнейшем определяет поведенческие реакции человека. Цинк входит в состав белков, участвует в биологических реакциях всех видов обмена, входит в состав генетического аппарата клетки. Ежедневная потребность в цинке составляет 8–10 мг, из пищи усваивается только 20–30%. Наиболее богаты цинком мясо, молочные продукты. Становится актуальным введение продуктов, дополнительно обогащенных цинком. В питании детей первого года жизни рекомендуется использовать каши промышленного производства, дополнительно обогащенные цинком. Для этих целей оптимальны каши инстантного приготовления, выпускаемые под торговой маркой «ФрутоНяня». Данные продукты обогащены цинком, а также железом и йодом.

Общепризнанным способом профилактики дефицита железа, цинка и йода является использование в питании ребенка раннего возраста обогащенных этими нутриентами зерновых продуктов при адекватном назначении мясного прикорма. Мясо — важный продукт прикорма, является ценным источником животного белка и гемового железа, содержит много солей калия, фосфора, магния. Имеются данные, указывающие на то, что потребление мяса положительно влияет на психомоторное развитие детей [4, 5].

С 6-месячного возраста в рацион ребенка может вводиться пюре из говядины, свинины, индейки, кролика, курицы. С 8 мес жизни рекомендовано пюре с добавлением субпродуктов. В возрасте 6–7 мес в рационе ребенка должен быть представлен гомогенизированный продукт, с 8–9-месячного возраста рекомендуется пюреобразная консистенция мясного пюре, а для детей 9–12 мес жизни — крупноизмельченный вариант. Мясные консервы «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС», Россия) соответствуют требованиям к введению прикорма в соответствии с «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [6].

В современном понимании прикорм — это все виды продуктов, кроме женского молока и его заменителей, которые вводят в рацион ребенка первого года жизни. Введение прикорма дает возможность устранить возникающий во второй половине первого года жизни дефицит пищевых веществ, не только белков, жиров, углеводов, но и минеральных соединений, микроэлементов, витаминов. Новые продукты расширяют спектр вкусовых ощущений; изменение консистенции тренирует жевательный аппарат, что позволяет формировать пищевое поведение [7]. В соответствии с «Национальной программой оптимизации

вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [6], принятой в 2010 г., начинать введение прикорма не следует раньше 4 мес жизни и не позднее 6 мес жизни. Если прикорм вводится поздно, происходит недостаточное поступление энергии и пищевых веществ, что может привести к задержке роста и недостаточности питания, задержке формирования моторных навыков. Вследствие неспособности грудного молока удовлетворять потребности ребенка развивается дефицит микронутриентов, особенно кальция, железа и цинка, что может сопровождаться возникновением отклонений в нервно-психическом развитии ребенка.

К 9–11 мес жизни более 90% потребности в микроэлементах, влияющих на нервно-психическое развитие, обеспечиваются продуктами прикорма. Целесообразно использовать инстантные каши в качестве первого прикорма детям из группы риска по дефициту железа и развитию анемии. Особенно это актуально для недоношенных детей с отклонениями в психомоторном развитии. Одна порция каши ребенку 5 мес жизни обеспечивает не менее 28% суточной потребности железа и 37% — цинка. Вторым прикормом для таких детей является мясо. Добавление мяса к зерновым и овощным блюдам повышает усвоение железа. Мясные продукты восполняют не только дефицит железа и цинка, но и витамины группы В, что важно для нервной системы ребенка. Фруктовые соки и пюре способствуют всасыванию железа и микроэлементов за счет присутствия в них яблочной, лимонной кислот и витамина С и могут рассматриваться как третий прикорм. При этом не исключается использование фруктового пюре в качестве второго прикорма (после инстантной каши). Диетотерапию с использованием обогащенных продуктов прикорма «ФрутоНяня» можно рассматривать как лечебный момент в предупреждении возникновения отклонений в психомоторном развитии детей первого года жизни.

Необходима правильная организация нутритивной поддержки детей с помощью специализированных продуктов питания. Разнообразное питание ребенка первого года жизни оказывает определяющее влияние на жизнедеятельность организма, физическое, нервно-психическое развитие, познавательные способности в последующие периоды детства.

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 каши. Таким образом, на сегодня в отечественной промышленности представлена полная линейка детского питания для правильной организации вскармливания здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кешишян Е.С.* Современные взгляды на введение прикорма детям первого года жизни. Рос вестн перинатол и педиат 2010; 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.)
2. *Долбова С.И., Надежин Д.С., Сотникова Е.Н. и др.* Йодный дефицит и интеллект. Рус мед журн 2006; 14: 19: 1380—1383. (Dolbova S.I., Nadezhin D.S., Sotnikova E.N. et al. Iodine deficiency and intellect. Rus med zhurn 2006; 14: 19: 1380—1383.)
3. *Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Володина М.Н.* Йодное обеспечение детей при искусственном вскармливании. Лечащий врач 2002; 10: 61—70. (Kasatkina Je.P., Shilin D.E., Volodina M.N. Iodine provision of children with artificial feeding. Lechashhij vrach 2002; 10: 61—70.)
4. *Morgan J., Taylor A., Fewtrell M.* Meat consumption is positively associated with psychomotor outcome in children up to 24 months of age. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 493—498.
5. *Wu T.C., Chen P.H.* Health consequences of nutrition in childhood and early infancy. *Pediatr Neonatal* 2009; 50: 4: 135—142.
6. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М 2010; [nczd.ru>nacprog.pdf](http://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](http://nczd.ru/nacprog.pdf).)
7. *Пырьева Е.А.* Современные подходы к назначению прикорма у детей первого года жизни. *Вопр соврем педиат* 2010; 4: 44—49. (Pyreva E.A. Modern approaches to appointment of a feeding up at children of the first year of a life. *Vopr sovrem pediat* 2010; 4: 44—49.)

Поступила 02.12.13

**Об эффективности всероссийских научно-практических мероприятий,
проведенных в 2013 г. ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии»
Минздрава России (по итогам XII Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»)**

Конгресс состоялся 22–24 октября 2013 г. в Москве (гостиничный комплекс «Космос»). В его работе приняли участие более 3700 делегатов из 74 регионов России (128 городов), из 22 стран ближнего и дальнего зарубежья (Украина, Белоруссия, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан, Молдова, Эстония, Латвия, Болгария, Чехия, Словакия, Великобритания, Италия, Германия, США, Бельгия, Франция, Япония и др.). Среди делегатов 38% составили педиатры, 16% — хирурги, 46% — специалисты узкого профиля (32 специальности). Из Москвы и Московской области было 48% участников, из других регионов России — 45%, из стран дальнего и ближнего зарубежья — 7%. Делегаты конгресса представляли 92 различных вуза и НИИ из регионов России. В материалах конгресса было опубликовано 556 тезисов, в устных и постерных сообщениях принимали участие более 800 специалистов.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» проводится ежегодно с 2002 г. и занял важное место в жизни педиатрической общественности страны. Отражением этого является большое количество и участников, и разнообразных мероприятий, в том числе сателлитных конгрессов, научно-практических конференций и симпозиумов, круглых столов, рабочих совещаний, дискуссий и др. Так, с 2002 г. количество участников увеличилось с 2,5 тыс. до более 3,7 тыс. в 2013 г., а количество мероприятий — с 76 до 127. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации педиатров, аллергологов, нефрологов, пульмонологов, генетиков, детских хирургов, урологов, кардиологов, неонатологов, отоларингологов и других специалистов, работающих в сфере охраны здоровья детей.

В рамках XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» прошли 9 сателлитных мероприятий, в том числе VIII Российский конгресс по детской аллергологии и клинической иммунологии, VI Российский конгресс по детской эпилептологии. Указанные мероприятия были посвящены проблемам организации высококвалифицированной помощи детям с широко распространенными и нередко инвалидизирующими заболеваниями — аллергическими, иммунными, эпилепсией и др.

Несомненно, большой интерес у специалистов разного профиля вызвала впервые проведенная в Москве под эгидой IPNA, ESPN и Российской ассоциации педиатров-нефрологов Международная школа по детской нефрологии. Были рассмотрены

с современных позиций как наиболее частые в нефрологической практике заболевания (гломерулонефрит, инфекция мочевой системы), так и ряд орфанных заболеваний; представлены инновационные технологии в области заместительной терапии и трансплантации почек.

В двенадцатый раз на конгрессе собрались специалисты в области детской хирургии, онкологии, нейрохирургии, травматологии-ортопедии, урологии-андрологии. На Всероссийской конференции «Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста» обсуждались актуальные проблемы и направления развития детской хирургии в Российской Федерации. Были представлены новейшие отечественные научно-практические разработки с акцентом на внедрение минимально инвазивных медицинских технологий.

Проблемам ранней диагностики и внедрению современных методов терапии генетических болезней у детей была посвящена V научно-практическая конференция «Генетическое здоровье детей и современные возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний детского возраста».

На II Всероссийской научно-практической конференции по детской гастроэнтерологии и нутрициологии рассматривались сложные вопросы вскармливания детей, лечебного питания и терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Проведено заседание проблемной комиссии Российского общества гастроэнтерологов «Кишечная микрофлора и здоровый ребенок», состоялось отчетно-выборное собрание общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.

На IV Всероссийской конференции «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы» обсуждались проблемы ранней диагностики дисплазии соединительной ткани, выявления ее генетической гетерогенности и особенности течения различных патологических процессов на ее фоне. На основе материалов конференции будет выпущен сборник.

На IX Всероссийской научно-практической конференции «Стоматологическое здоровье ребенка» были рассмотрены организационные и научно-практические вопросы оказания высококвалифицированной помощи детям с патологией зубочелюстной области и представлены педиатрические аспекты этой, несомненно, важной проблемы.

В рамках конгресса впервые был проведен семинар «Инновационные методы лучевой диагностики в педиатрии и детской хирургии», на котором пред-

ставлены материалы, освещающие новейшие возможности лучевой диагностики в педиатрической и хирургической практике.

Традиционно на торжественном открытии конгресса были вручены памятные знаки и именные премии за выдающийся вклад в развитие отечественной педиатрии (имени А. А. Киселя) и детской хирургии (имени С. Д. Терновского).

Состоялась постерная сессия и конференция молодых ученых, в которых приняли участие 30 специалистов по педиатрии, детской хирургии и стоматологии. Проведены награждения лучших работ.

Следует отметить высокий научный и образовательный уровень конференций, симпозиумов, круглых столов, тематической выставки благодаря участию ведущих ученых страны — с привлечением зарубежных коллег — специалистов в области детских болезней. Конгресс стал школой для практических врачей, работающих в различных областях педиатрической медицины.

Научная программа конгресса включала последние достижения в области диагностики, лечения, профилактики наиболее частых заболеваний детского возраста, в том числе хирургической патологии, неотложных состояний и др. Широко обсуждались вопросы рационального применения лекарств в педиатрической практике на основе принципов доказательной медицины. Важное место занимала проблема оказания медицинской помощи детям в экстремальных ситуациях, в том числе в спорте «высоких достижений», с использованием новейших технологий. Участники конгресса познакомились с современными лекарственными препаратами, вакцинами, новинками медицинской техники и новыми продуктами детского питания.

Важным является организация в рамках конгресса школ, круглых столов, семинаров, интерактивов и мастер-классов, посвященных новым методам диагностики и лечения в педиатрии и детской хирургии. Эти мероприятия позволяют шире донести до практического врача достижения современной медицинской диагностики и определить пути оптимизации обследования детей. Особое внимание обращалось на развитие педиатрической и хирургической помощи новорожденным и детям раннего возраста.

Проведено рабочее совещание главных специалистов регионов по детской хирургии, которое позволило разработать единые подходы к организации службы детских хирургов, донести решения Министерства здравоохранения РФ до непосредственных исполнителей, решить с главными специалистами принципиальные вопросы организации службы на местах и обсудить важные вопросы по повышению качества оказания медицинской помощи детям.

Заслуживает внимания практика проведения в рамках конгресса специализированных мероприя-

тий — видеоопераций — по различным аспектам педиатрии и детской хирургии. Итогом их проведения является внедрение новых технологий диагностики и лечения более чем в 50 регионах РФ. Особенно это касается внедрения новых оперативных и миниинвазивных технологий. Именно на широкое внедрение миниинвазивных технологий, расширение практики дневных стационаров и снижение длительности госпитализации детей были направлены основные мероприятия конгресса.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» предоставляет возможность непосредственного общения практических врачей с ведущими специалистами, учеными, организаторами здравоохранения, представителями Министерства здравоохранения РФ. Несомненно влияние конгресса не только на повышение квалификации врачебных и научных кадров, качества научных исследований, но и на повышение уровня технического оснащения педиатрической службы. Во многих регионах страны внедрены новые мини- и малоинвазивные технологии по лечению хирургических, урологических и травматических заболеваний, в том числе у детей раннего возраста. Внедрение новых технологий минимально инвазивного остеосинтеза у детей с повреждениями опорно-двигательного аппарата позволило в 2,5 раза сократить сроки стационарного и восстановительного лечения, снизить частоту инвалидизации.

Большое внимание на конгрессе было уделено эндоскопическим методам лечения. Внедрение разработанных в МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России новых методов в детской урологии позволило, не прибегая к обширным хирургическим вмешательствам, достигнуть положительных результатов в 85% случаев. Внедрение «навигационных» технологий лечения детей с очаговыми поражениями паренхиматозных органов брюшной полости значительно снизило частоту осложнений и сроки госпитализации. Только в 2005–2013 гг. этой технологии обучено более 40 врачей, которые впервые ознакомились с ней на конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии».

Большой интерес педиатров вызывают проблемы детской аллергологии и иммунологии. Особое внимание уделяется вопросам вакцинации, диагностики и лечения атопического дерматита и бронхиальной астмы. Внедрение современных методов диагностики, новых методов терапии этих состояний в регионах, несомненно, повышает эффективность лечения, приводит к снижению темпов прогрессирования заболеваний, а значит, и к снижению инвалидизации детского населения. На конгрессе врачи знакомятся с новыми диагностическими и профилактическими возможностями при этих заболеваниях, что позволяет более широко внедрять их не только на местах, но и в круп-

ных специализированных центрах. В качестве одного из примеров можно привести следующее: на выставке конгресса был представлен прибор Иммунокап, который дает возможность повысить выявляемость детей с аллергическими заболеваниями, открывает новые перспективы для научных исследований. Специалистами отделения клинической аллергологии и иммунологии МНИИ педиатрии и детской хирургии было представлено обоснование необходимости использования данного прибора не только для повышения качества обследования детей с аллергическими заболеваниями, но и для проведения научных исследований, что и послужило основанием для приобретения новой технологии. В настоящее время на конгрессе были представлены важные научные данные, полученные с помощью этого новейшего оборудования. На эту тему защищены две научные работы. Таких примеров можно привести множество по разным аспектам педиатрической деятельности.

В последние годы отмечаются положительные тенденции в повышении качества медицинской помощи детям, в снижении детской, особенно перинатальной, смертности. Можно думать, что наряду с эффективной работой Министерства здравоохра-

нения РФ, организаторов здравоохранения регионов и субъектов РФ и детских врачей важную роль в этом играет и Российский конгресс, посвященный внедрению инновационных технологий в практику педиатра и детского хирурга. Все сказанное обосновывает необходимость ежегодного проведения Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» как одного из наиболее значимых педиатрических форумов России, организованного Министерством здравоохранения РФ.

Мы предлагаем в 2014 г. шире использовать возможности Российского конгресса по доведению решений Министерства здравоохранения РФ до педиатрической общественности страны, ввести постоянную практику рабочих совещаний главных специалистов Минздрава России и провести в рамках конгресса научно-практическую конференцию «Организация детского здравоохранения и профилактическая педиатрия» с участием представителей Минздрава России.

*Директор ФГБУ «Московский НИИ педиатрии
и детской хирургии» Минздрава России
проф. А. Д. Царегородцев*

Итоги XVII форума «Национальные дни лабораторной медицины России-2013»

Завершились мероприятия XVII форума «Национальные дни лабораторной медицины России-2013», организованного Минздравом России, Научно-практическим обществом специалистов лабораторной медицины и Медицинским маркетинговым агентством «ММА-ЭКСПО» (1—3 октября 2013 г., Москва, СК «Олимпийский»).

В рамках Форума состоялись:

- научно-практическая конференция «Эффективная лабораторная медицина: методы и средства анализа, способы организации и стандарты практики» и симпозиум по актуальным вопросам лабораторной медицины в педиатрии;

- совещание членов профильной экспертной комиссии Минздрава России по клинической лабораторной диагностике;

- V съезд Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики;

- специализированная выставка «Интерлаб-диагностика-2013».

В мероприятиях форума приняли участие 3336 специалистов, работающих в сфере лабораторной медицины. В том числе зарегистрированы 2546 участников конференции, включая 2441 — из 73 регионов Российской Федерации (1382 — из Москвы, 193 — из Московской области, 866 — из других регионов РФ); 105 — из 18 стран ближнего и дальнего зарубежья. Участниками выставки были 790 человек, представлявших 119 профильных медицинских компаний — производителей и поставщиков оборудования, реагентов для лабораторного анализа и клиничко-лабораторных технологий.

Программа конференции состояла из 36 заседа-

ний, на которых было представлено 135 сообщений, подготовленных сотрудниками 111 научных, образовательных, лечебных и независимых организаций из 18 регионов России и 11 стран Европы, Азии и Америки. В материалах докладов были отражены все направления тематики конференции: новые методы и средства лабораторного анализа (от различных вариантов секвенирования до полногеномного анализа), автоматические системы для большинства видов исследований, новые возможности клинической лабораторной диагностики в онкологии, кардиологии, педиатрии, ревматологии, аллергологии, инфектологии, гемостазиологии, диабетологии. Обстоятельно обсуждены вопросы стандартизации лабораторных процессов и ряда аналитических технологий, централизации лабораторных исследований, внутрилабораторного контроля и внешней оценки качества лабораторных исследований, экономики лабораторной службы, ведения преаналитического этапа, логистики в клиничко-диагностических лабораториях.

С текстом итоговых документов, составом участников, презентациями докладов, каталогом участников выставки и фотоотчетом о Форуме можно ознакомиться на сайте «ММА-ЭКСПО» (<http://www.mma-expo.ru/lab/2013/about/>) и сайте НПО СЛМ (www.labmedicina.ru).

Организационным комитетом принято решение о проведении очередного XVIII Форума «Национальные дни лабораторной медицины России-2014», съезда Научно-практического общества специалистов лабораторной медицины и специализированной выставки «Интерлабдиагностика-2014» 1—3 октября 2014 г. в Москве на базе СК «Олимпийский».

Организационный комитет Форума

для местного применения by R.O.C.S.[®] **Герпенокс**[®] гель стоматологический



- Предупреждает развитие герпетических высыпаний
- Устраняет ощущение боли, жжение, зуд, отёк и воспаление
- Ускоряет заживление и предотвращает появление трещин и шрамов

ЭФФЕКТ ЗАМЕТЕН ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРИМЕНЕНИЯ!

ОРИГИНАЛЬНОЕ ЗАПАТЕНТОВАННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ И МИКРОТРАВМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ И КОЖИ ВОКРУГ НИХ (СТОМАТИТ, ГИНГИВИТ, ПАРОДОНТИТ, ГИНГИВОСТОМАТИТ, КАНДИДОЗ, АФТОЗ, ХЕЙЛИТ, «ПРОСТУДА НА ГУБАХ» И ДР.), В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА



СКОРАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Без рецепта!



- Самый быстрый индуктор интерферона*
- Обладает прямым противовирусным действием
- Разрешен детям с 4-х лет и взрослым
- Сохраняет высокую эффективность даже при частом применении
- Снижает риск развития осложнений при гриппе и ОРВИ в 9 раз**

Схема применения при гриппе/ОРВИ:

● Профилактика (экстренная и сезонная):

Прием 1 раз в сутки, в возрастной дозе, за 30 минут до еды, не разжевывая. Общий курс — от 5 до 10 приемов.

Дни приема:

1 2 4 6 8 11 14 17 20 23

● Лечение: Прием 1 раз в сутки, в возрастной дозе, за 30 минут до еды, не разжевывая.

Дни приема: 1 2 4 6 8

● Возрастные дозы на прием:

- Дети 4–6 лет: 1 таблетка на прием.
- Дети 7–11 лет: 2 таблетки на прием.
- Дети от 12 лет и взрослые: 4 таблетки на прием.

При тяжелом течении гриппа в первый день принимают 6 таблеток.

* Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до их лекарств). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

** Доказано клинически (Исаков В.А., Романцов М.Г. и соавт. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. РМЖ 11, 2011).

Уважаемые коллеги!

Не забудьте подписаться на наш журнал

«Российский вестник перинатологии и педиатрии»

Подписаться на журнал можно по каталогам «Роспечать»
и «Пресса России» в любом отделении связи РФ.

Подписная кампания на **первое полугодие** начинается 1 сентября предыдущего года.

На **второе полугодие** – 1 апреля текущего года,
а заканчивается в сроки, определяемые распространителем самостоятельно.

Подписка по безналичному расчету (для организаций) принимается в соответствии с процедурой, утвержденной Федеральной службой почтовой связи РФ.

Индекс подписки – 73066 (Роспечать); 43519 (Пресса России).

Подпись для частных лиц принимается по форме Ф.СП-11 в любом отделении связи РФ.

Индекс – 73065(Роспечать); 43516 – (Пресса России).

Форма **Ф.СП – 1** приведена ниже. Ее можно заполнить и вырезать.

Наше издание представлено в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

На платформе eLIBRARY.ru в платном доступе размещены полные электронные версии журналов за текущий год, а также архивные номера с различными формами подписки.

Ф. СП-1

Федеральная служба почтовой связи РФ
ПТС «Москвичам»

АБОНЕМЕНТ

на ежемесячно
журнал

(индекс издания)

"Российский вестник перинатологии и педиатрии"

(наименование издания)

Количество
комплектов

на 20__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

(фамилия, имя, отчество)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на ежемесячно
журнал

(индекс издания)

ПВ место интер

"Российский вестник перинатологии и педиатрии"

(наименование издания)

Стоимость	подписки	руб.	коп.	Количество комплект
	переподписки	руб.	коп.	

на 200__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

(фамилия, имя, отчество)