

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 63

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.М. к.м.н., г. Москва, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балыкова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белюсова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Виноградов А.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Дементьева Г.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Запруднов А.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Малявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия
Вялькова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гусев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
Игнатова М.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия
Макарова Т.П. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия
Переновская П.И. проф., Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., Минск, Белоруссия
Сушарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redaksiya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065
для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066
для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.
Тираж 5000 экз. Заказ № 213
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 63

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

3.2018

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Scopus and EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «ian Association of Pediatric Centers»

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

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

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

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФС77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow
125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers

Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 213

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Aleksander D. Tsaregorodtsev, MD, PhD, Prof., Advisor to the Rector, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Acting Director, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow.

Executive Secretary

Vladimir S. Sukhorukov, MD, PhD, Prof., Head, Research Laboratory of General Pathology, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Science Editor

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

Asmanov A.M., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia

Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Vinogradov A.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia

Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia

Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia

Vyalikova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

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

Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia

Ignatova M.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

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

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark

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

Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria

Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

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

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

Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ЮБИЛЕИ

К юбилею М.А. Школьниковой
Тридцать лет кафедре педиатрии с инфекционными
болезнями ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

ПЕРЕДОВАЯ

Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А.
Место детской гастроэнтерологии в современной пе-
диатрии

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С.
Формирование кишечной микробиоты ребенка и фак-
торы, влияющие на этот процесс

Прошлякова Т.Ю., Короткая Т.С., Кузнецова С.Ю.
Сравнительная характеристика рахитоподобных забо-
леваний

Харитонов Л.А., Папышева О.В., Катайш Г.А.,
Юдина Т.М., Богомаз Д.С.
Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с са-
харным диабетом

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Краева О.А., Башмакова Н.В., Цывьян П.Б.
Состояние здоровья недоношенных детей первого года
жизни, зачатых путем экстракорпорального оплодо-
творения

Насирова У.Ф., Тастанова Р.М., Пак А.А.,
Шарипова М.К.
Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности
у недоношенных новорожденных

Шахбазова Н.А.
Перинатальные исходы на фоне различных методов
профилактики гипертензивных расстройств при бере-
менности

Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н.,
Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Долбня С.В.,
Абрамска Л.М., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С.,
Будкевич Р.О., Будкевич Е.В., Деринова Е.А.
Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспечен-
ностью витамином D в раннем детском возрасте

Харитонов Л.А., Соболева Н.Г.
Роль инфекционного фактора при ювенильном ревма-
тоидном артрите у детей

Бокова Т.А.
Факторы риска формирования метаболического син-
дрома у детей с ожирением

Шашель В.А.
Эпидемиология заболеваний органов пищеварения
у детей и подростков Краснодарского края

Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В.,
Карев В.Е., Егорова Е.С., Железникова Г.Ф.,
Суровцева А.В., Мурина Е.А.
Инфекционные васкулиты в патогенезе демиелинизи-
рующих заболеваний ЦНС у детей

ANNIVERSARIES

5 To M.A. Shkolnikova jubilee
6 Thirty years' anniversary of the Department of Pediatrics
and Infectious Diseases of the Pirogov Russian National
Research Medical University

LEADING ARTICLE

9 Zaprudnov A.M., Grigoryev K.I., Kharitonova L.A.
The place of pediatric gastroenterology in modern pediatrics

LITERATURE REVIEWS

13 Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaikhieva G.S.
Formation of the intestinal microbiota of children and the
factors that influence this process

19 Proshlyakova T.Yu., Korotkaya T.S., Kuznetsova S.Yu.
Comparative characteristics of rickets-like diseases

26 Kharitonova L.A., Papyшева O.V., Kataysh G.A.,
Yudina T.M., Bogomaz D.S.
The state of health of children born to mothers with diabetes
mellitus

ORIGINAL ARTICLES

32 Kraeva O.A., Bashmakova N.V., Tsyvyan P.B.
The state of health of premature infants in the first year
of life conceived by in vitro fertilization

39 Nasirova U.F., Tastanova R.M., Pak A.A., Sharipova M.K.
Early diagnosis of carnitine insufficiency in premature in-
fants

45 Shakhbazova N.A.
Perinatal outcomes in cases with various methods of preven-
tion of hypertensive disorders during pregnancy

51 Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N.,
Verisokina N.E., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V.,
Abramskaya L.M., Bobryshev D.V., Anisimov G.S.,
Budkevich R.O., Budkevich E.V., Derinova E.A.
The parathyroid hormone level and its correlation with the
supply of vitamin D in early childhood

59 Kharitonova L.A., Soboleva N.G.
The role of the infectious factor in juvenile rheumatoid
arthritis in children

64 Bokova T.A.
Risk factors for metabolic syndrome in obese children

70 Shashel V.A.
Epidemiology of diseases of the digestive system in children
and adolescents of the Krasnodar Territory

76 Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Skripchenko N.V.,
Karev V.E., Yegorova E.S., Zheleznikova G.F.,
Surovtseva A.V., Murina E.A.
Infectious vasculitis in the pathogenesis of demyelinating
diseases of the central nervous system in children

ДИСКУССИЯ

Григорьев К.И., Поважная Е.Л.

Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков

ОБМЕН ОПЫТОМ

Борзакова С.Н., Рейзис А.Р.

Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом.

Харитонов Л.А., Исрафилова О.Е.

Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Балыкова Л.А., Леонтьева И.В., Урзяева Н.Н.,
Щекина Н.В., Петрушкина Ю.А., Ивянская Н.В.,
Соловьев В.М.

Миокардит с исходом в дилатационную кардиомиопатию, осложненную рефрактерной сердечной недостаточностью и потребовавшую трансплантации сердца

Мазанкова Л.Н., Харламова Ф.С., Османов И.М.,
Шпак Л.Н., Павлова Л.А., Самитова Э.Р.,
Анциупова М.А., Соловьева С.Д.

Бартонеллез (болезнь кошачьих царапин) у детей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Сафронова А.И., Пырьева Е.А.

Роль пробиотических продуктов в профилактике алиментарно-зависимой патологии у детей

Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В., Захарова И.Н.,
Заплатников А.Л., Мизерницкий Ю.Л., Малахов А.Б.,
Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г., Царькова С.А.,
Иванова Н.А., Фурман Е.Г.

Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества)

DISCUSSIN

84 Grigoryev K.I., Povazhnaya E.L.

The problem of increased meteosensitivity in children and adolescents

SHARING EXPERIENCE

91 Borzakova S.N., Reizis A.R.

Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis

98 Kharitonova L.A., Israfilova O.E.

Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children

CLINICAL CASES

105 Balykova L.A., Leontieva I.V., Urzyaeva N.N.,
Schekina N.V., Petrushkina Yu.A., Ivyanskaya N.V.,
Soloviev V.M.

Myocarditis with outcome in dilated cardiomyopathy complicated by refractory heart failure and requiring heart transplantation

112 Mazankova L.N., Kharlamova F.S., Osmanov I.M.,
Shpak L.N., Pavlova L.A., Samitova E.R., Antsupova M.A.,
Solovyova S.D.

Bartonellosis (cat-scratch disease) in children

ADVICE FOR THE PRACTITIONERS

118 Safronova A.I., Pyryeva E.A.

The role of probiotic products in the prevention of nutrition-dependent pathology in children

124 Geppe N.A., Kolosova N.G., Zaytseva O.V., Zakharova I.N.,
Zaplatnikov A.L., Yu.L. Mizernitsky, Malakhov A.B.,
Revyakina V.A., Kondyurina E.G., Tsarkova S.A.,
Ivanova N.A., Furman E.G.

Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. Place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the Council of experts of the Pediatric respiratory society)

К юбилею М.А. ШКОЛЬНИКОВОЙ

5 июня 2018 года отмечается юбилей профессора М.А. Школьниковой. Мария Александровна родилась в Москве. Окончила педиатрический факультет и прошла обучение в клинической ординатуре по педиатрии 2 Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова. Обучалась в аспирантуре Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России. В 1987 г. защитила кандидатскую диссертацию «Характеристика клинко-патогенетических вариантов хронической непароксизмальной тахикардии у детей и подходы к рациональной терапии», в 1993 г. — докторскую диссертацию «Прогнозирование риска развития жизнеугрожаемых состояний и внезапной смерти при нарушениях сердечного ритма у детей, принципы профилактики». С 1987 г. работает в Институте, пройдя путь от научного сотрудника, руководителя федерального детского центра нарушений ритма, директора Института, а затем и научного руководителя Института (с 2015 г. Институт переименован в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

Профессор М.А. Школьникова — один из основателей современной Российской школы детских кардиологов, ведущий детский кардиолог России, известный ученый и организатор медицинской науки. В настоящее время — главный детский специалист-кардиолог Минздрава России и Департамента здравоохранения Москвы. М.А. Школьникова — инициатор исследований нарушений сердечного ритма у детей в России, включая жизнеугрожающие формы. Под ее руководством разработаны основы комплексной специализированной помощи детям с нарушениями ритма, доказана роль нарушений нейровегетативной регуляции ритма сердца в формировании хронических идиопатических аритмий у детей; разработаны эффективные алгоритмы диагностики и методы медикаментозной терапии, показания к хирургическому лечению детей с аритмиями, а также система мониторинга детей с хроническими нарушениями ритма. Исследованы кардиогенные механизмы внезапной смерти детей грудного возраста, разработана стратификация риска внезапной сердечной смерти у детей.

В организованном М.А. Школьниковой в 1996 г. первом в России и в мире федеральном детском научно-практическом центре нарушений ритма (далее — Центр) консультативно-диагностическую и лечебную помощь получили более 48 тыс. детей, из них 6 000. детей проведено хирургическое лечение, 675 пациентам имплантированы антиаритмические устройства. Ведутся обширные научные исследования по изучению патофизиологических механизмов, особенностей клинического течения и разработке методов лечения аритмий у детей. С момента организации Центра медицинская помощь детям с наруше-



ниями ритма стала оказываться только в России и на самом высоком уровне.

М.А. Школьникова — инициатор создания и президент Ассоциации детских кардиологов России, объединившей на сегодня более 2200 специалистов из 79 территорий РФ, организатор более 30 всероссийских конгрессов. Более 10 лет она была ответственным секретарем журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», ныне — член редколлегии журнала. Мария Александровна входит в состав редколлегии авторитетных научных журналов педиатрического, кардиологического и терапевтического профилей. Она — национальный представитель России в Европейской ассоциации детских кардиологов, член правления Российского общества аритмологов, Европейского общества аритмологов и Европейской кардиологической ассоциации, член президиума Союза педиатров России, Совета НМП, Общественно-делового совета по направлению стратегического развития «Здравоохранение» при Правительстве РФ. Мария Александровна — автор более 300 научных публикаций, 14 монографий и 40 глав в монографиях. Под ее руководством защищены 17 кандидатских и 3 докторские диссертации. Среди учеников М.А. Школьниковой известные талантливые врачи, возглавляющие и развивающие детскую кардиологию в России и за ее пределами.

Сотрудники НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, многочисленные ученики, друзья и соратники, а также редколлегия нашего журнала сердечно поздравляют Марию Александровну с юбилеем! Желают успехов в многогранной творческой деятельности, крепкого здоровья и процветания.

Тридцать лет кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей Факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В 1987 г. факультет усовершенствования врачей 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, существовавший до этого 10 лет и предназначавшийся только для врачей системы 4-го Главного управления при Министерстве здравоохранения РСФСР, был реорганизован и стал расширяться. Все кафедры стали принимать врачей без ограничений по месту их работы. Среди других была открыта кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей, которая 6 июня 2018 г. отметит свое 30-летие.

Кафедра была организована согласно приказам Минздрава РФ и РНИМУ на базе Измайловской детской клинической больницы. Особенности кафедры является то, что, наряду с педиатрическими вопросами, слушателям в равной мере освещаются инфекционные болезни у детей, что исключает необходимость прохождения дополнительного цикла усовершенствования по детским инфекциям. Несмотря на огромную востребованность, такой подход на территории нашей страны до сих пор не нашел широкого внедрения. Естественно, это потребовало огромных усилий от коллектива кафедры по созданию уникальных учебных программ и постоянного усовершенствования учебного процесса.

В течение 25 лет (1987–2013) кафедрой заведовал профессор Анатолий Михайлович Запруднов — один из основоположников детской гастроэнтерологии в нашей стране, автор концепции хронического гастродуоденита у детей. А.М. Запруднов является непосредственным разработчиком стандартов лечения детей с тяжелыми формами заболеваний кишечника, медикаментозных методов коррекции гемостаза и лечения желудочно-кишечных кровотечений. Он — инициатор открытия первого в России детского гастроэнтерологического отделения на базе Измайловской детской клинической больницы и специализированного детского гастроэнтерологического центра. Выходец с кафедры пропедевтики детских болезней 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, Анатолий Михайлович всегда во главу угла подготовки врача-педиатра ставит вопросы профилактики и ранней диагностики заболеваний у детей. Все 25 лет А.М. Запруднов был председателем учебно-методической комиссии факультета и как методист-профессионал концентрировал внимание преподавателей высшей школы на решении концептуальных клиничко-педагогических задач. Много лет он был главным детским гастроэнтерологом и в течение 5 лет главным педиатром Комитета здравоохранения Москвы.

Возможность выполнения обширной программы обеспечивается тщательным подбором кадров. На кафедре сложилось удачное сочетание педиатров широкого профиля, какими являются, в част-

ности, д.м.н., проф. А.М. Запруднов, д.м.н., проф. К.И. Григорьев, д.м.н., проф. Л.А. Харитонов, к.м.н., доцент Л.В. Богомаз, к.м.н. Т.В. Кучеря, а с другой стороны — специалисты по инфекционным заболеваниям: к.м.н., доцент С.Н. Борзакова, к.м.н. А.А. Плоскирева, к.м.н. О.Н. Солодовникова. Ранее на кафедре работали такие известные инфекционисты, как проф. М.О. Гаспарян, проф. Л.Н. Мазанкова, доцент В.П. Бойцов, доцент Т.А. Румянцева, а также педиатры — доцент С.И. Сальникова, к.м.н. О.Д. Копылева, к.м.н. Л.И. Воеводина, к.м.н. О.Н. Царькова, к.м.н. Т.М. Юдина. В качестве совместителей на кафедре длительное время работали профессор А.А. Яковлева, С.С. Постников, В.В. Смирнов, к.м.н. М.Я. Рабинович, доцент Л.Н. Ильяш, д.м.н. Т.А. Руженцова и др.

Сотрудниками кафедры защищены докторские диссертации по 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 («Клиничко-патогенетическое значение изменений кишечника при острых кишечных инфекциях у детей», 1994). Приоритетным направлением в педиатрии является выполненная впервые в стране педиатрическая докторская диссертация Л.А. Харитоновой («Желчнокаменная болезнь у детей — особенности патогенеза, клиники, диагностики, лечения», 1998).

За эти годы коллективом кафедры опубликованы более 800 работ, из них 40 книг и монографий, включая «Справочник по детской гастроэнтерологии» (1995), «Педиатрия: справочник практического врача» (2008, 2014), «Педиатрия. Руководство по диагностике и лечению» (2015), «Педиатрия. Руководство по амбулаторной практике» (2017); 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), «Метеобарокоррекция экологозависимых состояний и заболеваний людей» (2007), «Билиарная патология у детей» (2008), «Болезни кишечника у детей» (2009), «Метеопрофилактика в педиатрии» (2010), «Адаптация и стресс в детском возрасте» (2014), «Рациональная фармакотерапия желчнокаменной болезни у детей» (2015) и др.

Большое внимание сотрудники кафедры уделяли методической работе, в частности написанию учебников по педиатрии для учащихся различных уровней. В издательстве «Медицина», а позднее в издательстве

«ГЭОТАР-Медиа» вышли 2 издания учебника «Детские болезни» для медицинских училищ, 4 издания (последнее в 2017 г.) учебника для медицинских училищ и колледжей «Педиатрия с детскими инфекциями», 2 издания учебника «Детские болезни» в 2 томах для студентов педиатрических факультетов (последнее в 2013 г.); 4 издания учебника «Общий уход за детьми» для студентов медицинских вузов; «Общий уход за детьми. Руководство к практическим занятиям и сестринской практике» (2015). С участием сотрудников кафедры выпущено учебное пособие «Детские инфекции» в 4 томах (Екатеринбург, 1992–1994). Подготовлен 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.

Учебники «Детские болезни» в 2 томах и «Общий уход за детьми» для педиатрических факультетов медицинских высших учебных заведений были признаны лучшими учебниками на конкурсах учебных изданий РНИМУ им. Н.И. Пирогова соответственно за 2013 и 2016 гг. Преподаватели кафедры четырежды становилась лауреатами РГМУ/РНИМУ за лучшую научно-исследовательскую работу. Под руководством заведующего и профессоров кафедры защищено 28 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

Подготовленные на кафедре профессиональные кадры в настоящее время являются сотрудниками других подразделений. Так, Л.Н. Мазанкова с 2002 г. заведует кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО, 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. Докторанты кафедры заведуют ведущими кафедрами в различных регионах России: И.Ю. Мельникова — кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург), Ю.В. Черненко — кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», В.А. Шашель — кафедрой педиатрии №1 Кубанского государственного медицинского университета, Н.Г. Соболева — кафедрой детских болезней с курсом иммунологии и аллергологии НЧОУ ВО «Кубанский медицинский институт», Т.Ю. Гроздова — директор Территориального фонда обязательного медицинского страхования г. Севастополя.

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 Минздрава Кабардино-Балкарской республики, А.М. Егоренков — главный врач Детской городской поликлиники № 145 г. Москвы (до 2016 г.), А.И. Брагин — главный врач Детской городской поликлиники №122 г. Москвы, Ю.П. Съемщикова — ассистент кафедры педиатрии №1 Иркутского государственного медицинского университета и др.

В 2013 г. по конкурсу на должность заведующей кафедры избрана профессор Л.А. Харитонов — высококвалифицированный клиницист, педагог-наставник, научный исследователь. Выпускница педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского института, она работает на кафедре с 1989 г., сначала в качестве ассистента, доцента, после защиты докторской диссертации — профессором кафедры. За последние 5 лет на кафедре проведена большая работа по укреплению клинической базы. Л.А. Харитоновой разработана новая концепция лечения желчнокаменной болезни и холестероза у детей и подростков. Эти заболевания стали чаще диагностироваться и лечиться, в том числе без хирургического вмешательства. Л.А. Харитонova подготовила 3 докторов и 9 кандидатов медицинских наук. На протяжении 25 лет Любовь Алексеевна — секретарь, последние 5 лет — председатель Методической комиссии ФДПО Университета, член ученого совета по защите докторских диссертаций РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член редколлегии журналов «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Вопросы детской диетологии». Область ее научных интересов весьма разнообразна — педиатрия, гастроэнтерология, кардиология, детские инфекции, функциональная диагностика. Награждена Почетной грамотой Минздрава России за заслуги в здравоохранении и многолетний труд (2017), Почетной грамотой РНИМУ им. Н.И. Пирогова (2016), дипломом «Лучший педагог 2013 года».

Профессор А.М. Запруднов продолжает работу на кафедре в качестве профессора и наставника. Он член редколлегии журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Вопросы детской диетологии», «Вопросы современной педиатрии», «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», президиума Московского общества детских врачей, почетный член Союза педиатров России. За выдающиеся достижения в области педиатрии Анатолий Михайлович отмечен дипломом им. А.А. Колтыпина (2012), почетной грамотой Минздрава России за заслуги в здравоохранении

и многолетний труд (2016). Награжден серебряной медалью РАЕН за развитие медицины и здравоохранения (2011), премией им. А.А.Киселя в области педиатрии за большой вклад в развитие отечественной педиатрии от Российской ассоциации педиатрических центров (2011).

Профессор К.И. Григорьев с 2003 г. и по настоящее время — главный редактор журнал «Медицинская сестра», член редколлегии журналов «Врач», «Трудный пациент». Награжден национальной премией «ЭкоМир-2006», знаком отличия «Золотой фонд прессы» (2007–2009), медалями ВДНХ, дипломом «Лучший педагог 2014 года» и другими наградами. Действительный член Академии медико-технических наук (2000), действительный член Географического общества СССР/РФ.

Сотрудники кафедры активно работали над выполнением национальных проектов «Здоровье», «Формирование здорового образа жизни», в 2016–2017 гг. выполняли госзаказ «на подготовку врачей общей практики». Результаты научных исследований сотрудников на постоянной основе представляются на международных, всероссийских съездах и конференциях. Сотрудники кафедры сочетают лечебную и научно-исследовательскую работу с активной общественной деятельностью, в частности приветствуется популяризация научных знаний для населения. Помимо выпуска книг для родителей («Будь здоров, малыш!», 2003; «Родителям о питании здорового и больного ребенка», 2004 и др.), сотрудники являются постоянными авторами и научными консультантами научно-популярных детских журналов «Счастливые родители», «Мама и малыш» и др.

За 30 лет работы на кафедре прошли обучение более 7 000 врачей, было организовано более 280 учебных циклов. Повышение квалификации проходят врачи-педиатры поликлинического звена, неотложной помощи, школьные врачи, работающие в специализированных отделениях больниц. Практикуются как очные, так и очно-заочные, дистанционные учебные циклы с помощью вебинаров. В Минздраве РФ и РГМУ/РНИМУ утверждены более 30 учебных программ, которые постоянно обновляются. 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.

Обширна география выездных циклов: Сочи, Владимир, Тольятти, Улан-Удэ, Уфа, Ижевск, Калуга, Краснодар, Липецк, Смоленск, Тамбов, Тула, Новосибирск, Одинцово, Балашиха, Барнаул, Анапа,

Севастополь и т.д. Причем во многих перечисленных городах учебные циклы проводились неоднократно. Сотрудники кафедры находятся в постоянном рабочем контакте с руководителями здравоохранения регионов, что позволяет расширять аудиторию слушателей, внедрять новые технологии на различных клинических базах слушателей ФДПО.

Научная работа ведется по актуальным проблемам диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения у детей, вопросам рациональной фармакотерапии, восстановительного лечения и профилактики. В 90-е годы прошлого века сотрудники кафедры с периодичностью раз в 2 года выпускали сборники научных трудов: «Современные достижения детской гастроэнтерологии» и др. В настоящее время ежегодно публикуется до 15–20 работ в центральной научной печати, сотрудники кафедры принимают участие в написании различных руководств и справочников, разработано большое количество оригинальных методик по диагностике, лечению и профилактике органических и функциональных заболеваний, прежде всего органов пищеварения у детей. Сотрудники кафедры — лауреаты премии мэрии Москвы в области здравоохранения и медицины за цикл работ «Желудочно-кишечные кровотечения у детей» (1994).

Вначале лечебной базой кафедры являлась Измайловская городская детская больница (Детская городская больница № 3), с 1997 по 2012 г. — Детская городская больница № 21 СВАО, с 2013 г. — вновь Измайловская детская больница, после ее упразднения с 2014 г. — Морозовская детская клиническая больница. В большой степени стабилизации учебного процесса способствовал переход кафедры в 2015 г. на новую клиническую базу, каковой стала Тушинская городская детская клиническая больница им. З.А. Башляевой и включение коллектива кафедры в состав Университетской клиники педиатрии ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ в марте 2016 г. Важной составной частью является работа и на других лечебных базах — 52-й Детской городской поликлиники, 2-й Клинической инфекционной больницы, 2-й Краснотуркменской городской больницы (детское инфекционное отделение), НИКИ педиатрии. Непрерывное профессиональное образование, осуществляющееся на кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, является важным фактором поддержания высокого уровня профессиональной компетенции работников системы здравоохранения.

В настоящем выпуске журнала представлен ряд работ как сотрудников кафедры, так и учеников, продолжающих и развивающих научные направления кафедры в различных регионах России.

Место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии

А.М. Запруднов, К.И. Григорьев, Л.А. Харитоновна

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

The place of pediatric gastroenterology in modern pediatrics

A.M. Zaprudnov, K.I. Grigoryev, L.A. Kharitonova

Pirogov Russian National Research Medical University

Показаны роль и место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии, подчеркиваются пути ее становления и развития: интенсивный и экстенсивный. Установлены особенности болезней органов пищеварения в детском возрасте, отмечается значение методов медицинской интроскопии, взаимосвязь с такими фундаментальными дисциплинами, как нутрициология, клиническая фармакология и фармакотерапия. Рассмотрена научно-практическая связь с другими медицинскими дисциплинами — пульмонологией, кардиологией, нефрологией и др.

Ключевые слова: дети, гастроэнтерология, нутрициология, фармакология, исходы болезней, интроскопия.

Для цитирования: Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитоновна Л.А. Место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 9–12. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–9–12

The article shows the role and place of pediatric gastroenterology in modern pediatrics, emphasizes the ways of its formation and development: intensive and extensive. Specific features of diseases of the digestive system in children were determined, the importance of medical introscopic methods, the relationship with such fundamental subjects as science of nutrition, clinical pharmacology and pharmacotherapy are noted. The scientific and practical connection with other medical subjects, such as pulmonology, cardiology, nephrology, etc. is considered.

Key words: children, gastroenterology, science of nutrition, pharmacology, disease outcomes, introscopy.

For citation: Zaprudnov A.M., Grigoryev K.I., Kharitonova L.A. The place of pediatric gastroenterology in modern pediatrics. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(3): 9–12 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–9–12

Детская гастроэнтерология обособилась позднее по сравнению с другими специальностями в педиатрии: детской пульмонологией, детской кардиологией, нефрологией, неонатологией и др. Формирование и развитие детской гастроэнтерологии приходится на 70-е годы прошлого столетия и связаны с внедрением в педиатрическую практику эндоскопии (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) и методов лучевой диагностики (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультрасонография, динамическая гепатобилисцинтиграфия и др.). Все эти методы медицинской интроскопии, в основе которых лежат идеи Н.И. Пирогова о трехмерном изображении внутренних органов человека, существенным образом повысили качество диагностики болезней органов пищеварения у детей, начиная с раннего возраста (до 3 лет).

Наряду с внедрением новых лабораторных и функциональных методов исследования, были

уточнены звенья патогенеза многих болезней органов пищеварения, что в свою очередь позволило осуществлять адекватную терапию, включая рациональную фармакотерапию. При некоторых заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки (гастрит, язвенная болезнь), благодаря изучению инфекции *Helicobacter pylori*, удалось определить причину развития патологического процесса в слизистой оболочке.

Особое значение имела эзофагогастродуоденоскопия, явившаяся мощным толчком к совершенствованию диагностики болезней пищевода и гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта у детей. Планомерное использование этого метода стало осуществляться в специализированном гастроэнтерологическом отделении, впервые открытом в нашей стране, с начала 70-х годов XX века в 3-й Детской городской больнице г. Москвы. Позднее стала применяться колоноскопия. Примечательно, что в настоящее время эндоскопические методы широко используются детскими хирургами для оперативных вмешательств. Таким образом, с учетом новых методов диагностики были определены принципиальные позиции в детской гастроэнтерологии:

- улучшилась ранняя диагностика болезней пищеварения у детей с жалобами на абдоминальный болевой синдром и проявления желудочной диспепсии (рвота, тошнота, изжога, отрыжка и др.);

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Запруднов Анатолий Михайлович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID ID: 0000-0003-2298-7427

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

- уточнены многие звенья патогенеза, установлена этиология некоторых болезней желудочно-кишечного тракта;
- намечены новые пути лечения и профилактики болезней органов пищеварения;
- в рамках оптимизации здравоохранения пересмотрена и предложена новая структура организации помощи детям и подросткам с болезнями органов пищеварения.

У истоков становления и развития детской гастроэнтерологии стояли известные педиатры — проф. А.В. Мазурин (затем член-корр. РАМН), проф. Н.Г. Зернов (Москва), проф. Б.Г. Апостолов (Ленинград). Отдавая должное, следует подчеркнуть их деятельность как пионеров нового направления в педиатрии. Вместе с учениками они обосновали необходимость развития детской гастроэнтерологии в нашей стране.

Обладая большим педагогическим и методическим опытом, эти корифеи педиатрии сумели определить особенности изучения болезней органов пищеварения у детей, способствовали широкому внедрению в практику здравоохранения результатов научных исследований. Жизнь подтвердила многие концепции и парадигмы, касающиеся гастроэнтерологии, которые ранее не рассматривались в педиатрии.

За почти полувековой период развития детская гастроэнтерология прочно утвердилась в современной педиатрии. Научно-практические исследования осуществлялись в различных регионах страны. Следует отметить характер всех исследований — интенсивную и экстенсивную направленность. В первом случае это совершенствование методов диагностики и лечения, профилактика болезней органов пищеварения с широким кооперированием по таким специальностям, как иммунология, генетика, морфология, фармакология и др. В другом случае — внедрение в практику здравоохранения фундаментальных научно-технических достижений. Это связь с математикой, физикой, химией, биологией. Именно совокупность научно-практических направлений и многих факторов придают особую перспективу изучению болезней органов пищеварения у детей.

Нельзя обойти стороной тот факт, что многие достижения «взрослой» гастроэнтерологии невозможно автоматически перенести в педиатрию. Для того существуют веские причины как объективного, так и субъективного характера. Одна из них — анатомо-физиологические особенности ребенка, темпы его роста и развития. Поэтому новые технологии в диагностике и лечении в педиатрии имеют свою особенность и направленность [1, 2].

Становление детской гастроэнтерологии происходило не на пустом месте. Педиатры всегда уделяли внимание абдоминальному болевому синдрому, одной из причин которого считались болезни гепатобилиарной системы. Эта актуальная педиатриче-

ская проблема весьма подробно была представлена в статьях, монографиях, руководствах, опубликованных М.С. Масловым, А.Ф. Смышляевой, Н.И. Нисевич, В.Г. Акопян, Л.А. Савельевой, А.В. Чистовой и др. Другая немаловажная проблема — синдром мальабсорбции, в изучении которого велика роль В.А. Таболина, Ю.Е. Вельтищева, Е.Г. Лившиц, Т.А. Медне, Ю.А. Изачик и др.

Нисколько не умаляя значение и роль этих болезней и синдромов в детском возрасте, следует указать на их парциальность. У детей, как и у взрослых, имеет место сочетанное (синтропия) поражение органов пищеварения. Например, при болезнях пищевода может быть морфофункциональное изменение толстой кишки и наоборот. Язвенная болезнь нередко сопровождается нарушением деятельности поджелудочной железы [3, 4].

Такого рода синтропия обуславливает немалые трудности в:

- определении первичности и вторичности болезни;
- выборе адекватного лечения, включая рациональную фармакотерапию;
- прогнозировании исходов болезней органов пищеварения;
- сохранении качества жизни детей и их родителей.

Многолетние и многочисленные исследования, проводившиеся в различных регионах РФ, свидетельствуют об особенностях клинических проявлений, течения болезней органов пищеварения у детей, отличающихся от таковых у взрослых. Это касается также подходов к лечебно-профилактическим мероприятиям. Совершенно очевидно, что перенос многих положений, выводов, протоколов (схем) лечения, наработанных взрослыми гастроэнтерологами, в детскую гастроэнтерологию нецелесообразен и даже неосуществим. Свой негативный отпечаток накладывает экологическое неблагополучие, употребление недоброкачественной воды, количественно-качественное нарушение питания.

Установлено, что манифестация и полномасштабное «развертывание» болезней органов пищеварения у детей происходит:

- на фоне аллергических заболеваний либо различных диатезов;
- нередко при отягощенной наследственности;
- при других соматических заболеваниях;
- в критические периоды детства.

Вызывает озабоченность перегрузка детей аудиовизуальной информацией, снижение моторной активности, что приводит к гипокинетическому синдрому, в том числе нарушению деятельности органов пищеварения — «Кишечник любит движение». Тревогу вызывает приобщенность к табакокурению, употреблению алкоголя и алкогольсодержащих напитков не только подростков, но даже и детей младших возрастов. Нельзя игнорировать факт наркомании, иногда берущей начало в детском возрасте [5].

По мере развития детской гастроэнтерологии решались вопросы классификации болезней органов пищеварения, разрабатывались методы медикаментозного и немедикаментозного лечения, нутритивной поддержки и т.п. Одновременно возникали новые аспекты, требующие своего изучения. Одним из недостаточно изученных аспектов являются *исходы* болезней органов пищеварения. В их числе:

- осложнения (наиболее опасное для жизни — пищеводно-желудочно-кишечное кровотечение);
- ранняя инвалидизация детей;
- снижение качества жизни больных, а также их родителей;
- уменьшение спектра профориентации.

Все это в целом имеет огромное медико-социальное значение. На лечение некоторых болезней и профилактику (третичную) требуются немалые в финансовом отношении затраты, что отражается на экономическом состоянии семьи. Подрастающее поколение не может полностью включаться в современный социум. Следовательно, гражданские позиции такого больного нарушаются. Современное общество прямо или косвенно недополучает ожидаемый вклад от конкретного индивидуума.

Детская гастроэнтерология как новая специальность и направление в педиатрии развивалась не изолированно, а в ассоциации с такими фундаментальными дисциплинами, как нутрициология, клиническая фармакология и фармакотерапия [6, 7]. Последние своими корнями уходят вглубь веков и даже тысячелетий. Указанные медицинские специальности находятся в самой тесной взаимосвязи и взаимозависимости. Количественно-качественные нарушения питания являются одним из значительных факторов развития болезней органов пищеварения. Отталкиваясь от первых теорий питания и ассимиляции пищи, нутрициология в настоящее время добилась больших успехов. Об этом свидетельствует разработка и внедрение в педиатрию и в медицину в целом различных видов питания:

- физиологическое,
- сбалансированное,
- адекватное,
- форсированное,
- профилактическое,
- оптимальное,
- лечебное,
- функциональное.

Эти виды питания, рассматриваемые на курсе пропедевтики детских болезней, дают возможность считать нутрициологию одним из базисов здоровья ребенка и активно использовать ее достижения в качестве лечебно-профилактических средств при гастроэнтерологических заболеваниях. Внимание привлекают нутригенетика и нутригеномика, являющиеся новыми направлениями в нутрициологии, что открывает возможность совершенствования лечения и профилак-

ки (первичной) многих заболеваний детей и взрослых, включая наследственно обусловленные болезни органов пищеварения [8].

Именно с позиций фармакогенетики велики надежды в области клинической фармакологии и фармакотерапии. Появление новых поколений лекарственных средств, обладающих принципиально иными фармакологическими свойствами, открывает перспективу таргетной терапии. Индивидуализированное питание и лечение будут приоритетными, заменив существующие лекарственные средства и схемы терапии.

Один из аспектов детской гастроэнтерологии, очень важный в практической деятельности врача, связан с изучением лекарственно-пищевых (либо наоборот) взаимодействий. Хорошо известно, что от неправильного приема препаратов возникают нежелательные побочные реакции, развитие которых может быть предупреждено с учетом как фармакологического действия лекарственных средств, так и характера (состава) пищевых продуктов. Лекарственные средства способны нарушать деятельность пищеварительной системы, в то же время сами препараты снижают либо утрачивают свою активность вследствие приема определенных продуктов питания. Лекарственно-пищевые взаимодействия требуют постоянного изучения в связи с появлением новых генераций медикаментозных средств, а также употреблением пищевых продуктов и воды, особенно в экологически неблагоприятных регионах.

Выбор лекарственных средств при лечении болезней органов пищеварения представляет одну из актуальных проблем педиатрии и всей современной медицины. Из-за большого количества препаратов, существующих в настоящее время схем (протоколов) лечения врач нередко испытывает трудности в назначении медикаментозных средств. При этом не учитываются либо игнорируются принципы фармакоэкономического моделирования, в основе которого лежат три составляющие: 1) эффективность, 2) безопасность, 3) стоимость. К тому же необходимо считаться с наличием на фармацевтическом рынке дженериков, по фармакологическому действию нередко отличающихся от оригинальных препаратов.

Уже на ранних этапах становления детской гастроэнтерологии научно-практический интерес был проявлен со стороны врачей, работающих в других областях педиатрии — кардиологии, пульмонологии, нефрологии, неонатологии и др. Речь идет о длительном применении лекарственных средств, о необходимости принимать во внимание системный характер поражения, общность крово- и лимфообращения, единство нервно-гуморальной регуляции при главенствующей роли ЦНС. Особо значимо взаимодействие с детскими хирургами. Оперативные вмешательства приходится осуществлять при тяжелом течении болезни Крона, язвенном колите, пищеводе Баррета,

циррозе печени и др. В дальнейшем такие больные должны наблюдаться врачами-педиатрами, специалистами по гастроэнтерологии. Следовательно, подготовка кадров является одной из проблем детской гастроэнтерологии, решению которой способствуют многочисленные доклады о научно-практических достижениях этой клинической дисциплины на сим-

позиумах, конгрессах и других педиатрических форумах, а также публикации на страницах крупных журналов, монографий, учебников.

Детская гастроэнтерология успешно развивается, решая актуальные медико-социальные аспекты современной педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бельмер С.В. Гастроэнтерология детская и взрослая: точка зрения педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 56 (4): 6–9. [Belmer S.V. Pediatric and adult gastroenterology: a pediatrician's point of view. Ros Vestn Perinatol I Pediatr 2011; 56 (4): 6–9. (in Russ)]
2. Запруднов А.М. Современные клиничко-диагностические аспекты детской гастроэнтерологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57 (3): 4–13. [Zaprunov A.M. Modern clinical and diagnostic aspects of pediatric gastroenterology. Ros Vestn Perinatol I Pediatr 2012; 57 (3): 4–13. (in Russ)]
3. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Комментарии к отчету ESPGHAN и NASPGHAN по оценке экзокринной функции поджелудочной железы и панкреатита у детей. Consilium Medicum. Педиатрия (прил) 2016; 3: 13–17. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Comments to ESPGHAN and NASPGHAN assessment reports of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. modern aspects of etiology, pathogenesis diagnosis. Consilium Medicum. Pediatriya (Suppl.) 2016; 3: 13–17. (in Russ)]
4. Цветкова Л.Н., Полунина Н.В., Горячева О.А., Тернавский А.П., Гуреев А.Н., Нечаева Л.В., Цветков П.М. О качестве медицинской помощи детям, страдающим язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 55 (1): 55–58. [Tsvetkova L.N., Polunina N.V., Goryacheva O.A. et al. The quality of medical care to children with duodenal peptic ulcer. Ros Vestn Perinatol I Pediatr 2010; 55 (1): 55–58. (in Russ)]
5. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Богомаз Л.В. Современные аспекты профилактики заболеваний органов пищеварения у детей. Эксперимент и клин гастроэнтерол 2013; 1: 3–14. [Zaprunov A.M., Grigoriev K.I., L. Kharitonova L.A., Bogomaz L.V. Recent developments in the prevention of diseases of the digestive system in children. Experimental and Klin Gastroenterol 2013; 1: 3–14. (in Russ)]
6. Каганов Б.С., Павловская Е.В., Строчкова Т.В. Лечебное питание при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Вопр детск диетол 2011; 9 (4): 51–60. [Kaganov B.S., Pavlovskaya E.V., Strokova T.V. Clinical nutrition in diseases of the gastrointestinal tract in children. Voпр detstk dietol 2011; 9 (4): 51–60. (in Russ)]
7. Корниенко Е.А., Козырева Л.С., Нетребенко О.К. Микробный метаболизм и кишечное воспаление у детей первого полугодия жизни в зависимости от вида вскармливания. Педиатрия 2016; 95 (6): 19–26. [Kornienko E.A., Kozyreva L.S., Netrebenko O.K. Microbial metabolism and intestinal inflammation in children aged up to 6 months depending on feeding type. Pediatriya 2016; 95 (6): 19–26. (in Russ)]
8. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в постгеномный период. Вопр детск диетол 2012; 10 (1): 44–52. [Novikov P.V. Nutrigenetics and nutrigenomics – new trends in nutrition in the post-genomic period. Voпр detstk dietol 2012; 10 (1): 44–52. (in Russ)]

Поступила 04.03.18

Received on 2018.03.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс

И.В. Николаева¹, А.Д. Царегородцев², Г.С. Шайхиева¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process

I.V. Nikolaeva¹, A.D. Tsaregorodtsev², G.S. Shaikhieva¹¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan;²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Цель: представить современные данные о процессе формировании кишечной микробиоты ребенка на ранних этапах его развития и факторах, влияющих на этот процесс.

Кишечная микробиота играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма человека. Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о том, что процесс формирования кишечной микробиоты начинается внутриутробно и ребенок получает микрофлору матери в течение всей беременности, родов и грудного вскармливания. Наиболее интенсивно процесс микробной колонизации ребенка микроорганизмами матери и окружающей среды происходит в родах и постнатальном периоде. Внутриутробный и неонатальный периоды представляют собой критические этапы формирования микробиома ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни. Состав формирующейся микробиоты зависит от гестационного возраста ребенка, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий и др. Более глубокое понимание процессов формирования кишечной микрофлоры позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микрoэкологических нарушений у ребенка.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота, внутриутробный период, неонатальный период, кесарево сечение, грудное вскармливание.

Для цитирования: Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 13–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18

Objective: presenting the latest finding about the process of the formation of the intestinal microbiota of children in the early stages of development and the factors that influence this process.

Intestinal microbiota plays a key role in the physiology and maintenance of the homeostasis of the human body. The results of molecular genetic studies show that the formation of the intestinal microbiota begins in utero, and the child receives mother's microflora throughout pregnancy, childbirth and breastfeeding. The microbial colonization of a child by mother's and environmental microorganisms is the most intensive in childbirth and the postnatal period. Both intrauterine and neonatal periods are critical stages in the formation of the child's microbioma, which significantly determine the state of their health throughout further life. The composition of the microbiota being formed depends on the gestational age of the child, the mode of delivery, the type of feeding, antibacterial therapy, the sanitary and hygienic environmental conditions, geographical conditions, etc. A deeper understanding of the processes of intestinal microflora formation will allow developing effective methods for the prevention and correction of microecological disorders in the child.

Key words: children, intestinal microbiota, fetal period, neonatal period, caesarian section, breastfeeding.

For citation: Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaikhieva G.S. Formation of the intestinal microbiota if children and the factors that influence this process. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 13–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18

Микробиота человека представляет собой эволюционно сложившуюся экологическую систему разнообразных микроорганизмов, населяющих открытые полости организма и поддерживающих биохимическое, метаболическое, иммунологическое рав-

новесие, необходимое для сохранения здоровья [1]. Наиболее многочисленная микробная популяция обитает в желудочно-кишечном тракте, в большей степени — в толстой кишке, которая содержит примерно 10^{14} бактериальных клеток, что в десятки раз превышает общее количество клеток организма [2]. По оценкам ученых, в данной экологической нише обитает от 400 до 1500 видов микробов, а общий геном бактерий желудочно-кишечного тракта насчитывает около 3 млн генов, что в 150 раз превышает размер генома человека [3]. Микробиота каждого человека имеет свой уникальный состав и развивается на протяжении всей жизни [4]. Результаты метагеномных исследований показали, что большинство кишечных микробов являются представителями видов *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium* и *Colinsella*),

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6646-302X

Шайхиева Гульнара Сиреневна — аспирант кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4389-4775

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф., советник ректора Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова ORCID:0000-0002-8599-5160

117997 Москва, ул. Островитянова, д.1.

Bacteroidetes (роды *Bacteroides* и *Prevotella*), *Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.) [5].

Кишечная микрофлора имеет важнейшее значение для состояния здоровья человека, поскольку обеспечивает колонизационную резистентность слизистых пищеварительного тракта, регулирует важные метаболические и физиологические функции, стимулирует развитие иммунной системы, поддерживает гомеостаз организма человека в течение всей его жизни. Результаты метагеномных исследований генетического состава и метаболического профиля кишечной микробиоты свидетельствуют о том, что данный микробиоценоз представляет собой отдельный экстракорпоральный орган человеческого организма [6].

В настоящее время доказано, что нарушение состава кишечной микробиоты повышает риск или является непосредственной причиной развития инфекционных и неинфекционных заболеваний. Показано, что при избыточном бактериальном росте, повышении проницаемости слизистой кишечника, снижении иммунного статуса макроорганизма развиваются условия для бактериальной транслокации, бактериемии и сепсиса [7]. С угнетением индигенной анаэробной флоры антибиотиками и активизацией условно-патогенных микробов (*C. difficile*, *S. aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella oxytoca*) связано развитие инфекционной антибиотикоассоциированной диареи [8]. Кишечный микробиоценоз является основным источником уропатогенной флоры (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) [9]. Имеются доказательства роли дисбиозной кишечной микрофлоры в формировании ожирения и сахарного диабета 2-го типа, а также атеросклероза и артериальной гипертензии [10–12]. Нарушение состава и функции кишечной микробиоты ассоциируется с развитием воспалительных заболеваний кишечника и рака толстой кишки [13, 14]. Доказано, что нарушение состава кишечной микрофлоры может быть причиной атопических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит) [15, 16]. Имеются доказательства связи дисбиоза кишечной микрофлоры с развитием нейродегенеративных заболеваний головного мозга [17].

Наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов неонатальная микробиота. Данные литературы свидетельствуют о том, что воздействие антибиотиков на «незрелую» микробиоту новорожденного ребенка приводит к снижению разнообразия состава кишечной микрофлоры, что делает ребенка более подверженным инфекционным и неинфекционным заболеваниям [18, 19]. Дети, получавшие антибиотики в раннем неонатальном периоде, имеют более высокий риск развития атопических заболеваний в течение первого года жизни, а также бронхиальной астмы, воспалительных

заболеваний кишечника, ожирения в более позднем возрасте [20, 21].

Метаболиты кишечных микробов играют важнейшую роль в формировании и деятельности головного мозга и, таким образом, могут влиять на формирование когнитивных функций и поведение ребенка [22, 23]. При исследовании фекалий детей, страдающих аутизмом, выявлено снижение содержания микроорганизмов трех бактериальных родов: *Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae* [24]. По данным А. Ekiel и соавт. (2010), у детей с аутизмом чаще выделяются клостридии и энтерококки и реже — лактобациллы [25]. Получены обнадеживающие (в плане улучшения социального поведения) результаты фекальной трансплантации от здоровых доноров детям, страдающим аутизмом [26].

Значительный интерес представляет процесс формирования кишечной микробиоты человека. По мнению многих ученых, внутриутробный и неонатальный периоды — критические этапы формирования микробиома ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни [27, 28]. Еще несколько лет назад теория Тиссье о том, что эмбрион является стерильным в утробе матери и микробная колонизация новорожденного начинается во время и после рождения, была общепризнанной. Однако результаты молекулярно-генетических исследований состава кишечной микрофлоры, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что процесс микробной колонизации начинается внутриутробно и ребенок получает микрофлору матери в течение всей беременности, родов и грудного вскармливания.

Таким образом, микроорганизмы начинают заселять человеческий плод еще в утробе матери. Бактерии различных родов обнаружены в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии новорожденных [29, 30]. Результаты исследований, проведенных К. Aagaard и соавт. (2014), на основе метагеномной технологии, свидетельствуют о наличии в плаценте клинически здоровых беременных женщин разнообразного по видовому составу микробиома, состоящего преимущественно из представителей непатогенных *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* и *Fusobacteria*. При сравнении таксономического профиля микробиома плаценты и различных микробиоценозов (кишечника, ротовой полости, кожи, мочеполового тракта) беременной женщины обнаружено максимальное сходство состава микробиома плаценты и ротовой полости. В плацентарном микробиоме преобладают представители *Proteobacteria* и часто обнаруживаются такие виды, как *Prevotella tannerae* и *Neisseria* [31]. Сходство состава микрофлоры полости рта и плацентарной микробиоты предполагает, что бактерии могут транслоцироваться во время беременности из ротовой полости в плаценту. Это может объяснить тот факт, что одонтогенные инфек-

ции (периодонтит) матери увеличивают риск преждевременных родов и осложнений беременности [32, 33]. Наличие некоторых бактерий в составе оральной микрофлоры (например, *Actinomyces naselundii*) ассоциируется с более низкой массой тела ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл — с более высокой массой тела при рождении и более поздними родами [34]. Таким образом, выявлено влияние состава оральной микрофлоры у беременных женщин на исход беременности и развитие плода.

Микробиота беременной женщины обеспечивает ей метаболизм, необходимый для вынашивания здорового ребенка. О важности состояния микробиоценозов будущей матери для исхода беременности свидетельствует также тот факт, что нарушение микробного состава вагинальной микрофлоры беременной женщины ассоциируется с более высокой частотой преждевременных родов [35]. Неблагоприятным вариантом дисбиоза влагалища беременной женщины является повышенное содержание *Gardnerella* и *Ureaplasma* spp., снижение содержания *Lactobacillus* spp., колонизация *Candida albicans*. Бактерии *Burkholderia*, *Streptosporangium* и *Anaeromyxobacter* были обнаружены в плаценте у женщин с преждевременными родами, в то время как при доношенной беременности преобладали *Paenibacillus* [36]. Таким образом, тип и количество бактерий, содержащихся в различных микробиоценозах и амниотической полости будущей матери, имеют важное значение для исходов беременности и рождения здорового ребенка.

Ранее предполагалось, что меконий стерилен, однако использование молекулярно-генетических методов позволило обнаружить в нем микробы родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus* [29, 30]. Испанские ученые в образцах мекония 20 новорожденных обнаружили ДНК лактобактерий и *E. coli* [37]. Результаты данных исследований свидетельствуют о наличии внутриутробного периода формирования микробиоты ребенка.

Наиболее значимая микробная колонизация ребенка происходит во время родов и после рождения. Следует отметить, что микробная колонизация новорожденного ребенка является мультифакториальным и очень уязвимым процессом. Состав формирующейся микробиоты зависит от гестационного возраста ребенка, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий и др. [38, 39]. Микрофлора матери и санитарное состояние окружающей среды определяют характер первичной колонизации ребенка, в последующем состав кишечной микробиоты во многом зависит от типа вскармливания. Кишечная микрофлора в первые несколько дней жизни ребенка неоднородна, и состав ее меняется очень быстро. При вагинальном родоразрешении пищеварительный тракт ребенка интенсивно

заселяется аэробными и факультативными анаэробными бактериями: *E.coli* и другими энтеробактериями, энтерококками и стафилококками, которые снижают концентрацию кислорода в кишечнике и, таким образом, подготавливают условия для колонизации облигатными анаэробами. С конца первой недели жизни ребенка в кишечной микробиоте начинают доминировать строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды и клостридии), которые приводят к супрессии аэробной флоры. Источником бифидобактерий и бактероидов для ребенка, как правило, является кишечная микрофлора матери [40, 41].

Имеются особенности формирования и состава кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения. Эти дети не получают в родах вагинальной и кишечной микрофлоры матери, и основным источником микроорганизмов для них является микрофлора кожи матери, медицинского персонала, родильного зала, палат [42]. Помимо этого, кесарево сечение ассоциируется с антибактериальной терапией матери, поздним началом и часто — с непродолжительным периодом грудного вскармливания, что может повлиять на состав микрофлоры кишечника ребенка [43].

Кишечная микрофлора детей, рожденных вагинальным путем, как правило, представлена микроорганизмами родов *Prevotella*, *Sneathia* и *Lactobacillus*, входящими в состав вагинальной микрофлоры матери. У детей, рожденных путем кесарева сечения, кишечная микробиота характеризуется меньшим разнообразием видов бактерий, низким содержанием бифидобактерий и бактероидов в сравнении с кишечной микрофлорой детей при вагинальных родах [38, 44]. В составе кишечной микробиоты у детей, рожденных оперативным путем, чаще обнаруживаются различные условно-патогенные микробы (*C. difficile*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus* и *Veillonella*) [39, 45, 46]. При кесаревом сечении формирование кишечной микрофлоры у детей происходит более длительно [47]. По данным некоторых ученых, различия в составе кишечной микрофлоры сохраняются до возраста 7 лет. Результаты исследований других авторов свидетельствуют о том, что значительные различия в составе микрофлоры младенцев характерны только для первого полугодия жизни [48]. Таким образом, способ родоразрешения является существенным фактором, определяющим формирование и состав кишечной микрофлоры.

Помимо способа родоразрешения, тип вскармливания и факторы окружающей средой оказывают наиболее значимое влияние на развитие микробиома младенца [49, 50]. Грудное молоко служит важным фактором в формировании микробиоценозов ребенка, поскольку содержит вещества с антимикробным и пребиотическим потенциалом (бета-лактоза, лактоферрин, олигосахариды, секреторные иммуноглобулины А, лейкоциты, лизоцим и др.)

и является главным источником симбиотических микроорганизмов (бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков) для грудного ребенка [51–53]. Грудное молоко содержит не менее 10^5 КОЕ/мл живых бактерий и широкий спектр бактериальных ДНК, включая ДНК бифидобактерий, которые могут программировать иммунную систему новорожденного [54]. Кишечная микрофлора ребенка, получающего исключительно грудное вскармливание, характеризуется высоким популяционным уровнем бифидобактерий и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli* [55]. У детей на искусственном вскармливании в кишечном микробиоценозе преобладают энтерококки и клостридии и снижено количество бифидобактерий [48, 56]. С введением прикормов состав кишечной микрофлоры грудного ребенка претерпевает существенные изменения. Микрофлора становится более разнообразной с преобладанием лактобацилл, увеличивается количество представителей строгих анаэробов, меняется внутривидовой состав определенных бактерий. Бактероиды становятся постоянными представителями кишечной микрофлоры во втором полугодии жизни ребенка на фоне введения прикорма.

В настоящее время доказано, что значительное влияние на состав кишечной микрофлоры оказывает и место проживания ребенка; это объясняют различиями в питании и образе жизни людей в разных регионах. М. Fallani и соавт. (2010) проводили многоцентровые исследования кишечной микрофлоры у грудных детей пяти европейских стран: Швеции, Шотландии, Германии, Италии и Испании. Изучалось влияние места жительства, способа родов, характера питания и лечения антибиотиками на состав фекальной микробиоты детей. Исследованы фекалии 606 детей в возрасте 6 нед. Установлено, что влияние места проживания на состав кишечной микрофлоры детей может быть не менее выраженным, чем способ родоразрешения или питания. У детей, проживающих на севере Европы, регистрировались более высокие значения уровня *Bifidobacteria*, *Atopobium*, *C. perfringens*, *C. difficile*, в то время как у южных младенцев – *Bacteroides*, *Eubacteria* и *Lactobacillus*. Ученые

сделали вывод, что различия в питании и образе жизни в разных странах Европы могут повлиять на формирование кишечной микрофлоры ребенка [57].

Дети, рожденные в бедных областях развивающихся стран, раньше колонизируются разнообразной бактериальной флорой, чем младенцы в богатом и высокоразвитом обществе. В отсутствие конкуренции энтеробактерий для новорожденных развитых стран стала более характерной колонизация кишечника «бактериями кожи» — эпидермальными стафилококками [47]. Ученые высказывают опасение, что изменение процессов колонизации, связанное с усилением гигиенических мер, может оказать глобальное неблагоприятное воздействие на развитие иммунной системы грудных детей. Таким образом, данные разных авторов свидетельствуют о различиях в составе кишечной микрофлоры у детей, проживающих в разных географических зонах и странах, что может быть связано с различными санитарно-гигиеническими условиями, различным уровнем медицинского обслуживания, особенностями питания детей и национальными обычаями.

По мнению ряда авторов, кишечная микрофлора детей становится приближенной по своему составу к микрофлоре взрослого человека к концу первого года жизни ребенка, с преобладанием численности бактерий родов Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria и Actinobacteria [58, 59]. По мнению R. Agans и соавт., кишечная микробиота подростков все же отличается по составу от микробиоты взрослого человека [60].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что формирование кишечной микрофлоры ребенка начинается с внутриутробного этапа и является длительным, сложным мультифакторным процессом, нарушение которого ассоциируется с развитием различных патологических состояний в детском организме. Более глубокое понимание механизма формирования кишечной микробиоты у детей позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микробиологических нарушений у ребенка и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико — лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2007; 300. [Bondarenko V.M., Maculevich T.V. Dysbacteriosis of the intestine as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem. Moscow: GEOTAR-Media 2007; 300. (in Russ)]
2. Munyaka P.M., Khafipour E., Ghia J. External Influence of Early Childhood Establishment of Gut Microbiota and Subsequent Health Implications. Front Pediatr 2014; 2: 109–117. DOI: 10.3389/fped.2014.00109
3. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium. Nature 2010; 464 (7285): 59–65. DOI: 10.1038/nature08821
4. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications Rev Med Interne 2016; 37 (6): 418–423. DOI:10.1016/j.revmed.2015.12.012
5. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308 (5728):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
6. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier Gut 2016; 65: 330–339. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990

7. *Sherman M.P.* New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin Perinatol* 2010; 37 (3): 565–579. DOI: 10.1016/j.clp.2010.05.006
8. *Корниенко Е.А.* Антибиотикоассоциированная диарея у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2015; 01: 59–62. [Kornienko E.A. Antibiotic-associated diarrhea in children. *Consilium Medicum. Peditrija* 2015; 1: 59–62. (in Russ)]
9. *Анохин В.А., Бондаренко В.М., Поздеев О.К., Халиуллина С.В.* Бактериурия: этиология, механизмы формирования, прогноз. Казань: Фэн, 2004; 158. [Anohin V.A., Bondarenko V.M., Pozdeev O.K., Haliullina S.V. Bacteriuria: etiology, mechanisms of formation, prognosis. Kazan: Fjen 2004; 158. (in Russ)]
10. *Boulangé C.L., Neves A.L., Chilloux J., Nicholson J.K., Dumas M.* Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine* 2016; 8 (42): 1–12. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2
11. *Zhang Y., Zhang H.* Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Science and Human Wellness* 2013; 2: 167–172. DOI: 10.1016/j.fshw.2013.09.002
12. *Jose P.A., Raj D.* Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24 (5): 403–409. DOI:10.1097/MNH.0000000000000149
13. *Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D.* The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146 (6):1489–1499. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009
14. *Terzić J., Grivennikov S., Karin E., Karin M.* Inflammation and colon cancer. *Gastroenterol* 2010; 138: 2101–2114. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.058
15. *Lynch S.V.* Gut Microbiota and Allergic Disease. *Ann Am Thorac* 2016; 13: 51–54. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-451MG
16. *Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д.* Микробиотические и моторные расстройства желудочно-кишечного тракта при тяжелом атопическом дерматите у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 1 (125): 21–27. [Korotkij N.G., Narinskaja N.M., Bel'mer S.V., Ardatskaja M.D. Microbiotieria and motor disorders of the gastrointestinal tract in severe atopic dermatitis in children. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2016; 1 (125): 21–27. (in Russ)]
17. *Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E. et al.* Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167 (6): 1469–1480. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018
18. *Урсова Н.И.* Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии. Лечащий врач 2013; 8: 60–65. [Ursova N.I. Topical and unsolved issues of probiotic therapy. *Lechashhij vrach* 2013; 8: 60–65. (in Russ)]
19. *Sonnenburg J., Sonnenburg E.* Assembling Our Lifelong Community of Companions. In *The good gut: Taking control of your weight, your mood, and your long-term health*. New York: Penguin Publishing Group 2015; 45–57.
20. *Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B.* Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011; 173 (3): 310–318. DOI: 10.1093/aje/kwq400
21. *Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N.* Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (12): 2687–2692. DOI: 10.1038/ajg.2010.398
22. *Krajmalnik-Brown R., Lozupone C., Kang D-W., Adams J.B.* Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health&Disease* 2015; 26: 26914–26922. DOI: 10.3402/mehd.v26.26914
23. *Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R.J.* The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2017; 11: 120. DOI: 10.3389/fncel.2017.00120
24. *Kang D.W., Park J.G., Ilhan Z.E., Wallstrom G., Lobaer J., Adams J.B. et al.* Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children *PLoS One* 2013; 8 (7): e68322. DOI: 10.1371/journal.pone.0068322
25. *Ekiel A., Aptekorz M., Kazek B., Wiechula B., Wilk I., Martirosian G.* Intestinal microflora of autistic children. *Med Dosw Mikrobiol* 2010; 62 (3): 237–243.
26. *Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C., Borody T., Chittick L., Fasano A. et al.* Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5 (1): 10. DOI: 10.1186/s40168-016-0225-7
27. *Miller W.B.* The Eukaryotic Microbiome: Origins and Implications for Fetal and Neonatal Life. *Front Pediatr* 2016; 4: 96. DOI: 10.3389/fped.2016.00096
28. *Fox C., Eichelberger K.* Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1358–1363. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.037
29. *Gosalbes M.J., Llop S., Vallès Y., Moya A., Ballester F., Francino M.P.* Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43 (2): 198–211. DOI: 10.1111/cea.12063
30. *Hansen R., Scott K.P., Khan S., Martin J.C., Berry S.H., Stevenson M. et al.* First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS ONE* 2015; 10 (7). DOI: 10.1371/journal.pone.0133320
31. *Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J.* The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Trans Med* 2014; 6: 237. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
32. *Mysorekar I.U., Cao B.* Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med* 2014; 32 (1): 50–55. DOI: 10.1055/s-0033-1361830
33. *Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M.* The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Medm* 2014; 32: 14–22. DOI: 10.1055/s-0033-1361818
34. *Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H., Ruby J.D., Lee M.J.* Salivary Actinomyces naeslundii genospecies 2 and Lactobacillus casei levels predict pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2005; 76 (2): 171–178. DOI: 10.1902/jop.2005.76.2.171
35. *DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A. et al.* Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 11060–11065. DOI: 10.1073/pnas.1502875112
36. *Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L. et al.* The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2 (1): 4. DOI: 10.1186/2049-2618-2-4.
37. *Moles L., Gómez M., Heilig H., Bustos G., Fuentes S., de Vos W. et al.* Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 2013; 8 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0066986
38. *Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.* Концептуальный подход к назначению пробиотиков-синбиотиков у детей. Детские инфекции 2010; 1: 27–32. [Mazankova L.N., Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A. A conceptual approach to prescribing probiotics-synbiotics in children. *Detskie infekcii* 2010; 1: 27–32. (in Russ)]
39. *Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J. et al.* Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers—the ALADDIN birth cohort. *Microbiol Ecol* 2014; 90 (3):791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434

40. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Шкопоров А.Н., Голубцова Ю.М., Шуникова М.Л. Пробиотики в педиатрической практике. Эффективная фармакотерапия 2011;5: 44–48. [Kafarskaja L.I., Efimov B.A., Shkoporov A.N., Golubcova Yu.M., Shunikova M.L. Probiotics in pediatric practice. *Effektivnaja farmakoterapija* 2011;5:44–48. (in Russ)]
41. Vaishampayan P.A., Kuehl J.V., Froula J.L., Morgan J.L., Ochman M.H., Francino P. Comparative Metagenomics and Population Dynamics of the Gut Microbiota in Mother and Infant. *Genome Biol. Evol* 2010; 2: 53–66. DOI:10.1093/gbe/evp057
42. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63 (4): 559–566. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249
43. Bai D.L., Wu K.M., Tarrant M. Association between intrapartum interventions and breastfeeding duration. *J Midwifery Womens Health* 2013; 58 (1): 25–32. DOI: 10.1111/j.1542-2011.2012.00254.x
44. Lee E., Kim B.-J., Kang M.-J., Choi K.Y., Cho H.-J., Kim Y. et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8 (5): 471–478. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.5.471
45. Dogra S., Sakwinska O., Soh S.E., Ngom-Bru C., Brück W.M., Berger B. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* 2015; 6 (1). DOI: 10.1128/mBio.02419-14
46. Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.А. Формирование кишечной микрофлоры у детей, рожденных естественным и оперативным путем. Казанский медицинский журнал 2009; 6 (90): 852–856. [Nikolaeva I.V., Anohin V.A., Kupchihina L.N. The peculiarities of intestinal microflora formation in infants born naturally and by an operational technique. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2009; 6 (90): 852–856. (in Russ)]
47. Adlerberth I., Lindberg E., Aberg N., Hesselmar B., Saalman R., Strannegård I.L. et al. Reduced Enterobacterial and Increased Staphylococcal Colonization of the Infantile Bowel: An Effect of Hygienic Lifestyle? *Pediatric Res* 2006; 59 (1): 96–101. DOI: 10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2
48. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2016; 16: 86. DOI 10.1186/s12876-016-0498-0
49. Cong X., Xu W., Romisher R., Poveda S., Forte S., Starkweather A. et al. Gut Microbiome and Infant Health: Brain-Gut-Microbiota Axis and Host Genetic Factors. *Yale J Biol Med* 2016; 89 (3): 299–308.
50. Николаева И.В., Бондаренко В.М., Фялкина С.В., Коновалова Г.Н., Купчихина Л.А., Анохин В.А. Влияние микрофлоры матери на состав микробиоценоза кишечника ребенка в период грудного вскармливания. Журн микробиол эпидемиол и иммунобиол 2008; 5: 87–92. [Nikolaeva I.V., Bondarenko V.M., Fialkina S.V., Konovalova G.N., Kupchihina L.A., Anohin V.A. Influence of the mother's microflora on the composition of the microbiocenosis of the child's intestines during the period of breastfeeding. *Zhurn mikrobiol jepidemiol i immunobiol* 2008; 5: 87–92. (in Russ)]
51. Garrido D., Ruiz-Moyano S., Mills D.A. Release and utilization of N-acetyl-D-glucosamine from human milk oligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* Anaerobe 2012; 18 (4): 430–435. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2012.04.012
52. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (1): 4653–4661. DOI: 10.1073/pnas.1000083107
53. Урсова Н.И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца. Альманах клинической медицины 2015; 42: 23–37. [Ursova N.I. The significance of breastfeeding for the infant growth and development. *Al'manah klinicheskoy mediciny* 2015; 42: 23–37 (in Russ)]
54. Perez P.F., Doré J., Leclerc M., Levenez F., Benyacoub J., Serrant P. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119 (3): 724–732. DOI: 10.1542/peds.2006–1649
55. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118 (2): 511–521. DOI: 10.1542/peds.2005–2824
56. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe* 2011; 17 (6): 478–482. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009
57. Fallani M., Young D., Scott J., Norin E., Amarri S., Adam R. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51 (1): 77–84. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e
58. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5 (7): 177. DOI:10.1371/journal.pbio.0050177
59. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444 (7122): 1022–1025. DOI: 10.1038/4441022a
60. Agans R., Rigsbee L., Kenche H., Michail S., Khamis H.J., Paliy O. Distal Gut Microbiota Of Adolescent Children Is Different From That Of Adults. *FEMS Microbiol Ecol* 2011; 77 (2): 404–412. DOI:10.1111/j.1574-6941.2011.01120.x

Поступила 31.01.18

Received on 2018.01.31

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний

Т.Ю. Прошлякова¹, Т.С. Короткая¹, С.Ю. Кузнецова²

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия;

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

Comparative characteristics of rickets-like diseases

T.Yu. Proshlyakova¹, T.S. Korotkaya¹, S.Yu. Kuznetsova²

¹Research centre for medical genetics, Moscow, Russia;

²Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В представленной обзорной статье обобщены клинические особенности, биохимические и молекулярно-генетические характеристики, лабораторные и инструментальные показатели, а также подходы к лечению рахитоподобных заболеваний, таких как витамин D-зависимый рахит, почечный канальцевый ацидоз, синдром де Тони–Дебре–Фанкони.

Дифференциальная диагностика этой группы заболеваний сопряжена с рядом трудностей, основными из которых являются низкая частота встречаемости отдельных форм и большое сходство с другими болезнями обмена веществ.

Установление точного диагноза важно не только для правильного и своевременного лечения, но и для медико-генетического консультирования семьи и расчета генетического риска, поскольку разные формы заболеваний имеют разный тип наследования. Описанные в статье данные могут быть применены врачами на всех этапах обследования пациентов.

Ключевые слова: дети, рахитоподобные заболевания, тубулопатии, витамин D-зависимый рахит, почечный канальцевый ацидоз, синдром де Тони–Дебре–Фанкони.

Для цитирования: Прошлякова Т.Ю., Короткая Т.С., Кузнецова С.Ю. Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 19–25. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-19-25

The review summarizes clinical features, biochemical and molecular-genetic characteristics, laboratory and instrumental indicators, as well as approaches to the treatment of ricket-like diseases: vitamin D-dependent rickets, renal tubular acidosis, de Toni-Debre-Fanconi syndrome.

Differential diagnosis of this disease group is associated with a number of difficulties, the main of which are a fairly low frequency of certain forms occurrence and a strong resemblance with other diseases, that disrupt the metabolism, associated with the influence of many hereditary and external factors.

Establishing an accurate diagnosis is important not only for correct and timely treatment, but also for medical-genetic family counseling and genetic risk calculation, since different disease forms have different inheritance types. A competent and timely diagnosis should be based on knowledge of the distinctive features of very similar diseases. The data described in this article can be used by doctors at all stages of the patient survey.

Key words: rickets-like diseases, Vitamin D-dependent rickets, renotubular syndrome.

For citation: Proshlyakova T.Yu., Korotkaya T.S., Kuznetsova S.Yu. Comparative characteristics of rickets-like diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(3): 19–25 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-19-25

Наследственные рахитоподобные заболевания – большая группа генетически детерминированных болезней, характеризующихся расстройством обмена веществ, главным образом нарушением функций различных отделов почечных канальцев и процессов костеобразования. В основе указанных заболеваний лежит генетический дефект фосфорно-кальциевого транспорта, обусловленный снижением активности ферментов, структурных и транс-

портных белков, гормонов, а также дисплазией почечных канальцев [1, 2].

Трудности ранней диагностики заболеваний этой группы связаны как с редкой встречаемостью отдельных форм, так и с большим сходством с другими болезнями обмена веществ, вызванными многими наследственными и внешними (токсины, лекарственные препараты, химические соединения и т.д.) факторами. Промедление с определением диагноза и назначением должного лечения в большинстве своем приводит к необратимым последствиям [1]. Точный диагноз важен не только для правильного и своевременного лечения, но и для медико-генетического консультирования семьи, расчета генетического риска, поскольку рахитоподобные заболевания имеют разный тип наследования, прогноз и отличие в подходах к лечению.

Главной особенностью рассматриваемых заболеваний является сходство с классическим витамином D-дефицитным рахитом, что затрудняет диа-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Прошлякова Татьяна Юрьевна – к.б.н., с.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра, ORCID: 0000-0002-1483-8328

Короткая Татьяна Сергеевна – н.с. лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра, ORCID: 0000-0003-4527-4518

115478 Москва, ул. Москворечье, д.1

Кузнецова Светлана Юрьевна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3275-1808

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

гностику и приводит к поздней постановке диагноза и лечению. Поэтому необходим тщательный и подробный анализ всей совокупности клинических и лабораторных признаков [3].

Результаты молекулярно-генетических исследований показали высокую генетическую гетерогенность рахитоподобных заболеваний. Наибольшее практическое значение для педиатрической и медико-генетической практики имеют несколько наследственных форм: гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет), витамин D-зависимый рахит, почечный тубулярный ацидоз, синдром де Тони–Дебре–Фанкони [4]. В настоящем обзоре не приведены сведения о гипофосфатемическом витамин D-резистентном рахите, поскольку нами опубликована отдельная статья по данному заболеванию [3].

Витамин D-зависимый рахит

Витамин D-зависимый рахит — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ранней манифестацией, миопатическим синдромом, а также снижением уровня кальция и фосфора в крови. Термин «витамин D-зависимый рахит» был предложен в 1958 г. американскими учеными D. Fraser и R.B. Salter, а подробное описание было представлено в 1961 г. [5]. Другие названия — псевдовитамин D-дефицитный рахит, или гипокальциемический витамин D-резистентный рахит. В настоящее время различают несколько типов: витамин D-зависимый рахит I типа (тип Прадера) и витамин D-зависимый рахит II типа (тип Брукса), каждый из них делится еще на два подтипа, в основе которых лежат различные генетические дефекты и довольно четкие клиничко-лабораторные характеристики [6].

Витамин D-зависимый рахит I типа

Витамин D-зависимый рахит I типа, подтип A (OMIM 264700) — редкий вариант заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором нарушение фосфорно-кальциевого обмена и формирование костной системы происходят в результате генетического дефекта метаболизма витамина D, обусловленного отсутствием или недостаточной активностью 1α -гидроксилазы в канальцах почек (митохондриальный фермент, необходимый для активации витамина D). Схема метаболизма витамина D приведена на рисунке. Частота заболевания 1–5:10 000, но среди новорожденных встречается чаще, примерно 1:2000 [5, 6].

Этиология и патогенез. Заболевание обусловлено мутациями гена *CYP27B1*, локализованного в длинном плече хромосомы 12 (12q13.1–q13.3). Ген *CYP27B1* состоит из 9 экзонов, к настоящему времени описано 78 часто встречающихся мутаций [7]. Фермент 1α -гидроксилаза участвует в превращении $25(\text{OH})\text{D}_3$ в биологически активную форму — гормон кальцитриол $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Дефект этого фермента у пациентов приводит к низкому уровню гормона в сыворотке крови [8]. Известно, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ играет важную роль в поддержании гомеостаза кальция, усиливая абсорбцию кальция и фосфора в тонком кишечнике и компенсируя гипокальциемию. При дефиците кальцитриола снижается абсорбция кальция в кишечнике, что ведет к гипокальциемии, вторичному гиперпаратиреозу, нарушению фосфорно-кальциевого обмена, рахитоподобной деформации скелета и остеомалации [5, 8].

Клинические проявления. Первые признаки заболевания появляются у детей в возрасте 3–6 мес в виде функциональных изменений центральной нервной



Рисунок. Метаболизм витамина D [8].

Fig. Vitamin D metabolism.

системы (беспокойство, нарушение сна, потливость, повышенная возбудимость, гиперестезии), к которым присоединяются нарастающая мышечная слабость и гипотония [9]. Характерны «рахитические четки» — утолщения на границе костной и хрящевой части ребер, грудная клетка сдавливается с боков, а по линии прикрепления диафрагмы появляется гаррисонова борозда. Постепенно у ребенка формируется рахитический кифоз и сколиоз. В том числе деформируются конечности: в области кистей и предплечий образуются «рахитические браслеты», в результате утолщения фалангов пальцев возникают «нити жемчуга», а нижние конечности приобретают О- или Х-образную форму. Часто присоединяется плоскостопие. Нередко зубы прорезываются поздно, проявляются дефекты зубной эмали и ее гипоплазия. У больных наблюдается мышечная гипотония, разболтанность суставов, «лягушачий живот», расхождение мышц живота. По мере прогрессирования заболевания отмечается задержка моторного развития и роста, иногда остеомалация и переломы [1, 10, 11].

Лабораторными признаками витамин D-зависимого рахита являются: гипокальциемия, гипофосфатемия, низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови на фоне нормального содержания $25(\text{OH})\text{D}_3$, повышение активности щелочной фосфатазы и высокий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови. Дополнительным маркером служит гипераминоацидурия [8, 9, 11].

Ген *CYP27B1* состоит из 9 экзонов и описано 78 мутаций, частых мутаций не выявлено [7].

Витамин D-зависимый рахит I типа, подтип В (OMIM 600081) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *CYP2R1*, картированном на хромосоме 11 в коротком плече (11p15.2). Ген *CYP2R1* состоит из 5 экзонов, описано 6 мутаций, одна из которых L99P была выявлена у большинства пациентов афроамериканского происхождения [7].

Патогенез подтипа В связан с дефицитом 25-гидроксифосфатазы — осуществляющей первый этап активации витамина D в печени путем присоединения ОН-группы в положении 25 углеродной цепи витамина D, при этом не происходит нарушения образования активных метаболитов в почках.

Клинические проявления во многом сходны с подтипом А, имеются различия по возрасту манифестации и ряду биохимических показателей [12]. Этот подтип относят к редко встречающимся вариантам заболевания, характерен для афроамериканского населения. Манифестирует между 2-м и 7-м годами жизни; почечная экскреция фосфатов повышена, экскреция кальция снижена; уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови остается нормальным при пониженном уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови [3, 4].

Лечение. При витамин D-зависимом рахите I типа назначают массивные дозы витамина D, од-

нако более действенным оказывается использование биологически активного аналога метаболита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Зависимость от витамина D проявляется возникновением рецидива заболевания при отмене лечения [13].

Витамин D-зависимый рахит II типа

Витамин D-зависимый рахит II типа — очень редкий вариант рахита, связанный с нечувствительностью органов-мишеней (почек, кожи, костной системы и др.) к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при отсутствии нарушения синтеза витамина D [14, 15]. Витамин D-зависимый рахит II типа подразделяют на два подтипа: А — есть дефект рецептора к витамину D (OMIM 277440), В — нет дефекта рецептора к витамину D (OMIM 600785).

Этиология и патогенез. Как и рецепторы других стероидных гормонов, рецепторы витамина D локализованы в цитоплазме клеток-мишеней; после связывания с лигандом рецепторы активируются и контролируют транскрипцию соответствующих генов. В настоящее время показано, что возникновение данного типа рахита связано с мутациями в гене *VDR*, ответственном за синтез рецепторов к витамину D [11]. Ген *VDR* локализован в хромосоме 12 в локусе 12q12–14, содержит 11 экзонов. В гене описано 70 мутаций, ассоциированных с витамин D-зависимым рахитом II типа [7, 13], указано несколько частых мутаций: Q152*, R274L и H305Q.

Вероятнее всего, мутации в гене *VDR* обуславливают синтез дефектного витамин D-связывающего рецептора. При витамин D-зависимом рахите IIA типа это приводит к нарушению связывания $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ с цитоплазматическими рецепторами клеток костей, почек, кожи и других органов и тканей, несмотря на высокий уровень данного метаболита в сыворотке крови. А при витамин D-зависимом рахите IIB типа нарушение связывания $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ с рецепторами клеток мишеней, по-видимому, обусловлено присутствием ядерного рибонуклеопротеина [16–18].

Клинические проявления. Заболевание манифестирует в раннем возрасте, но есть описания спорадических случаев у подростков и взрослых. У больных определяются гипокальциемия, признаки рахита или остеомалации (вследствие недостаточной абсорбции кальция в тонком кишечнике) и нарушения минерализации костной ткани и хрящей. Алопеция, полная или частичная, является отличительным признаком данной формы заболевания, поскольку в результате мутаций в гене *VDR* снижается чувствительность рецепторов волосяных луковиц [16, 19, 20].

Из лабораторных показателей наиболее характерны гипофосфатемия, гипокальциемия и аминокислотурия, а также высокая активность щелочной фосфатазы. В сыворотке крови выявляется нормальный уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ и высокий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [15, 20]. Второй показательный признак заболевания — развитие гиперпаратиреоидизма со снижением концентрации ПТГ на фоне внутривенных введений кальция и в

процессе лечения витамином D или его активными метаболитами [21]. При рентгенологическом исследовании обращают внимание образование трабекул (выступов) на костях, изменения позвоночника, увеличение плотности костей черепа и многочисленные эрозии костей тела [20].

Лечение. Препараты витамина D обычно используют в более высоких дозах, чем при лечении больных с витамин D-зависимым рахитом I типа. Кроме того, назначают препараты кальция. При безуспешной терапии витамином D и его метаболитами применяют фосфаты. Следует иметь в виду, что после отмены препаратов у больных может наступать рецидив, поэтому лечение должно проводиться непрерывно в течение нескольких лет [2, 13, 22].

Почечный канальцевый (тубулярный) ацидоз

Почечный канальцевый ацидоз — одно из рахитоподобных заболеваний (первичных тубулопатий), характеризующееся постоянным метаболическим ацидозом, низким уровнем бикарбонатов и увеличенной концентрацией хлора в крови [23]. Почечный канальцевый ацидоз ассоциирован не только с нарушением почечных функций, но и с нарушением слуха и глазной патологией.

Этиология и патогенез. Заболевание аутосомно-рецессивное, однако упоминаются спорадические случаи аутосомно-доминантного типа наследования. По локализации основных нарушений различают два типа болезни: тип I, или синдром Баттлера—Олбрайта и тип II, или синдром Лайтвуда. Тип I — дистальный почечный тубулярный ацидоз, связан с накоплением в организме ионов водорода вследствие снижения их экскреции в дистальных почечных канальцах, манифестирует в дошкольном возрасте. Тип II — проксимальный почечный тубулярный ацидоз, обусловлен недостаточной реабсорбцией бикарбонатов в проксимальных канальцах почек и гиперхлоремией [23].

В зависимости от генетического дефекта выделяют следующие варианты почечного канальцевого ацидоза:

1. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с/без гемолитической анемии (OMIM 179800 и OMIM 611590) — ген *SLC4A1* (17q21-q22), состоит из 20 экзонов. Описано 137 мутаций [7], определена частая мутация S773P, а также указывается регион с 589-го по 628-й кодон, в котором наиболее часто выявляются патогенные варианты;
2. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с поздно манифестирующей нейросенсорной тугоухостью (OMIM 605239) — ген *ATP6V0A4* (7q33-q34), состоит из 22 экзонов. Описано 80 мутаций [7];
3. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с нейросенсорной тугоухостью (OMIM 267300) — ген *ATP6B1*, или *ATP6V1B1* (2p13.1), состоит из 14 экзонов. Описано 55 мутаций [7], некоторые указаны как часто встречающиеся: R157C, M174R, G364S;

4. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа с нефрокальцинозом, задержкой роста и умственной отсталостью (OMIM 611555) — первичный генетический дефект не установлен;
5. Почечный канальцевый ацидоз семейный проксимального типа — первичный генетический дефект не установлен;
6. Почечный канальцевый ацидоз проксимального типа с глаукомой, катарактой, кератопатией и умственной отсталостью (OMIM 604278) — ген *SLC4A4* (4q21), состоит из 23 экзонов. Описано 19 мутаций [7], нет возможности выделить среди них часто встречающиеся варианты;
7. Почечный канальцевый ацидоз проксимального типа с остеопетрозом (OMIM 259730) — ген *CA2* (8q22), состоит из 7 экзонов. Описано 30 мутаций [7];
8. Почечный канальцевый ацидоз III типа, атипичная форма (OMIM 267200) — первичный генетический дефект не установлен;
9. Почечный канальцевый ацидоз IV типа с гиперкалиемией — первичный генетический дефект не установлен.

Клинические проявления. Первые признаки заболевания — снижение аппетита, приступы рвоты, запоры, гипотрофия, мышечная гипотония, полиурия, полидипсия, быстрая утомляемость, отставание в физическом развитии — проявляются на первом году жизни. На втором году жизни к этой симптоматике присоединяются рахитические деформации черепа (лобные и теменные бугры), рахитические «четки» и «браслетки», вальгусные изменения нижних конечностей. Грудная клетка сдавлена с боков, выражена гаррисонова борозда. Нередко отмечается позднее прорезывание зубов, дефекты и гипоплазия зубной эмали. Затруднена походка. Почечный канальцевый ацидоз часто сопровождается такими заболеваниями почек, как пиелонефрит, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь. Дистальные формы почечного канальцевого ацидоза ассоциируются преимущественно с глухотой, а проксимальные — с глазными аномалиями и остеопорозом. На ранних стадиях необходимо постоянно проверять слух [23, 24].

В крови у больных определяется метаболический ацидоз, умеренная гипофосфатемия, гипокальциемия, повышенный уровень хлоридов и щелочной фосфатазы. Реакция мочи щелочная, выявляется сниженная экскреция цитратных соединений; выделение с мочой аммиака, натрия, калия, кальция и бикарбонатов повышено. Может наблюдаться умеренная протеинурия и лейкоцитурия. Рентгенологически определяется системный остеопороз. При анализе скинтиграмм обнаруживается накопление радиоизотопа в зонах наибольшей активности рахитического процесса [23]. Необходимо проводить углубленные сопоставления

клинических и молекулярно-генетических данных, чтобы ясно представить детали патогенеза заболевания и подобрать правильное лечение [25].

Лечение. С учетом патологических механизмов почечного канальцевого ацидоза лечение пациентов проводится по трем основным направлениям: борьба с метаболическим ацидозом, коррекция остеопороза и профилактика осложнений. Лечение включает ощелачивающую терапию в виде приема соответствующе приготовленного бикарбоната в количестве, достаточном для поддержания нормального pH плазмы. Важно проводить мониторинг почечной экскреции кальция для предотвращения нефрокальциноза, а также тщательно следить за уровнем калия в сыворотке крови. Для коррекции остеопороза назначают препараты витамина D и его метаболитов [4, 23].

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони

Впервые данный синдром был описан в 1933 г. итальянским педиатром G. de Toni у ребенка с гипофосфатемическим рахитом и глюкозурией, затем в 1934 г. французским врачом R. Debre. В 1936 г. швейцарский педиатр G. Fanconi предложил гипотезу о тубулярной сущности заболевания. Для данного синдрома характерными являются три основных лабораторных признака: глюкозурия, генерализованная гипераминоацидурия и гиперфосфатурия, развитие которых обусловлено комбинированной тубулопатией [26, 27]. Синдром де Тони–Дебре–Фанкони является наиболее тяжелой формой патологии с рахитоподобными изменениями скелета из всех наследственных тубулопатий смешанного типа.

Этиология и патогенез. На данный момент характер генетического дефекта и первичный биохимический продукт недостаточно изучены. На данном этапе описаны 4 генетически гетерогенных варианта синдрома де Тони–Дебре–Фанкони, различающихся по типу наследования (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный), степени нарушения кишечного всасывания кальция и тяжести течения [28]:

1. Синдром Фанкони тип 1 (OMIM 134600) — ген *FRTS1* (15q15.3), исследование этого гена проводилось только путем использования полиморфных маркеров, патогенных мутаций в базах данных не описано;
2. Синдром Фанкони тип 2 (OMIM 613388) — ген *SLC34A1* (5q35.3), состоит из 13 экзонов. Описано 26 мутаций [7];
3. Синдром Фанкони тип 3 (OMIM 615605) — ген *EHNAH* (3q27.2), состоит из 7 экзонов. Описана 1 мутация [7];
4. Синдром Фанкони тип 4 (OMIM 616026) — ген *HNF4A* (20q13.12), состоит из 10 экзонов. Описано 155 мутаций [7]. Для данного варианта заболева-

ния характерен сахарный диабет (MODY*) и раннее старение.

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони может быть как полным, так и частичным, при котором нарушения реабсорбции касаются только отдельных компонентов почечного фильтрата. Исследования свидетельствуют о нарушении трансмембранного транспорта глюкозы, фосфатов и аминокислот в проксимальных частях почечных канальцев. Рахитоподобные изменения костной системы развиваются вследствие сочетания гипофосфатемии и ацидоза или же изолированной гипофосфатемии [27, 28]. Предполагается, что в основе заболевания лежит либо ферментативный дефект, либо аномалии транспортных белков почечных канальцев; в последнее время высказываются предположения о связи с патологией митохондрий почечных канальцев.

Клинические проявления. Основная клиника болезни начинается на первом году жизни и проявляется повышенной жаждой (полидипсия), полиурией, субфебрилитетом и рвотой. В дальнейшем ребенок начинает отставать в физическом развитии, появляется мышечная гипотония и к 5–6 годам дети не могут самостоятельно ходить. Иногда встречаются спонтанные переломы. Зубы дистрофичны и прорезываются со значительным опозданием. Ко второму году жизни наблюдается снижение сопротивляемости к инфекциям, возможны частые пневмонии, отиты, острые респираторные вирусные заболевания. При прогрессировании тубулярных расстройств к 10–12 годам жизни развивается хроническая почечная недостаточность [29].

При рентгенографии обнаруживаются выраженные костные деформации нижних конечностей (вальгусного или варусного типа), изменения грудной клетки, черепа, верхних конечностей, нарушение структуры костной ткани, остеопороз, возможен эпифизеолиз. Обнаруживается ячеистая структура костной ткани и шпороподобные образования.

При морфологическом исследовании биоптатов костной ткани структура костных балок нарушена, выявляются лакуны и слабая минерализация костей. При нефробиопсии отмечается своеобразная картина проксимальных канальцев (по форме напоминающих «лебединую шею»), выявляется атрофия эпителия, фиброз интерстиция. Клубочки вовлекаются в процесс на конечных стадиях заболевания [28, 29].

Основные биохимические нарушения — гипофосфатемия и гипокальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, метаболический ацидоз и повышенная экскреция органических кислот. Нередко обнаруживается умеренная протеинурия тубулярного типа (наличие в моче легких цепей иммуноглобулинов, лизоцима) и небольшая лейкоцитурия. Потеря бикарбонатов с мочой обуславливает развитие ме-

* MODY — Maturity-Onset Diabetes of the Young

табического ацидоза, при нарастании признаков ацидоза повышается кальциурия, усиливается фосфорно-кальциевый дисбаланс. Появляется глюкозурия, генерализованная гипераминиоацидурия (не сопровождается повышением содержания аминокислот в крови), полиурия, увеличение рН мочи, снижение уровня натрия и калия, в крови повышается содержание молочной и пировиноградной кислот. Повышенная экскреция натрия и калия сопровождается развитием гипопаратиреоза [26, 27, 30].

Лечение. Комплексное лечение проводится по нескольким направлениям: коррекция электролитных нарушений, устранение сдвигов в кислотно-щелочном равновесии, ликвидация дефицита калия и бикарбонатов, применение симптоматических средств [26, 28]. При применении витамина D и его метаболитов необходим постоянный контроль за почечной экскрецией кальция [4, 29, 30].

Заключение

До настоящего времени проблема рахита в детском возрасте остается одной из наиболее актуальных, поскольку наблюдается его широкая распространенность и значительно выраженные клинические последствия. Рахитоподобные заболевания представлены большой гетерогенной группой, их развитие обусловлено разными этиологическими факторами

и патогенетическими механизмами, что необходимо учитывать при назначении лечения и проведении профилактических мероприятий. Сходство клинических симптомов классического рахита и рахитоподобных заболеваний служит причиной частых диагностических ошибок. До настоящего времени диагностика той или иной формы рахитоподобного заболевания осуществляется довольно поздно.

К сожалению, точное установление диагноза возможно только с помощью выявления мутаций в ответственных за патологию генах методами секвенирования. Трудности секвенирования по Сэнгеру связаны с дороговизной и временем, затраченным на анализ каждого отдельного гена. Благодаря секвенированию нового поколения (NGS), появилась возможность проводить анализ одновременно большого количества генов. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ для диагностики костной патологии разработана панель из 166 генов, в которую включены все известные гены, ответственные за рахитоподобные заболевания ($n=18$) [31]. С помощью панелей установление диагноза может быть существенно ускорено. Важно подчеркнуть, что большинство форм рахитоподобных заболеваний поддается лечению при правильной постановке диагноза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. Москва: Триада-X 2006; 336. [Novikov P.V. Rickets and hereditary rachitis-like diseases in children. Moscow: Triada-X 2006; 336. (in Russ)]
- Лукьянова Е.М., Антипин Ю.Г., Омелченко Л.И. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей. Doctor 2002; 3: 9–15. [Luk'yanova E.M., Antipkin Yu.G., Omel'chenko L.I. Rickets and rickets-like diseases in children. Doctor 2002; 3: 9–15. (in Russ)]
- Кузнецова С.Ю., Новиков П.В., Прошлякова Т.Ю., Захарова Е.Ю. Гипофосфатемический рахит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58 (4): 14–19. [Kuznetsova S.Yu., Novikov P.V., Proshlyakova T.Yu., Zakharova E.Yu. Hypophosphatemic rickets in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2013; 58 (4): 14–19. (in Russ)]
- Новиков П.В. Основные направления профилактики врожденных и наследственных болезней у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2004; 1: 5. [Novikov P.V. The main directions of prevention of congenital and hereditary diseases in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2004; 1: 5 (in Russ)]
- Fraser D., Salter R.B. The diagnosis and management of the various types of rickets. Pediatric Clinics of North America 1958; 5: 417–441.
- Bland R., Walker E.A., Hughes S.V., Stewart P.M., Hewison M. Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. Endocrinology 1999; 140: 2027–2034.
- The Human Gene Mutation Database. Version HGMD Professional 2017.4. <https://portal.biobase-international.com>
- Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцитол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Травма 2009; 10 (4): 63–69. [Shvarts G.Ya. Vitamin D, D-hormone and Alfacalcidol: medical, molecular biological and pharmacological aspects. Travma 2009; 10 (4): 63–69. (in Russ)]
- DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Amer J Clin Nutr 2004; 80 (suppl): 1689–1696. DOI:10.1093/ajcn/80.6.1689S
- Рязанова Е.А. Рахит и рахитоподобные заболевания: клинко-рентгенологические, биохимические проявления, лечение. Вестн Рос науч центра рентгенорадиол Минздрава России (Москва) 2010; 1 (10): 10–15. [Ryzanova E.A. Rickets and rachitis-like diseases: clinical and radiological, biochemical manifestations, treatment. Vestn Ros nauch tsentra rentgenoradiol Minzdrava Rossii (Moscow) 2010; 1 (10): 10–15. (in Russ)]
- Erdem D., Minjing Z., Roua A.A. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. Clin Endocrinol 2012; 77 (3): 363–369. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04394.x
- Casella S.J., Reiner B.J., Chen T.C., Holick M.F., Harrison H.E. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. J Pediatrics 1994; 124: 929–932.
- Zhu J., DeLuca H. F. Vitamin D 25-hydroxylase – Four decades of searching, are we there yet? Archives of Biochemistry and Biophysics 2012; 523 (1): 30–36. DOI: 10.1016/j.abb.2012.01.013
- Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A., Hsieh J.C., Thompson P.D., Selznick S.H., Dominguez C.E., Jurutka P.W. The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res 1998; 13 (3): 325–349.

15. Carpenter T.O., Shaw N.J., Portale A.A., Ward L.M., Abrams S.A., Pettifor J.M. Rickets. *Nature Reviews Disease Primers* 2017; 3: 17101. DOI:10.1038/nrdp.2017.101
16. Labuda M., Fujiwara T.M., Ross M.V. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1447–1453.
17. Iida K., Shinki T., Yamaguchi A., DeLuca H.F., Kurokawa K., Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1995; 92: 6112–6116.
18. Tiosano D., Weisman Y., Hochberg Z. The role of the vitamin D receptor in regulating vitamin D metabolism: A study of vitamin D-dependent rickets, type II. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 1908–1912.
19. Morris H.A. Vitamin D: A Hormone for All Seasons – How much is enough, Understanding the New Pressures. *Clin Biochem* 2004; 25: 21–32.
20. Sockalosky J.J., Ulstrom R.A., DeLuca H.F., Brown D.M. Vitamin D-resistant rickets: end-organ unresponsiveness to 1,25(OH)2D3. *J Pediatrics* 1980; 96: 701–703.
21. Malloy P.J., Tiosano D., Feldman D. Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Resistant Rickets. *Vitamin D*. Academic Press, 2011; 2: 1197–1232. DOI: 10.1016/B978-0-12-381978-9.10065-4
22. Malloy P.J., Pike J.W., Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocrine Reviews* 1999; 20 (2): 156–188.
23. Sutton A.L.M., MacDonald P.N. Vitamin D: More Than a “Bone-a-Fide” Hormone. *Mol Endocrinol* 2003; 17 (5): 777–791. DOI: 10.1210/me.2002-0363
24. Fremont O.T., Chan J.C.M. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr* 2012; 8 (1): 25–30. DOI: 10.1007/s12519-012-0333-9
25. Stover E.H., Borthwick K.J., Bavalia C., Eady N., Fritz D.M., Rungroj N. et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 2002; 39: 796–803.
26. Feldman M., Prikis M., Athanasiou Y., Elia A., Pierides A., Deltas C.C. Molecular investigation and long-term clinical progress in Greek Cypriot families with recessive distal renal tubular acidosis and sensorineural deafness due to mutations in the ATP6V1B1 gene. *Clin Genet* 2006; 69: 135–144. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00559.x
27. Elmonem M.A., Veys K. R., Soliman N.A., van Dyck M., van den Heuvel L.P., Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 47–49. DOI: 10.1186/s13023-016-0426-y
28. Francesco E., Nesterova G., Langman C., Labbé A., Cherqui S., Goodyer P. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014; 29 (4): 87–94. DOI: 10.1093/ndt/gfu090
29. Haque S.K., Ariceta G., Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27 (12): 4273–4287. DOI: 10.1093/ndt/gfs493
30. Sirac C., Bridoux F., Essig M., Devuyt O., Touchard G., Cogné M. Toward understanding renal Fanconi syndrome: step by step advances through experimental models. *Contrib Nephrol* 2011; 169: 247–261. DOI: 10.1159/000313962
31. Захарова Е.Ю., Каменец Е.А., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Прошлякова Т.Ю., Милованова Н.В. Таргетные панели генов и оценка их эффективности для диагностики наследственных болезней обмена веществ. Мат. Второй Международной научно-практической конференции «NGS в медицинской генетике». Суздаль, 2017; 12–13. [Zakharova E.Yu., Kamenets E.A., Itkis Yu.S., Krylova T.D., Proshlyakova T.Yu., Milovanova N.V. Target gene panels and evaluation of their effectiveness for the diagnosis of hereditary metabolic diseases. The Second International Scientific and Practical Conference «NGS in Medical Genetics». Suzdal', 2017; 12–13. (in Russ)]

Поступила 18.04.18

Received on 2018.04.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом

Л.А. Харитонов¹, О.В. Папышева², Г.А. Катайш², Т.М. Юдина¹, Д.С. Богомаз¹¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;²ГБУЗ Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

The state of health of children born to mothers with diabetes mellitus

L.A. Kharitonova¹, O.V. Papyшева², G.A. Kataysh², T.M. Yudina¹, D.S. Bogomaz¹¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;²City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia

Цель статьи — привлечь внимание не только неонатологов, но и педиатров к обсуждаемой проблеме для оказания помощи пациентам во все периоды детства. Представлены современные данные о состоянии здоровья детей, родившихся от матерей, страдающих сахарным диабетом различных типов, включая гестационный диабет. Описаны причины возникновения мальформаций, представлены факторы риска рождения детей с фетопатией. Приведены данные о динамике развития и манифестации болезней различных органов и систем в анамнезе от рождения до 15 лет, чему в настоящее время уделяется недостаточно внимания. Сделано заключение, что именно профилактика и лечение на ранних стадиях развития болезни позволят не только улучшить качество жизни данной когорты детей, но и значительно снизить инвалидизацию детского населения в целом.

Ключевые слова: дети от матерей с диабетом, гестационный диабет, сахарный диабет беременных.

Для цитирования: Харитонов Л.А., Папышева О.В., Катайш Г.А., Юдина Т.М., Богомаз Д.С. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 26–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-26-31

The purpose of the article is increasing awareness of not only neonatologists, but also pediatricians of the discussed problem, assisting patients in all periods of childhood. The article summarizes the up-to-date data on the state of health of children born to mothers suffering from diabetes mellitus of various types, including gestational diabetes. The causes of occurrence of malformations are described, the risk factors for children born with fetopathy are presented. Data are presented on the dynamics of development and manifestation of diseases of various organs and systems in the prospective follow-up from birth to 15 years, which is currently insufficiently focused on. It is concluded that prevention and treatment at the early stages of the disease will not only improve the quality of life of this cohort of children, but also significantly reduce the disability of the entire child population.

Key words: children of mothers with diabetes, gestational diabetes, pregnancy diabetes mellitus.

For citation: Kharitonova L.A., Papyшева O.V., Kataysh G.A., Yudina T.M., Bogomaz D.S. The state of health of children born to mothers with diabetes mellitus. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(3): 26–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-26-31

Сахарный диабет относится к числу распространенных болезней цивилизации. Частота его в популяции в настоящее время достигла уровня эпидемических заболеваний, составляя 1–8,6%. По данным статистических исследований, каждые 10–15 лет число людей, болеющих диабетом, увеличивается в 2 раза, таким образом, сахарный диабет становится медико-социальной проблемой [1, 2].

Нарушения углеводного обмена, встречающиеся во время беременности и вызывающие патологические изменения у плода и новорожденного, делятся на две основные группы: 1) предгестационный сахар-

ный диабет 1, 2-го типа и другие виды сахарного диабета, выявленные до беременности, 2) гестационный сахарный диабет или собственно сахарный диабет беременных, который характеризуется гипергликемией, возникающей на фоне беременности у некоторых женщин и обычно спонтанно исчезающей после родов [3]. Гестационный сахарный диабет выявляют по факторам риска: при ожирении, склонности к воспалительным процессам кожи и мочевыводящих путей, данным о рождении крупных детей, патологическому течению предыдущих беременностей, наличию врожденных аномалий развития и перинатальной смертности [1–5]. Среди всех эндокринных заболеваний сахарный диабет оказывает наиболее неблагоприятное воздействие на течение беременности, приводя к ее осложнениям, отрицательно воздействует на внутриутробное развитие плода и адаптационные возможности новорожденного [5].

Согласно сообщениям Национального исследовательского института матери и ребенка США, сахарный диабет сопровождает около 4% беременностей, закончившихся рождением живых детей. Из них 80% — у женщин с гестационным сахарным диабетом,

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Харитонов Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427

Юдина Татьяна Михайловна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Богомаз Дмитрий Сергеевич — соискатель кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1а

Папышева Ольга Виуленовна — к.м.н., гл. врач ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана
Катайш Галина Александровна — к.м.н., врач акушер-гинеколог ГКБ №29
111020 Москва, Госпитальная пл., д.2

8% — с сахарным диабетом 2-го типа и 4% — с сахарным диабетом 1-го типа. Ежегодно у матерей с сахарным диабетом рождается приблизительно 50 тыс.—150 тыс. детей. У женщин азиатского, индийского и среднеазиатского происхождения сахарный диабет встречается чаще [6, 7].

У 75–85% женщин, страдающих сахарным диабетом, беременность протекает с различными осложнениями. При наличии у матери диабета 1-го типа диабетическую эмбриофетопатию имеют до 75% новорожденных. При гестационном сахарном диабете фетопатия встречается только у 25% новорожденных. Частота развития диабетической фетопатии у мальчиков и девочек примерно одинаковая. Частота изолированных пороков составляет 6–8%, что в 2–3 раза выше, чем у детей от матерей, не страдающих сахарным диабетом [8,9]. Несмотря на широкое внедрение новых высокоочищенных видов инсулинов, методов самоконтроля и мониторингового контроля за состоянием углеводного обмена, использование человеческих инсулинов, полученных генно-инженерной технологией, и организацию специализированных акушерских отделений, перинатальная смертность при сахарном диабете остается высокой и составляет при диабете 1-го типа 202‰, 2-го типа 47‰, гестационном диабете 95 ‰, а ранняя неонатальная смертность в 3–4 раза превышает соответствующий показатель в общей популяции.

В зависимости от сроков возникновения патологии у детей различают следующие формы:

- диабетическая эмбриофетопатия — клинко-лабораторный комплекс, развивающийся у детей от матерей с сахарным диабетом и включающий характерный симптомокомплекс внешних фенотипических проявлений и пороков развития. Поражение формируется до 12-й недели внутриутробной жизни;
- диабетическая фетопатия — общее название болезней плода от матерей с сахарным диабетом, возникающих после 12-й недели внутриутробной жизни и до начала родов.

Диабетическая фетопатия проявляется комплексом фенотипических признаков, развившихся внутриутробно у плода в процессе гестации. Эти изменения возникают под влиянием гормональной стимуляции (недостаток инсулина, повышенная функция надпочечников, изменения функции щитовидной железы) и метаболизма (гипергликемия, гипопропротеинемия) [9].

К фенотипическим относятся, по крайней мере, 14 признаков диабетической фетопатии, которые встречаются с разной частотой и в различных сочетаниях. Наиболее часто наблюдаются такие признаки, как пастозность мягких тканей, гепатомегалия, лунообразное лицо, короткая шея, избыточная масса тела. Дети у женщин с сахарным диабетом рождаются крупными (масса более 4500 г, длина 55–60 см) за счет

избыточного отложения жировой ткани. Причем чем тяжелее состояние детей при рождении и в последующие дни, тем более выражены признаки диабетической фетопатии [8].

У маловесных детей с синдромом задержки внутриутробного развития и микросомией преобладают общая пастозность, гепатомегалия, короткая шея и гипертрихоз. При этом гипертрофия одних органов (сердца, надпочечников, печени, почек) может сочетаться с уменьшением массы других (мозг и вилочковая железа) [9,10].

Эмбриофетопатия — самая частая причина гибели новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом. Чаще поражаются ЦНС, сердце, кости, желудочно-кишечный тракт и мочевые пути. Причина пороков — гипоксическое повреждение ткани желточного мешка в течение первого критического периода (4–6 нед) беременности, обусловленное гипергликемией [11]. Наиболее высок риск повреждения нервной трубки (в 9 раз выше, чем при нормальной беременности) и сердца (в 5 раз чаще). Врожденные пороки развития наблюдаются в 2–4 раза чаще, чем при нормальной беременности. Несовместимые с жизнью пороки развития встречаются в 2,6% случаев, составляя около 40% причин перинатальной смерти. Факторами риска их возникновения при сахарном диабете 1-го типа являются плохой контроль диабета до зачатия, длительность болезни более 10 лет и поражение сосудов [10]. Самопроизвольное прерывание беременности при этом происходит у 15–31% женщин в 20–27 нед гестации и раньше. Риск самопроизвольного прерывания выше, если количество гликозилированного гемоглобина в первые 3 мес беременности превышает 12%, а уровень глюкозы в крови натощак превышает 6,7 ммоль/л. Предполагается, что нормализация содержания глюкозы в плазме и гликозилированного гемоглобина до беременности и в ранние ее сроки позволяет снизить риск пороков развития у плода [11,12].

Плод по-разному реагирует на гипо- и гипергликемию в течение беременности. До 20 нед гестации островковые клетки не способны ответить на гипергликемию. Подвергаемый воздействию гипергликемии эмбрион не контролирует ее и может остановиться в росте. Состояние гипогликемии сопровождается гибелью эмбриона, а гипергликемия вызывает набухание клеток, что сопровождается их тяжелым повреждением [12].

Во II триместре (после 20 нед) в ответ на гипергликемию плод реагирует гиперплазией бета-клеток и увеличением уровня инсулина (состояние гиперинсулинизма). Это приводит к повышенному клеточному росту (усиливается выработка белка, липогенез). В условиях гипергликемии в печени, селезенке, фибробластах повышается синтез соматомединов (факторов роста — инсулиноподобного фактора роста 1 и инсулиноподобного фактора роста проте на 3),

которые в условиях повышенного содержания в крови аминокислот и жирных кислот обуславливают формирование макросомии. В условиях гипогликемии усиливается выработка глюкокортикоидов и глюкагона. При частой смене состояний гипергликемии и гипогликемии, помимо гиперинсулинизма, развивается гиперкортицизм.

Хроническая фетальная гипергликемия и гиперинсулинемия усиливают ритм основного метаболизма и повышают потребление кислорода тканями, что ведет к развитию гипоксического состояния. На повышенную потребность в кислороде плод отвечает ускорением выброса дополнительных эритроцитов за счет увеличения выработки эритропоэтина и активации эритропоэза. Возможно, это является причиной полицитемии. Для выработки большого количества красных кровяных клеток в этой ситуации происходит перераспределение содержания железа в тканях плода, обеднение даже ткани мозга и сердечной мышцы, что в последующем может быть причиной их дисфункции.

Таким образом, накопление в крови матери жирных кислот, триглицеридов, кетонов и поступление их в кровь плода, углеводные нарушения ведут к увеличению инсулинемии плода, гиперфункции его надпочечников. Гипо- и гипергликемия, кетоацидоз оказывают неблагоприятное воздействие на плод [11,12].

Течение второго критического периода беременности, периода плацентации, при сахарном диабете сопровождается рядом особенностей, которые чаще всего являются следствием сосудистых осложнений у матери. Ангипатия плацентарных сосудов приводит к усугублению гипоксии, нарушению трофики плода, в этом случае нередко рождаются дети с синдромом задержки внутриутробного развития.

Состояние комплекса мать—плацента—плод зависит от типа и течения сахарного диабета (компенсации нарушений углеводного обмена), наличия осложнений диабета, усугубляющихся осложнением беременности (гестоз и др.). Нарушение состояния проявляется гормональными и ферментативными изменениями [12].

В результате склеротических и трофических изменений в артериолах и венах матки не происходит полноценной гестационной перестройки эндо- и миометриальных сегментов маточных артерий. Отсутствуют условия для реализации первой и второй волн инвазии цитотрофобласта, что создает предпосылки для возникновения первичной фетоплацентарной недостаточности и гестоза. Функциональные нарушения плацентарного комплекса происходят при морфологических изменениях плаценты. Установлена обратная пропорциональная связь между степенью нарушения кровотока в маточных артериях и массой тела, оценкой новорожденного по шкале Апгар [12].

Кроме того, в результате недостаточного уровня инсулина в крови происходит снижение синтетиче-

ских функций организма и уменьшается продукция плазменных факторов свертывания крови, гепарина и, как следствие, активности антитромбина III, что нарушает баланс между тромбообразованием и активностью антитромботических субстанций. Это проявляется повышением коагуляционного потенциала, возникновением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что приводит к тромботическим осложнениям, развитию и/или усугублению фетоплацентарной недостаточности и прерыванию беременности.

На фоне сахарного диабета, прежде всего со II триместра беременности, выявляются особенности в развитии и росте плода, которые к 24–26-й неделе гестации четко разделяются на три типичные картины. Первая характеризуется задержкой внутриутробного развития плода и заканчивается рождением к сроку гестации маловесного ребенка с нечетко выраженными признаками диабетической фетопатии. Вторая клиническая картина развивается с 26–28-й недели гестации. Беременность заканчивается рождением детей со средними антропометрическими параметрами без выраженных признаков диабетической фетопатии. В третьем случае, начиная с 26 нед беременности, плод характеризуется значительным превышением антропометрических популяционных норм, беременность заканчивается рождением детей с макросомией и выраженными признаками диабетической фетопатии.

Задержка внутриутробного развития и смерть плода во II и III триместрах беременности непосредственно связаны с гипоксией и ацидозом вследствие гипергликемии и фетоплацентарной недостаточности на фоне диабетической микроангиопатии. Патогенез макросомии до конца не ясен. Вероятно, она обусловлена избыточным отложением жира в подкожной жировой клетчатке и увеличением размеров живота. Размеры головы и головного мозга плода остаются в пределах нормы. В увеличенной (вследствие гипергликемии) печени плода развиваются экстрамедуллярные очаги кроветворения и отек. Из-за повышенной гидрофильности тканей наблюдается отечность передней брюшной стенки и конечностей. Имеются изменения сердечной деятельности, кардиомегалия. Плод растет неравномерно, его рост то замедляется, то ускоряется, что обусловлено периодами гипер- и гипогликемии у матери и связанными с этим изменениями гормонального профиля. При макросомии затрудняется прохождение массивного плечевого пояса плода по родовым путям, что может привести к родовой травме и даже смерти плода. Задержка внутриутробного развития наблюдается реже, чем смерть плода и макросомия [12].

Частым осложнением беременности, развивающимся на фоне сахарного диабета, является многоводие, которое диагностируется у 20–60% женщин. В патогенезе многоводия играют роль полиурия пло-

да и реакция его амниона в ответ на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах. При многоводии обычно на 36–38-й неделе беременности у 29% пациенток отмечается внутриутробная смерть плода, которую связывают с нарастающей аноксией, обусловленной ишемией плаценты в результате механического давления околоплодных вод. Зачастую дети, рожденные матерями, страдающими сахарным диабетом, имеют синдром дыхательной недостаточности, так как на фоне гиперинсулинемии нарушается синтез сурфактанта в легочной ткани. Данный фактор служит важнейшей причиной смерти плода.

На фоне сахарного диабета происходят значительные изменения местного и общего иммунитета, что, наряду с глюкозурией, способствует развитию инфекции мочевыводящих путей у 16% беременных. Бессимптомная бактериурия у пациенток встречается в 2–3 раза чаще, чем в популяции, а клинически выраженный пиелонефрит диагностируется у 6%.

Рождение здорового ребенка в значительной степени зависит от правильного функционирования механизмов, которые своевременно запускают родовую деятельность, а затем обеспечивают самопроизвольное родоразрешение. Тяжелое течение и поздние осложнения сахарного диабета, многоводие, гестоз и урогенитальные инфекции являются основными причинами преждевременных родов у беременных с сахарным диабетом. Их частота зависит от типа диабета и колеблется от 25 до 60%. Частота преждевременных родов у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа составляет 60%, своевременная самопроизвольная родовая деятельность развивается только у 23% женщин. Примерно в 20% случаев роды проводят оперативно в связи с острым развитием многоводия и критическим состоянием плода [10,12].

Наиболее частое осложнение в родах у пациенток с сахарным диабетом — родовое излитие околоплодных вод, частота которого достигает 40%, что в большинстве случаев вызвано наличием урогенитальной инфекции и изменениями в околоплодных оболочках. В результате выраженных метаболических расстройств, тканевой гипоксии и нарушения функционирования нервной системы в 30% случаев развивается слабость родовой деятельности. Крупные размеры плода, нарушение пропорции между размерами головы и шириной плечиков плода, а также присоединяющаяся слабость потуг создают трудности в выведении плечевого пояса и способствуют дистонии плечиков плода в 13% случаев.

Новорожденные от матерей с сахарным диабетом, несмотря на большую массу тела, рассматриваются как недоношенные и нуждающиеся в специальном уходе. В первые часы жизни внимание должно быть обращено на выявление и борьбу с респираторными расстройствами, гипогликемией, ацидозом и поражением ЦНС. У 50% новорожденных от матерей с сахарным диабетом в раннем неонатальном периоде

отмечается синдром дисглюкоземии. Проявления этого синдрома в виде гипо- и гипергликемии зависят от тяжести и степени компенсации основного заболевания матери, наличия осложнений беременности (гестоз) и родов (травмы), характера нарушений адаптации новорожденных в раннем постнатальном периоде. Дети с диабетической фетопатией значительно хуже адаптируются в раннем неонатальном периоде, что выражается в развитии конъюгационной желтухи, токсической эритемы, значительной потере массы тела и медленном ее восстановлении.

Традиционно достаточное количество исследований посвящено изучению состояния плода и новорожденных от матерей с сахарным диабетом. Выявлен ряд углеводных, водно-электролитных, эндокринных расстройств, определяющих течение неонатального периода. Описаны нарушения респираторного тракта и сердечно-сосудистой системы, мозга, почек у плода и новорожденного. В то же время в литературе практически не обсуждаются вопросы состояния здоровья детей в последующие возрастные периоды. Нами найдены лишь единичные исследования, касающиеся катамнестического наблюдения за данной группой детей. Тогда как изучение катамнеза дает возможность оценить результаты усилий, которые врачи предпринимают в прегравидарный, гестационный, ранний неонатальный и постнатальный периоды.

Детям, родившимся у матерей с сахарным диабетом, помимо наблюдения участкового педиатра, рекомендуются консультации невролога (начиная с 1 мес жизни), а также эндокринолога не только на первом году жизни, но и в последующие периоды детства, так как частота соматической и неврологической патологии у этих детей существенно выше, чем в общей популяции. Оптимальные сроки катамнеза — 3, 6, 9, 12 мес жизни, затем 1 раз в год.

Поскольку ребенок на каждом возрастном этапе своей жизни предстает в особом морфологическом, физиологическом и психологическом качестве, целесообразно оценивать состояние здоровья детей по периодам детства (грудной возраст, ранний возраст, дошкольный, школьный и подростковый возраст). По данным В.И. Краснополянского и соавт., патология ЦНС различной степени тяжести выступает в качестве ведущего нарушения здоровья у детей грудного возраста [10]. На первом году жизни практически все дети наблюдаются у невролога по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического или гипоксически-травматического генеза. Очевидна взаимосвязь данного факта с состоянием хронической гипоксии плода, развивающейся во время беременности вследствие нарушенного фетоплацентарного кровообращения, а также высокой вероятности острой гипоксии и травматизации крупного плода во время нарушенной родовой деятельности. Определенную роль играет также перераспределение содержания железа и обеднение ткани мозга. Наиболее

часто (70,2%) у детей диагностируется синдром двигательных расстройств, который в большинстве наблюдений проявляется мышечной дистонией или гипотонией. Нарушения мышечного тонуса оказывают влияние на задержку возрастного моторного развития и формирования двигательных навыков (отмечается у 41,1% детей во втором полугодии жизни).

В раннем возрасте под динамическим наблюдением невролога находится не более 1/4 всех пациентов, поскольку родители этих детей считают их развитие вполне удовлетворительным и жалоб не предъявляют. Однако у 78,4% детей наблюдаются нарушения со стороны ЦНС, при этом ведущим синдромом (16,4%) является отставание в нервно-психическом развитии.

В дошкольном возрасте отмечается незначительная тенденция к снижению (до 75%) числа детей с неврологическими нарушениями. Структура этих нарушений следующая: невротические реакции в виде тиков и гиперкинезов отмечаются у 1/4 пациентов, несколько реже — у 16,6% детей диагностируется синдром гиперактивности, отставание психомоторного и речевого развития сохраняется в 12,5% наблюдений [11,12].

У 45,4% детей грудного возраста наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, чаще обусловленные функциональными расстройствами (регрurgитации, колики) и дисбактериозом. В основе этого лежит выраженная морфофункциональная незрелость плода к моменту родов. Примерно с той же частотой отмечаются проявления рахита, которые можно объяснить функциональной незрелостью на фоне высокой интенсивности обмена веществ в этом возрасте.

Высокую частоту нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиопатия, задержка закрытия внутриутробных коммуникаций) объясняют прямым влиянием гипергликемии на закладку и развитие сердечно-сосудистой системы на ранних сроках беременности, а также перераспределением содержания железа в тканях плода с обеднением ткани сердечной мышцы. У каждого седьмого ребенка диагностируется дисплазия тазобедренных суставов, у каждого третьего — проявления атопического дерматита.

У 34,5% детей отмечается высокая частота инфекционных заболеваний, преимущественно вирусной этиологии, вследствие нарушений как общего, так и местного иммунитета. Ожирение 1–2-й степени к концу первого года жизни регистрируется у 4,8% детей.

При дальнейшем наблюдении сохраняется высокая частота поражения сердечно-сосудистой системы — у 40,4% в дошкольном и у 37,5% — в школьном возрасте. В структуре заболеваемости на первый план выходит синдром вегетативной дисфункции. У детей имеются жалобы на повышенную слабость и утомляемость (38%), быструю возбудимость (16,6%), эмоциональную лабильность (11,1%), периодически возникающую головную боль (16,6%), боли в эпигастрии (27,7%), метеочувствительность (27,7%). При эхокардиография у 70,1% пациентов выявляется дисфункция митрального клапана, дополнительные эктопические хорды в полости левого желудочка; у 23,6% — пролапс митрального клапана без регургитации [14]. Такая же тенденция отмечается и при оценке заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые регистрируются у 36,1% детей в дошкольном периоде и у 50% школьников. В старшем возрасте в структуре заболеваемости на первое место выходят дискинезии желчевыводящих путей (55,5%), гастродуодениты (11,1%). Обобщая указанные данные, следует отметить, что с возрастом увеличивается заболеваемость, обусловленная иннервацией внутренних органов и систем, сосудистым тонусом.

Особое обращает на себя внимание увеличение с возрастом частоты эндокринной патологии. В структуре заболеваемости на первый план (88,8%) выходит нарушение питания (ожирение разной степени выраженности). У 11,2% детей отмечается «ацетонемическая рвота».

Таким образом, наблюдение за детьми, рожденными от матерей, больных сахарным диабетом, является медико-социальной проблемой, определяющей не только состояние детей при рождении, но и качество их жизни в целом. Все это требует новых подходов к профилактике и диспансерному наблюдению этой когорты пациентов на протяжении всех периодов детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. Москва 2009; 272. [Yevsyukova I.I., Kosheleva N.G. Diabetes: pregnant and newborn. Moscow 2009; 272. (in Russ)]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 432. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.F. Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media 2007; 432. (in Russ)]
- Неонатология. Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигана, Ф.Г. Эяля. Москва: БИНОМ 2015; 864. [Neonatology. T.L. Gomella, M.D. Kannigham, F.G. Eyal (eds). Moscow, BINOM 2015; 864. (in Russ)]
- Киселева М.К., Байрамова И.Х. Алгоритм ведения беременности и родов у пациенток с сахарным диабетом I типа. Материалы VIII Российского форума «Мать и дитя». Москва 2006; 110–111. (Kiseleva M.K., Bayramova I.H. Algorithm for management of pregnancy and labor in patients with type I diabetes mellitus. Materials of VIII Russian forum «Mother and child.» Moscow 2006; 110–111. (in Russ))
- Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 848. [Neonatology. National guide. N.N. Volodin (ed.). Moscow, GEOTAR-Media 2007; 848. (in Russ)]

6. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. М: «МЕДпресс-информ» 2009; 1248. [Shabalov N.P. Neonatology. Training guide. Moscow, MEDpress-inform 2009; 1248. (in Russ)]
7. Reece E.A., Homko C.J. Infant of the diabetic mother. Semin Perinatol 1994; 18 (5): 459–469.
8. Hillier A.T., Vesco K.K., Whitlock E.P., Pettitt D.J., Pedula K.L. et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Evidence Syntheses, No. 60. Oregon Evidence-based Practice Center. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43368/>
9. Mills J.L. Malformations in Infants of Diabetic Mothers. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010; 88 (10): 769–778. DOI: 10.1002/bdra.20403
10. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф., Троицкая М.В., Бурумкулова Ф.Ф. и др. Динамическое наблюдение за детьми, родившимися у матерей с различной эндокринной патологией. Рос вестн акушера-гинеколога 2005; 1 (5): 74–77. [(Krasnopol'sky V.I., Logutova L.S., Petrukhin V.A., Aksenov A.N., Bashakin N.F., Troitskaya M.V., Burumkulova F.F. et al. Dynamic monitoring of children born from mothers with various endocrine pathologies. Ros vestn akushera-ginekologa 2005; 1 (5): 74–77. (in Russ)]
11. Persson M., Pasupathy D., Hanson U., Norman M. Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. Diabetes Care 2011; 34–36: 114512.
12. Syed M., Javed H., Yawar Y.M., Bhutta Z.A. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. BMC Public Health. 2011; 11(Suppl 3): S2. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S2

Поступила 07.03.18

Received on 2018.03.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Состояние здоровья недоношенных детей первого года жизни, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения

О.А. Краева, Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян

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

The state of health of premature infants in the first year of life conceived by in vitro fertilization

O.A. Kraeva, N.V. Bashmakova, P.B. Tsyvyan

Ural Research Institute of Mother and Child Care of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

С каждым годом увеличивается число детей, зачатых методом экстракорпорального оплодотворения. Актуален вопрос состояния их здоровья в сравнении со сверстниками, рожденными в том же гестационном возрасте и с сопоставимой массой тела. Сравнивали состояния здоровья 34 детей, зачатых с помощью экстракорпорального оплодотворения (1-я группа), и 37 детей, зачатых в естественном цикле (2-я группа). Проведено исследование анамнеза матерей, состояния здоровья детей в неонатальном периоде и в скорректированном возрасте 1 год. Показано, что дети от индуцированной беременности в неонатальном периоде чаще переносят инфекционные заболевания (сепсис, пневмонию, $p=0,016$, $p=0,021$). К скорректированному возрасту 1 год у них достоверно чаще формируется субкомпенсированная форма гидроцефалии и задержка темпов развития ($p=0,03$, $p=0,001$), что определяет III и IV группы здоровья.

Ключевые слова: дети, экстракорпоральное оплодотворение, недоношенные, новорожденные, первый год жизни, здоровье.

Для цитирования: Краева О.А., Башмакова Н.В., Цывьян П.Б. Состояние здоровья недоношенных детей первого года жизни, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 32–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-32-38

Ever more children are conceived by extracorporeal fertilization increases every year. The issue of the state of their health vs. their peers born in the same gestational age and with comparable body weight is relevant. Thirty-four children conceived by in vitro fertilization (group 1), and 37 children conceived in the natural cycle (group 2) were compared. The medical history of mothers, the state of health of children in the neonatal period and at a corrected age of 1 year were studied. It is shown that the children from the induced pregnancy are more likely to have infectious diseases in the neonatal period (sepsis, pneumonia, $p=0.016$, $p=0.021$). By the corrected age of 1 year, they have a significantly more often a subcompensated form of hydrocephalus and an arrester development rate ($p=0.03$, $p=0.001$), which determines the third and fourth groups of health.

Key words: children, in vitro fertilization, premature infants, newborns, first year of life, health.

For citation: Kraeva O.A., Bashmakova N.V., Tsyvyan P.B. The state of health of premature infants in the first year of life conceived by in vitro fertilization. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 32–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-32-38

В последнее десятилетие в медицинской литературе появляется все больше работ, посвященных изучению состояния здоровья детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [1, 2]. Наиболее распространенным методом преодоления бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение, при котором оплодотворенные яйцеклетки, полученные после гормональной стимуляции женщины, переносят в полость матки, где в дальнейшем и протекает беременность. Однако

условия развития эмбриона и внутриутробного плода при экстракорпоральном оплодотворении отличаются от условий развития при спонтанной беременности [3, 4]. Рядом работ показано, что на развитие эмбрионов влияет множество факторов, в том числе температурный режим, изменение компонентов культуральной среды [5].

Важными моментами, оказывающими влияние на здоровье ребенка, являются условия имплантации и формирования плаценты, что в свою очередь обусловлено состоянием здоровья, возрастом матери, причинами бесплодия, количеством попыток экстракорпорального оплодотворения, используемой гормональной терапией [6]. Совокупность перечисленных факторов ведет к риску невынашивания в 11–66% случаев [7, 8].

Данные литературы о состоянии физического развития и соматического статуса детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения, разноречивы [9, 10]. Большинство авторов сходятся во мнении, что у этих детей достоверно чаще встре-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Краева Ольга Александровна — к.м.н., рук. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Башмакова Надежда Васильевна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, директор Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества.

Цывьян Павел Борисович — д.м.н., научн. сотр. отделения биофизических и лучевых методов исследования Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д.1

чаются врожденные пороки развития, недоношенность, синдром дыхательных расстройств, гипоксическое поражение ЦНС, некротически-язвенный энтероколит, гипербилирубинемия [11, 12]. Отмечено, что эти дети в 6 раз чаще имеют экстремально низкую массу тела при рождении, задержку внутриутробного развития, морфофункциональную незрелость [13, 14]. Ряд авторов утверждает, что состояние здоровья не коррелирует со способом зачатия [15, 16].

Цель работы: изучить состояние здоровья недоношенных детей на первом году жизни, рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения.

Характеристика детей и методы исследования

В работе использовались сплошной документальный, лонгитудинальный, проспективный методы. Всего наблюдался 71 ребенок: 34 пациента (15 мальчиков и 19 девочек), зачатых с помощью технологии экстракорпорального оплодотворения, от матерей с женским бесплодием (1-я группа), 37 детей (23 мальчика и 14 девочек) от спонтанной одноплодной беременности (2-я группа). Распределение детей по группам и массе тела представлено в табл. 1. Дети родились и наблюдались до скорректированного возраста 1 год в период с 2014 по 2016 г. в Уральском научно-исследовательском институте охраны материнства и младенчества. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета института; родители подписали информированное согласие на обследование своих детей.

Недоношенных детей обследовали с учетом скорректированного возраста (от календарного возраста отнимали количество недель, недостающее до 40 нед гестации). Набор материала осуществляли по принципу «случай—контроль». Для объективной оценки исходов состояния здоровья в скорректированном возрасте 1 год пары подбирались одинаковые по сроку гестации, массе тела при рождении, оценке по шкале Апгар. Средняя масса тела при рождении детей 1-й группы составила 1712 ± 134 г, во 2-й группе — 1762 ± 111 г. В 1-ю группу вошли 5 детей с экстремально низкой массой тела при рождении, 9 детей с очень низкой массой тела при рождении, 13 детей с низкой массой

тела и 7 детей с массой тела при рождении 2000 г и более, во 2-ю группу — соответственно 4, 9, 13 и 11 детей.

Всем детям проводились: клинический осмотр, оценка физического развития центильным методом, консультация невролога, лабораторные исследования (анализ первичной медицинской документации (история развития новорожденного ф.097/у, амбулаторная карта ф.112/у). Все дети в скорректированном возрасте 12 мес были разделены по группам здоровья согласно приказу МЗ РФ № 621 от 30.12.2003 «О комплексной оценке состояния здоровья детей» [17]. К I группе здоровья отнесены дети с нормальным физическим и нервно-психическим развитием без функциональных нарушений. Во II группу здоровья вошли дети с функциональными нарушениями и аномалиями, не требующими хирургической коррекции, и часто болеющие дети. В III группу здоровья ранжированы дети, имеющие хронические заболевания в стадии ремиссии, с сохраненными функциональными возможностями. К IV группе здоровья отнесены дети с обострением хронического заболевания или нестойкой клинико-лабораторной ремиссией. В V группу здоровья определены дети с инвалидизирующей патологией.

Статистическая обработка результатов проводилась по программе «Statistica 6». Осуществлялся корреляционный анализ, вычисление коэффициента Стьюдента. Гипотеза в отношении сравниваемых долей проверялась при помощи точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

В формировании здоровья ребенка решающее значение имеет здоровье и возраст матери. Средний возраст матерей 1-й группы (экстракорпоральное оплодотворение) составил $34,8 \pm 5,9$ года, во 2-й группе (спонтанная беременность) — $28,3 \pm 4,9$ года. Достоверной разницы в возрасте матерей не получено, хотя матери детей 1-й группы были несколько старше, чем во 2-й группе. Самой старшей матери 1-й группы было 42 года, во 2-й группе — 36 лет.

Все матери детей сравниваемых групп имели отягощенный анамнез. Фактически у каждой женщины наблюдалась сочетанная патология. У матерей

Таблица 1. Распределение детей по группам наблюдения и массе тела, абс (%)

Table 1. Distribution of children by groups and body weight

Масса при рождении	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=37)	
	соответствуют сроку гестации	СЗРП	соответствуют сроку гестации	СЗРП
До 1000 г	2 (5,88)	3 (8,82)	2 (5,40)	2 (5,40)
1000 – 1499 г	5 (14,70)	4 (11,76)	4 (10,81)	5 (13,51)
1500 – 1999 г	8 (23,52)	5 (14,70)	7 (18,91)	6 (16,21)
2000 г и более	5 (14,70)	2 (5,88)	8 (21,62)	3 (8,10)
Всего	20 (58,82)	14 (41,17)	21 (56,75)	16 (43,24)

Примечание. СЗРП — синдром задержки внутриутробного роста плода.

1-й группы с одинаковой частотой (64,7%*) лидировали анемия и заболевания желудочно-кишечного тракта: гастрит, холецистит. У матерей 2-й группы на первом месте также находили заболевания желудочно-кишечного тракта, но встречались реже (48,64%; $p>0,05$). Второе место в обеих группах занимала миопия (соответственно 32,35 и 35,13%; $p>0,05$). На третьем месте по частоте встречаемости в 1-й группе были внутриматочные инфекции (26,47%), во 2-й группе — анемия (29,73%). Гипертонической болезнью страдали 17,64 и 18,91% матерей 1-й и 2-й групп соответственно; нарушение жирового обмена регистрировалось у 14,7 и 5,4% женщин ($p=0,03$). По встречаемости заболеваний мочеполовой системы у матерей в группах достоверной разницы не получено: 14,7 и 8,1% ($p>0,05$) соответственно. Согласно полученным данным, по структуре соматической патологии матерей группы практически не различались; однако у матерей 1-й группы анемия и ожирение встречались достоверно (в 2 раза) чаще.

Таким образом, поражение желудочно-кишечного тракта у женщин, вступающих в беременность, является распространенной патологией и, как правило, связано с нарушением режима приема пищи и отсутствием сбалансированного рациона. Патология желудочно-кишечного тракта вызывает нарушение переваривания и усвоения пищи, интоксикацию неперевавшими частицами, воспалительную реакцию, что ведет к изменению метаболизма, нарушению маточно-плацентарного кровообращения и питания плода. Расстройство энергозависимых метаболических процессов у плода поддерживает анемию, отрицательное значение которой трудно переоценить. Дефицит гемоглобина обуславливает уменьшение поступления кислорода к плоду. Патологические процессы, связанные с заболеваниями женщины, индуцируют преждевременные роды вне зависимости от способа зачатия. Немаловажное значение имеет нарушение жирового обмена. Наши данные согласуются с результатами других отечественных и зарубежных исследователей, показавших, что нарушение жирового обмена превалирует в группе женщин с бесплодием. Как правило, матери обеих сравниваемых групп имели сочетание двух—трех диагнозов.

Известно, что большое значение в формировании здоровья ребенка имеют гинекологическая патология матери и осложнения беременности. У 1/4 матерей обеих групп имелись в анамнезе предшествующие аборт (у 23,53 и 27,02% в 1-й и 2-й группах соответственно; $p>0,05$). Выкидыши и внематочные беременности зафиксированы только у матерей, подвергшихся процедуре экстракорпорального оплодотворения (17,64% против 2,7%, $p=0,032$ и 5,88%

против 0%, $p=0,0001$ соответственно). У (8,82%) матерей 1-й группы отмечался поликистоз яичников и у 14,7% — непроходимость маточных труб в отличие от матерей 2-й группы, у которых данные патологии не выявлялись.

Хронические воспалительные заболевания репродуктивных органов (эндометриты, аднекситы, сальпингоофориты) преобладали у матерей 1-й группы (76,47% против 37,83%; $p=0,016$), что также послужило причиной преждевременных родов. Течение настоящей беременности у матерей 1-й группы сопровождалось большим числом осложнений. Достоверно чаще отмечались: субкомпенсированная хроническая фетоплацентарная недостаточность (97,05% против 59,45%; $p=0,046$), угроза прерывания беременности (91,17% против 35,15%; $p=0,047$), умеренная и тяжелая преэклампсия (85,29% против 62,16%; $p=0,04$).

Патологическое течение беременности свидетельствовало о скомпрометированности репродуктивной функции и послужило причиной хронической внутриутробной гипоксии. У 29 (85,29%) женщин 1-й группы и у 30 (81,08%) матерей 2-й группы родоразрешение проходило путем кесарева сечения ($p>0,05$). У 9 (26,47%) женщин 1-й группы и у 7 (18,9%) 2-й группы роды были индуцированы частичной отслойкой нормально расположенной плаценты; в 2 и 3 случаях в 1-й и во 2-й группах — предлежанием плаценты. По причине критического состояния плода III степени с централизацией кровообращения, нарушением плодово-плацентарного кровообращения произведено экстренное родоразрешение у двух пациенток в каждой группе. Преждевременное отхождение околоплодных вод стало причиной родоразрешения у 17,64 и 19,9% женщин соответственно.

Оценка по шкале Апгар при рождении на первой минуте жизни у детей 1-й группы составила $4,3\pm0,97$ балла, у детей 2-й группы — $4,7\pm1,2$ балла ($p>0,05$); на пятой минуте жизни — $6,2\pm0,4$ и $6,7\pm0,7$ балла соответственно ($p>0,05$).

Антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту только в 14 (41,17%) и 16 (43,24%) случаях у новорожденных двух групп соответственно ($p=0,246$). Синдром задержки внутриутробного роста плода является результатом нарушения маточно-плацентарного кровотока и свидетельствует о клиническом проявлении хронической фетоплацентарной недостаточности, частота встречаемости которой была зарегистрирована достоверно чаще в 1-й группе.

Среди детей 1-й группы тяжелое состояние при рождении было у 41,17% (против 35,13% во 2-й группе; $p>0,05$), состояние средней тяжести — у 38,25% (против 35,15%; $p>0,05$), удовлетворительное состояние — у 20,58% (против 29,72%; $p>0,05$). В родильном зале всем детям, родившимся в тяжелом состоянии, оказывался комплекс реанимационных мероприятий, включающих интубацию трахеи, ис-

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество обследованных меньше 100.

кусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Новорожденным с экстремально низкой массой тела при рождении эндотрахеально в родильном зале вводился препарат сурфактанта с заместительной целью. Дети с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении из операционно-родового блока переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

Тяжесть состояния детей была обусловлена острой дыхательной недостаточностью на фоне респираторного дистресс-синдрома, гемодинамическими нарушениями, неврологической симптоматикой. Структура патологии новорожденных представлена в табл. 2.

У половины детей обеих групп имел место респираторный дистресс-синдром средней и тяжелой степени с необходимостью подключения вспомогательной вентиляции. Проведения ИВЛ потребовалось у 9 (26,47%) детей 1-й группы и 9 (24,32%) детей 2-й группы ($p>0,05$). Средняя продолжительность ИВЛ в 1-й группе составила $18,3\pm 11,2$ сут, во 2-й группе — $13,7\pm 9,1$ сут ($p>0,05$).

Дыхательная поддержка методом СРАР** проводилась 16 (47,05%) новорожденным 1-й группы и 18 (48,64%) новорожденным 2-й группы ($p>0,05$). Средняя продолжительность СРАР в 1-й группе превосходила показатели 2-й группы и составила $7,7\pm 5,3$ сут (против $5,4\pm 4,8$ сут; $p=0,005$).

Клинические проявления респираторного дистресс-синдрома были подтверждены рентгенологически у 73,52 и у 72,97% новорожденных 1-й и 2-й групп. На 3-и сутки жизни пневмония диагностирована у 4 (11,76%) детей 1-й группы и у 2 (5,4%) детей 2-й группы ($p=0,04$). Развитие пневмоний, вероятно, было связано с незрелостью легочной ткани и недостаточной бактерицидной активностью сурфактанта. Сепсис в 2 раза чаще диагностирован у детей 1-й группы. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток в раннем неонатальном периоде наблюдался в 1/4 случаев в обеих группах и был обусловлен морфологической незрелостью. Ситуация была купирована медикаментозно (назначение ибупрофена).

Частота встречаемости и тяжесть ишемически-геморрагического поражения ЦНС у детей обеих групп не имели достоверных различий и коррелировали с массой тела при рождении и степенью морфофункциональной зрелости. Пребывание в ОРИТН составило от 7 до 38 сут. Затем дети переводились в отделение патологии новорожденных, где осуществлялись реабилитационные мероприятия согласно утвержденным стандартам Министерства здравоохранения Российской Федерации. После выписки из отделения дети обеих групп в течение первого года жизни,

не реже 1 раза в 3 мес, проходили обследование и лечение (при необходимости) в условиях отделения детей раннего возраста. В скорректированном возрасте 1 год проведена сравнительная оценка физического развития (табл. 3) и состояния здоровья детей.

В группе детей от спонтанной беременности (2-я) достоверно чаще наблюдалось среднее гармоничное физическое развитие (72,97% против 55,88%) в 1-й группе; $p=0,04$). Физическое развитие выше среднего, гармоничное констатировано у 5,88 и 5,4% детей 1-й и 2-й групп соответственно. Дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы на 10,73% чаще диагностировано у детей, родившихся от экстракорпорального оплодотворения (32,35% против 21,62%). Дисгармоничное развитие с избытком массы тела встречалось только у одного ребенка в 1-й группе. Дефицит либо избыток массы тела могут служить предикторами формирования метаболического синдрома в более старшем возрасте.

Среди заболеваний в скорректированном возрасте 1 год лидировала патология ЦНС. Структура неврологической патологии в скорректированном возрасте 1 год представлена в табл. 4. Достоверно чаще у детей 1-й группы диагностировалась гидроцефалия (44,1% против 8,1% во 2-й группе, $p=0,03$). Ее развитие может быть связано с перенесенной гипоксией, когда происходит дисфункция ликвородинамики. У детей 1-й группы в 1,5 раза чаще диагностирована задержка этапов развития. Отмечалось запаздывание развития навыков, основанных на подражании действиям взрослых. Детский церебральный паралич сформировался у одного ребенка из группы экстракорпорального оплодотворения и у двух детей, зачатых в естественном цикле. Эти дети из обеих групп родились с экстремально низкой массой тела, имели тотальную ишемию и внутримозговое кровоизлияние III степени в неонатальном периоде на фоне внутриутробной инфекции.

Структура соматической патологии детей в скорректированном возрасте 1 год изложена в табл. 5. Показано, что дети обеих групп в большинстве своем страдали функциональным нарушением кишечника (76,48% в 1-й группе и 64,86% во 2-й группе; $p=0,06$). Частота встречаемости рахита, анемии, дерматита в группах достоверно не различалась и соответствовала общепопуляционной по региону. Нарушение зрения в 2 раза чаще отмечалось у детей 1-й группы (32,55% против 16,21%), в том числе в одном случае с исходом в слепоту.

Используя данные физического развития и соматического статуса дети были распределены по группам здоровья (табл. 6). Группы здоровья формировали по основному (самому тяжелому) заболеванию. В I группу здоровья вошли два ребенка из 2-й группы наблюдения, которые родились доношенными с массой при рождении более 2000 г и к возрасту 1 год не имели изменений в состоянии здоровья.

** Constant Positive Airway Pressure — режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением.

Во II группу здоровья вошли 35,29% детей от экстракорпорального оплодотворения и 43,24% детей из группы естественного зачатия. Дети II группы здоровья имели изменения в виде функционирующего овального окна, микроаномалии развития (пиелозектазии, деформации и перетяжки желчного пузыря), метаболических нарушений миокарда по данным ЭКГ, функциональных нарушений кишечника, переболевшие острыми заболеваниями более 4 раз за год. К III группе здоровья отнесены 44,11% детей 1-й группы и 37,83% детей 2-й группы. Дети III группы здоровья наблюдались по поводу аллергического дер-

матита, расстройств зрения, компенсированной формы гидроцефалии, задержки этапов развития.

К IV группе здоровья отнесены 14,7% детей 1-й группы и 8,1% детей 2-й группы. Эти дети имели субкомпенсированную форму гидроцефалии, паретическое поражение конечностей с разной степенью выраженности утраты функции, нарушения зрения. К V группе здоровья отнесены два ребенка из группы экстракорпорального оплодотворения (один ребенок с нарушением зрения с исходом в слепоту и один ребенок с детским церебральным параличом) и два ребенка с детским церебральным параличом, зачатых в естественном цикле.

Таблица 2. Структура патологии детей в неонатальном периоде, абс (%)

Table 2. Structure of the diseases of children in the neonatal period

Патология	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=37)	Достоверность (p)
Респираторный дистресс-синдром	17 (50,0)	17 (45,9)	0,9
Сепсис	2 (5,88)	1 (2,7)	0,016
Пневмония	4 (14,76)	2 (5,4)	0,021
ФАП (гемодинамически значимый)	9 (26,47)	8 (21,62)	0,7
Геморрагическое поражение ЦНС			
ВЖК I степени	6 (18,7)	9 (24,32)	0,7
ВЖК II степени	9 (28,1)	7 (18,91)	0,45
ВЖК III степени	1 (2,94)	1 (2,7)	0,9
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС			
Церебральная ишемия I–II степени	14 (41,17)	16 (43,24)	0,8
Церебральная ишемия III степени	15 (44,11)	18 (48,64)	0,8

Таблица 3. Физическое развитие детей в скорректированном возрасте 1 год, абс (%)

Table 3. Physical development of children at the corrected age of 1 year

Показатель физического развития	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=37)	Достоверность (p)
Среднее гармоничное	19 (55,88)	27 (72,97)	0,04
Выше среднего, гармоничное	2 (5,88)	2 (5,4)	0,9
Высокое гармоничное	—	—	
Дисгармоничное (дефицит массы)	11 (32,35)	8 (21,62)	0,06
Дисгармоничное (избыток массы)	1 (2,94)	—	0,00

Примечание. ФАП – функционирующий артериальный проток; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние.

Таблица 4. Структура неврологической патологии в скорректированном возрасте 1 год, абс (%)

Table 4. The structure of neurological pathology at the corrected age of 1 year

Патология	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=37)	Достоверность (p)
Резидуальные последствия перинатального поражения ЦНС (G96)			
Различные формы гидроцефалии (G91)	15 (44,11)	3 (8,10)	0,03
Задержка этапов развития (R62)	27 (79,41)	17 (45,94)	0,001
Расстройство вегетативной автономной нервной системы (G90.9)	11 (32,35)	9 (24,32)	0,076
Органическое поражение ЦНС			
Детские церебральные параличи (G80.0–G80.9)	1 (2,94)	2 (5,41)	0,04
Другие паралитические синдромы (G 83)	18 (52,94)	17 (45,94)	0,09

Таблица 5. Структура соматической патологии детей в скорректированном возрасте 1 год, абс (%)

Table 5. The structure of somatic pathology of children at the corrected age of 1 year

Патология	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=37)	Достоверность (p)
Патология ЖКТ (K55–K63)	26 (76,47)	24 (64,86)	0,06
Рахит (E55.0)	27 (79,41)	22 (59,46)	0,06
БЛД (P27.1)	5 (14,71)	6 (16,22)	0,9
Анемия (D50–D64)	16 (47,06)	10 (27,03)	0,07
Аллергический дерматит (L23)	16 (47,06)	16 (43,24)	0,9
Врожденные пороки развития (Q10, Q24)	2 (5,88)	5 (13,51)	0,09
Другие расстройства зрения (H53.8)	11 (32,35)	6 (16,21)	0,001
Нарушение зрения, включая слепоту (H54)	1 (2,94)	0	0,000

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БЛД — бронхолегочная дисплазия.

Таблица 6. Распределение детей по группам здоровья, абс (%)

Table 6. The distribution of children on groups of health

Группа здоровья	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=37)	Достоверность (p)
I	0	2 (5,4)	0,001
II	12 (35,29)	16 (43,24)	0,08
III	15 (44,11)	14 (37,83)	0,04
IV	5 (14,70)	3 (8,10)	0,04
V	2 (5,88)	2 (5,40)	0,09

Закключение

Состояние здоровья детей первого года жизни зависит от состояния здоровья матери, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, условий внутриутробного развития, срока гестации, степени зрелости на момент родов. В неонатальном периоде эти дети склонны к инфекционным заболеваниям (сепсис, пневмония), что, возможно, обусловлено персистирующей внутриматочной инфекцией, иммунодефицитным состоянием, связанным с массивной медикаментозной нагрузкой матери при лечении гинекологических заболеваний и бесплодия. В течение первого года жизни дети от экстракорпорального

оплодотворения чаще переносят острые заболевания, что также может быть связано с транзитным иммунодефицитом. К скорректированному возрасту 1 год лидирующей патологией, определяющей III и IV группы здоровья, являются заболевания нервной системы: гидроцефалия, задержка этапов развития. По наличию фоновых заболеваний, таких как функциональные нарушения кишечника, рахит, анемия, врожденные пороки, дети от экстракорпорального оплодотворения не отличаются от детей, зачатых в естественном цикле. Улучшение состояния их здоровья зависит от качества подготовки женщины к беременности, ведения беременности и пролонгированного наблюдения детей в течение раннего детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Стасова Ю.В., Терещенко В.А. Здоровье недоношенных детей при многоплодной индуцированной беременности. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 3: 305–309. [Chernenkov Yu.V., Nechaev V.N., Stasova Yu.V., Tereshchenko V.A. Health of premature babies in a multiple pregnancy induced. Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal 2015; 3: 305–309. (in Russ)]
2. Valenzuela-Alcaraz B., Crispi F., Bijns B., Cruz-Lemini M., Creus M., Sitges M. et al. Assisted Reproductive Technologies Are Associated With Cardiovascular Remodeling In Utero That Persists Postnatally. Circulation 2013; 128: 1442–1450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002428
3. Belva F., Henriot S., Van den Abbeel E., Camus M., Devroey P., Van der Elst J. et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. Human Reproduction 2008; 10: (23): 2227–2238. DOI: 10.1093/humrep/den254
4. Shih W., Rushford D.D., Bourne H., Garrett C., McBain J.C., Healy D.L., Baker H.W.G. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. Human Reproduction 2008; 7: (23): 1644–1653. DOI: 10.1093/humrep/den150
5. Стасова Ю.В., Терещенко В.А. Показатели здоровья недоношенных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 5: 367–370. [Stasova Yu.V., Tereshchenko V.A. indicators of the health of premature infants born with assisted reproductive technologies. Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal 2015; 5: 367–370. (in Russ)]

6. Копылова И.В., Витязева И.И. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Проблемы эндокринологии 2012; 1: 54–60. [Kopylova I.V., Vityazeva I.I. Health and endocrine status of children born through assisted reproductive technologies (review). Problemy endokrinologii 2012; 1: 54–60. (in Russ)]
7. Киселева М.А. Здоровье детей, рожденных доношенными в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье» 2016; 1: 32–36. [Kiseleva M.A. Health of children born full-term in the result of assisted reproductive technologies. Chelovek i zdorov'e (Kursk scientific and practical Bulletin) 2016; 1: 32–36. (in Russ)]
8. Новикова Н.О., Ипполитова Л.И. Особенности раннего неонатального периода у детей после экстракорпорального оплодотворения. Вестник новых медицинских технологий 2013; 56 (3): 271–273. [Novikova N.O., Ippolitova L.I. Features of early neonatal period in children after in vitro fertilization. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij 2013; 56 (3): 271–273. (in Russ)]
9. Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59 (5):15–25. [Keshishian E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. The health and development of children born after in vitro fertilization. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 5: 15–25. (in Russ)]
10. Мансимова В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Педиатр фармакол 2011; 8 (2): 27–31. [Mansimova V.O. Current state of health of children born of assisted reproductive technologies. Pediatr farmakol 2011; 8 (2): 27–31. (in Russ)]
11. Соболева М.К., Киншт Д.А., Айзикович И.В. Антенатальный и ранний неонатальный периоды у детей, зачатых в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2014; 12 (3): 93–99. [Soboleva M.K., Kinst D.A., Aizikovich I.V. Antenatal and early neonatal periods in children born under assisted reproductive technologies. Vestnik NSU (Series: Biology, clinical medicine) 2014; 12 (3): 93–99. (in Russ)]
12. Суманеева А.С., Муц Е.Ю., Макарова Ю.В. Состояние здоровья детей дошкольного возраста, рожденных путем экстракорпорального оплодотворения. Смоленский медицинский альманах 2016; 1: 234–237. [Sumaneeva A.S., Muts E.Yu., Makarova Yu.V. health Status of preschool children born by in vitro fertilization. Smolenskij meditsinskij al'manakh 2016; 1: 234–237. (in Russ)]
13. Мельник Л.А., Иова А.С., Шугарева Л.М. Состояние здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Педиатрия 2017; 96 (1): 110–116. [Mel'nik L.A., Iova A.S., Suhareva L.M. Health of children born using assisted reproductive technologies. Pediatrya 2017; 96 (1): 110–116. (in Russ)]
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Смирнов И.Е. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии. Вестник РАМН 2015; 70 (3): 307–314. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Smirnov I.E. Medico-social problems of assisted reproductive technologies from the standpoint of pediatrics. Vestnik RAMN 2015; 70 (3): 307–314. (in Russ)]
15. Киншт Д.А., Соболева М.К., Айзикович И.В. Распространенность врожденных пороков развития у новорожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Вестник уральской медицинской академической науки 2014; 47 (1): 44–48. [Kinst D.A., Soboleva M.K., Aizikovich I.V. Prevalence of congenital malformations among newborn infants after assisted reproductive technologies. Vestnik ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki 2014; 47 (1): 44–48. (in Russ)]
16. Киншт Д.А., Соболева М.К., Айзикович И.В. Индуцированная беременность: антенатальный период и здоровье новорожденных (обзор литературы). Вестник уральской медицинской академической науки 2015; 54 (3): 65–72. [Kinst D.A., Soboleva M.K., Aizikovich I.V. Induced pregnancy: antenatal period and the health of the newborn (review of literature). Vestnik ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki 2015; 54 (3): 65–72. (in Russ)]
17. Приказ МЗ РФ от 30.12.2003 г №621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей». [www.legalacts.ru> doc/prikaz/ rf-ot-30122003-n-621](http://www.legalacts.ru/doc/prikaz/rf-ot-30122003-n-621) [Order of Ministry of Health of RF 30.12.2003 №621 «On a comprehensive assessment of the health of children». [www.legalacts.ru> doc/prikaz/ rf-ot-30122003-n-621](http://www.legalacts.ru/doc/prikaz/rf-ot-30122003-n-621) (in Russ)]
18. Краева О.А., Башмакова Н.В., Винокурова Е.А. Исходы беременности у женщин с преодоленным невынашиванием. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58 (1): 8–12. [Krayeva O.A., Bashmakova N.V., Vinokurova E.A. Pregnancy outcomes in women with overcome miscarriage Ros vestn perinatol i pediatri 2013; 58 (1): 8–12. (in Russ)]

Поступила 14.06.17

Received on 2017.06.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных

У.Ф. Насирова¹, Р.М. Тастанова², А.А. Пак³, М.К. Шарипова³

¹Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан;

²Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан;

³Республиканский центр «Скрининг матери и ребенка», Ташкент, Узбекистан

Early diagnosis of carnitine insufficiency in premature infants

U.F. Nasirova¹, R.M. Tastanova², A.A. Pak³, M.K. Sharipova³

¹Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan;

²Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan;

³Republican Center "Mother and Child Screening", Tashkent, Uzbekistan

Представлены собственные данные о обследовании 45 недоношенных детей в зависимости от срока гестации. Проведено общее клиническое обследование и исследование уровня свободного и ацилированного карнитина в крови. Установлены неспецифические клинические признаки карнитинового дефицита у недоношенных детей. Исследование карнитинового обмена выявило зависимость изучаемых показателей от гестационного срока недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, срок гестации, карнитиновый дефицит, свободный карнитин, общий карнитин, ацил-карнитины.

Для цитирования: Насирова У.Ф., Тастанова Р.М., Пак А.А., Шарипова М.К. Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 39–44. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–39–44

The authors present their finding from the examination of 45 premature babies depending on the gestational age. A general clinical examination and study of free and acylated carnitine levels in blood were performed. Nonspecific clinical signs of carnitine deficiency in premature infants have been established. The study of carnitine metabolism revealed the dependence of the studied parameters on the gestational age of premature infants.

Key words: premature infants, gestational age, carnitine deficiency, free carnitine, total carnitine, acylcarnitines.

For citation: Nasirova U.F., Tastanova R.M., Pak A.A., Sharipova M.K. Early diagnosis of carnitine insufficiency in premature infants. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(3): 39–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–39–44

Современные технологии, используемые при выхаживании недоношенных новорожденных, направлены на оказание помощи с учетом тяжести их состояния. На адаптационные возможности недоношенных детей в неонатальном и последующие возрастные периоды жизни влияют особенности клеточного энергообмена [1–3].

Недоношенность характеризуется вторичной функциональной карнитиновой недостаточностью, которая определяется снижением клеточной биоэнергетики, слабостью внутриклеточного гомеостаза, тенденцией к незавершенному гликолизу. Карнитиновая недостаточность у недоношенных обусловлена рядом причин: низким уровнем эндогенного синтеза в связи с незрелостью фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, прекращением транспорта кар-

нитина через плаценту после родов, пониженной способностью тканей к захвату и накоплению карнитина [1, 4, 5].

Дефицит карнитина у недоношенных детей клинически проявляется мышечной гипотонией или дистонией, быстрой истощаемостью рефлексов, сниженной терморегуляцией, нарушением равновесия между процессами возбуждения и угнетения в центральной нервной системе (ЦНС), снижением аппетита и малой прибавкой массы тела. Чем меньше срок гестации при рождении младенца, тем в большей степени у него проявляется карнитиновый дефицит. Хроническая и острая гипоксия в свою очередь вызывает множество нарушений, самыми важными из которых являются повреждения нервной системы и сердца (гипоксическая кардиопатия), усиливающие потребность тканей в карнитине [1–3, 6, 7].

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение показателей карнитинового обмена и клинических проявлений его дефицита у недоношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

В Республиканском перинатальном центре и специализированном детском учреждении № 5 г. Ташкента обследованы 45 недоношенных новорожденных, которые были разделены на две группы в зависимости

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Насирова Умида Ферузовна — д.м.н., зав. кафедрой неонатологии Ташкентского института усовершенствования врачей 100007 Узбекистан, Ташкент, ул. Паркентская, д. 51

Тастанова Роза Мамирбековна — магистр кафедры неонатологии Ташкентского педиатрического медицинского института 100140 Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, 223

Пак Антонина Аликовна — врач-генетик Республиканского центра «Скрининг матери и ребенка»

Шарипова Мадина Каримовна — директор Республиканского центра «Скрининг матери и ребенка»

100140 Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, 5 проезд, д. 3

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных недоношенных новорожденных
Table 1. Clinical characteristics of the examined preterm infants

Показатель	Недоношенные 27–31 нед (n=12)		Недоношенные 32–36 нед (n=33)	
	абс.	%	абс.	%
Поражение ЦНС:	11	91,6±8,0	27	81,8±6,7
– гипоксически-ишемическая энцефалопатия с преобладанием синдрома угнетения	9	75,0±12,5	21	63,6±8,4
– быстрая истощаемость рефлексов	7	58,3±14,2	16	48,4±8,7
– снижение терморегуляции	6	50,0±14,4	12	36,3±8,4
– мышечная гипотония или дистония	8	66,6±13,6	19	57,5±8,6
Респираторный дистресс-синдром	7	58,3±14,2	13	39,3±8,5
Бронхолегочная дисплазия	5	41,6±14,2	14	42,4±8,6
Гипоксическая кардиопатия:	8	66,6±13,6	25	75,7±7,5
– бледность	5	41,6±14,2	17	51,5±8,7
– мраморность кожных покровов	7	58,3±14,2	9	27,2±7,8
– цианоз носогубный	4	33,3±13,6	15	45,4±8,7
– акроцианоз	2	16,6±10,8	5	15,1±6,2
– систолический шум	4	33,3±13,6	8	24,2±7,5
– тахи- или брадикардия	8	66,6±13,6	13	39,3±8,5
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	7	58,3±14,2	15	45,4±8,7
– вялый сосательный рефлекс	6	58,3±14,4	14	42,4±8,6
– синдром срыгивания	3	25,0±12,5	7	21,2±7,1
– повышение нервно-рефлекторной возбудимости желудочно-кишечного тракта	1	16,6±8,0	6	18,1±6,7
Затяжная гипербилирубинемия	5	41,6±14,2	16	48,4±8,7
Конъюгационная желтуха неуточненной этиологии	2	16,6±10,8	3	9,1±5,0

от срока гестации при рождении. В 1-ю группу включены 13 детей с гестационным сроком 27–31 нед ($30,51 \pm 0,5$ нед), с массой тела при рождении $2235,4 \pm 62,1$ г, длиной тела $42,3 \pm 0,2$ см, окружностью головы $30,5 \pm 0,3$ см, окружностью груди $28,4 \pm 0,3$ см. Во 2-ю группу включены 33 ребенка с гестационным сроком 32–36 нед ($34,2 \pm 0,3$ нед), с массой тела при рождении $2051,3 \pm 62,4$ г, длиной тела $42,8 \pm 0,5$ см, окружностью головы $31,6 \pm 0,5$ см, окружностью груди $29,4 \pm 0,5$ см. Контрольную группу составил 41 доношенный новорожденный.

Всем детям проведено исследование общего и свободного карнитина и ацилкарнитина методом тандемной масс-спектрометрии (Perkin Elmer). Для дополнительной характеристики возможной недостаточности карнитина вычислялся коэффициент ацилкарнитина/свободный карнитин. Показатели карнитинового обмена определяли на 1-й и 4-й неделях жизни ребенка. Статистическая обработка результатов

включала оценку достоверности различий средних значений измерений по критерию Стьюдента с заданным уровнем надежности ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение за детьми позволило установить, что недоношенные новорожденные имели различные изменения со стороны органов и систем, обусловленные общей незрелостью организма (табл. 1). Как видно из табл. 1, у большинства недоношенных новорожденных, независимо от сроков гестации при рождении, наблюдалось поражение ЦНС в виде гипоксически-ишемической энцефалопатии ($у 75,0 \pm 12,5$ и $63,6 \pm 8,4\%$ в 1-й и 2-й группах) с преобладанием синдрома угнетения, быстрой истощаемости рефлексов и мышечной гипотонии. Респираторный дистресс-синдром наблюдался в $58,3 \pm 14,2$ и $39,3 \pm 8,5\%$ случаев, бронхолегочная дисплазия – в $41,6 \pm 14,2$ и $42,4 \pm 8,6\%$ случаев соответственно.

Таблица 2. Сравнительные показатели карнитинового (в мкмоль/л) обмена у недоношенных и доношенных детей ($M \pm m$)
 Table 2. Comparative indicators of carnitine metabolism in preterm and term children, ($M \pm m$)

Показатель	Недоношенные дети, $n=45$	Доношенные дети, $n=41$
Свободный карнитин (CO)	20,63±0,86	27,45±3,21 [#]
Короткоцепочечные АК		
C2	14,51±0,71	12,62±0,94
C3	1,13±0,11	0,99±0,07
C4	0,15±0,01	0,16±0,01
C4OH/C3DC*	0,06±0,004	0,05±0,004
C5	0,14±0,01	0,23±0,01 ^{##}
C5:1	0,01±0,003	0,01±0,001
C5D/C6OH*	0,04±0,004	0,03±0,003 [#]
C5OH/C4DC*	0,11±0,01	0,14±0,01
Среднецепочечные АК*		
C6	0,03±0,002	0,03±0,003
C6DC	0,04±0,00	0,03±0,004
C8	0,05±0,012	0,06±0,01
C8:1	0,04±0,004	0,06±0,01 ^{##}
C10	0,07±0,01	0,07±0,005
C10:1	0,04±0,003	0,04±0,002
C10:2	0,01±0,001	0,01±0,001
Длинноцепочечные АК		
C12	0,05±0,01	0,05±0,01 [#]
C12:1	0,03±0,01	0,03±0,004
C14	0,13±0,01	0,14±0,01
C14:1	0,05±0,004	0,05±0,003
C14:2	0,02±0,001	0,02±0,001
C14OH	0,01±0,001	0,01±0,001
C16	1,56±0,20	1,57±0,20
C16:1	0,10±0,01	0,10±0,01
C16:1OH	0,03±0,003	0,03±0,003
C16OH	0,01±0,001	0,01±0,001
C18	0,77±0,07	0,78±0,07
C18:1	1,25±0,10	1,26±0,10
C18:1OH	0,02±0,002	0,02±0,002
C18:2	0,33±0,03	0,34±0,03
C18OH	0,004±0,001	0,005±0,001
Карнитиновый индекс	1,04±0,04	0,84±0,05 [^]
Общий карнитин	41,43±1,52	46,40±3,43

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – Раздельное определение указанных ацилкарнитинов (АК) в используемой методике неосуществимо. Достоверность различий между группами недоношенных и доношенных детей: [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,001$; [^] $p < 0,01$.

Гипоксическая кардиопатия у обследованных детей сопровождалась бледностью, мраморностью кожных покровов, систолическим шумом и нарушениями ритма в $66,6 \pm 13,6$ и $75,7 \pm 7,5\%$ случаев в 1-й и 2-й группах соответственно. Дисфункция

желудочно-кишечного тракта в большей степени проявлялась вялым сосательным рефлексом и синдромом срыгивания (у $58,3 \pm 14,2$ и $45,4 \pm 8,7\%$ детей соответственно). Затяжная гипербилирубинемия наблюдалась почти у половины детей обеих групп.

Таблица 3. Показатели карнитинового обмена (в мкмоль/л) у недоношенных детей ($M \pm m$)

Table 3. Value of carnitine metabolism in preterm infants ($M \pm m$)

Показатель	Недоношенные дети (n=45)	
	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=33)
Свободный карнитин	$28,08 \pm 1,41$	$17,92 \pm 0,54^{##}$
Короткоцепочечные АК		
C2	$17,50 \pm 1,56$	$13,43 \pm 0,71^{\#}$
C3	$1,47 \pm 0,34$	$1,01 \pm 0,08$
C4	$0,14 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$
C4OH/C3DC*	$0,07 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$
C5	$0,15 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,01$
C5:1	$0,01 \pm 0,002$	$0,01 \pm 0,004$
C5DC/C6OH*	$0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,004$
C5OH/C4DC*	$0,13 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$
Среднецепочечные АК		
C6	$0,03 \pm 0,004$	$0,03 \pm 0,003$
C6DC	$0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,004$
C8	$0,04 \pm 0,004$	$0,05 \pm 0,02$
C8:1	$0,04 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$
C10	$0,09 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01^{\#}$
C10:1	$0,04 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,003$
C10:2	$0,01 \pm 0,002$	$0,01 \pm 0,001$
Длинноцепочечные АК		
C12	$0,07 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$
C12:1	$0,03 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$
C14	$0,15 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,02$
C14:1	$0,05 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,004$
C14:2	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,001$
C14OH	$0,01 \pm 0,001$	$0,01 \pm 0,001$
C16	$1,46 \pm 0,42$	$1,59 \pm 0,23$
C16:1	$0,10 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,01$
C16:1OH	$0,03 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,004$
C16OH	$0,01 \pm 0,002$	$0,01 \pm 0,001$
C18	$0,82 \pm 0,14$	$0,75 \pm 0,08$
C18:1	$1,23 \pm 0,20$	$1,26 \pm 0,12$
C18:1OH	$0,02 \pm 0,004$	$0,02 \pm 0,002$
C18:2	$0,29 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,03$
C18OH	$0,00 \pm 0,001$	$0,00 \pm 0,001$
Карнитиновый индекс	$0,86 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,05^{##}$
Общий карнитин	$52,17 \pm 2,82$	$37,52 \pm 1,24^{##}$

Сравнительный анализ выявленных клинических синдромов у детей не выявил статистически значимых межгрупповых различий.

Изучение карнитинового статуса показало (табл.2), что уровень общего карнитина у недоношенных в среднем оказался ниже ($41,43 \pm 1,52$ мкмоль/л) по сравнению с доношенными новорожденными ($46,40 \pm 3,43$ мкмоль/л). Средний уровень свободного карнитина у недоношенных был ниже, чем у доношенных новорожденных: $20,63 \pm 0,86$ и $27,45 \pm 3,21$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$.

Концентрация некоторых короткоцепочечных ацилкарнитинов (C2, C3, C4OH/C3DC, C5D/C6OH) у недоношенных оказалась выше по сравнению с доношенными новорожденными. Однако достоверные различия по сравниваемым показателям выявлены только в отношении концентрации C5D/C6OH ($p < 0,05$). Концентрация длинноцепочечных ацилкарнитинов у недоношенных в целом оказалась ниже, чем у доношенных новорожденных.

Полученные результаты согласуются с данными, полученными L.Sweetman и P. Ashcraft (2001 г.), которые, проведя сравнительный анализ значений ацилкарнитинов у здоровых новорожденных и недоношенных, показали более высокие значения уровня C3 и более низкие значения C4 и C5 у здоровых новорожденных по сравнению с недоношенными. Уровень длинноцепочечных ацилкарнитинов у здоровых новорожденных оказался значительно выше по сравнению с таковыми у недоношенных детей [8].

Карнитиновый индекс, представляющий собой отношение суммы значений ацилкарнитинов к уровню свободного карнитина, был достоверно выше по сравнению с доношенными детьми, что, по данным Е.А. Николаевой и соавт. (2011), является маркером карнитинового дефицита [9].

Сравнительный анализ показателей карнитинового обмена в крови новорожденных 1-й и 2-й групп (табл. 3) установил, что у недоношенных детей с гестационным возрастом 27–31 нед содержание свободного карнитина достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с детьми, родившимися на 32–36-й неделях гестации. Такие же различия выявлены при сравнении содержания общего карнитина ($p < 0,001$). Карнитиновый индекс у детей 1-й группы был ниже по сравнению с детьми 2-й группы ($p < 0,001$).

Полученные нами показатели карнитинового обмена у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста согласуются с данными Н. Donald

и соавт. (2003), А. Gucciardi и соавт. (2015), которые выявили зависимость концентраций свободного карнитина и короткоцепочечных карнитинов от гестационного возраста. Чем меньше гестационный возраст, тем выше уровень свободного карнитина. Этот феномен обусловлен ограниченным синтезом эндогенного свободного карнитина у новорожденных из-за низкой активности α -бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует финальную стадию карнитинового синтеза из α -бутиробетаина в карнитин, а также снижением запасов тканевого карнитина и трансплацентарным переносом материнского карнитина к плоду в течение беременности [10–12]. Предполагается, что выявленная ассоциация между низкой массой тела при рождении и высоким уровнем свободного карнитина связана с уменьшением массы тканей и/или незрелостью переносчика карнитина у маловесных детей, что приводит к низкому уровню тканевого карнитина и высокому уровню общего карнитина в крови.

Таким образом, с учетом полученных нами результатов и данных зарубежных исследователей можно предположить, что недоношенные новорожденные характеризуются более низкой обеспеченностью карнитином по сравнению с доношенными новорожденными. Степень выраженности карнитиновой недостаточности, по-видимому, определяется тяжестью неспецифических клинических проявлений данного состояния: перинатальным поражением ЦНС, изменениями со стороны бронхо-легочной системы, гипоксической кардиопатией, затяжной гипербилирубинемией. Исследование уровня карнитина и его фракций является основным инструментом в диагностике вторичного карнитинового дефицита. Расчет карнитинового индекса необходим для оценки глубины изменений биоэнергетического обмена и разработки тактики медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Выводы

Клинические признаки карнитинового дефицита имеют неспецифический характер, что обосновывает необходимость лабораторного определения показателей карнитинового обмена у детей.

Показателей карнитинового обмена у недоношенных зависят от гестационного срока новорожденных и, по-видимому, обусловлены низкой активностью α -бутиробетаингидроксилазы и трансплацентарным переносом материнского карнитина к плоду в течение беременности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. (ред.) Нарушение клеточного энергообмена у детей. М: Атес Медика Софт 2004; 79. [Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A.(ed) Cellular energy metabolic disturbances in children. Moscow: Ates Medica Soft 2004; 79. (in Russ)]
2. Горбань Т.С., Дегтярева М.В., Бабак О.А., Воронцова Ю.Н., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Динамика концентрации карнитина в сыворотке крови у детей с очень низкой массой тела при рождении. Вопр практич педиатр 2011; 3: 14–18. [Gorban' T.S., Degtyareva M.V.,

- Babak O.A., Vorontsova Yu.N., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V. et al. Dynamics of carnitine concentrations in blood serum in infants with very low birth weight. *Vopr praktich pediatri* (Clinical Practice in Pediatrics) 2011; 3: 14–18. (in Russ)]
3. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2007; 5: 21–26. [Garmaeva V.V. The fetal and neonatal features of the biosynthesis, metabolism, and function of carnitine. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2007; 5: 21–26. (in Russ)]
 4. Алямовская Г.А., Золкина И.В., Кешишян Е.С. Вторичная карнитиновая недостаточность у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г в патогенезе энергетического дефицита на первом–втором году жизни и возможности ее коррекции. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 4 (2): 126–131. [Alyamovskaya G.A., Zolkina I.V., Keshishian E.S. Secondary carnitine deficiency in low birth weight (less than 1500 g) premature infants in the pathogenesis of energy deficiency during their first-second years of life and possibilities of its correction. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 4 (2): 126–131. (in Russ)]
 5. Брин И.Л. Элькар (20%-й раствор L-карнитина) в педиатрии. Научный обзор. М 2005; 36. [Brin I.L., Elkar (20% solution of L-carnitine) in pediatrics. Scientific review. Moscow 2005; 36. (in Russ)]
 6. Koumantakis E., Sifakis S., Koumantaki Y., Hassan E., Matalliotakis I., Papadopoulou E. et al. Plasma carnitine levels of pregnant adolescents in labor. *J Pediat Adolesc Gynecol* 2001; 14: 65–69.
 7. O'Donnell J., Finan N.N., Rich W., Barshop B.A., Barrington K.J. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2002; 109: 4: 622–626.
 8. Sweetman L., Ashcraft P. Newborn screening by tandem mass spectrometry: gaining experience. *Clinical chemistry* 2001; 47: 11: 1937–1938.
 9. Николаева Е.А., Золкина И.В., Харабадзе М.Н. Коррекция недостаточности карнитина у детей с митохондриальными заболеваниями. *Практика педиатра* 2011; октябрь: 44–48. [Nikolaeva E.A., Zolkina I.V., Kharabadze M.N. Correction of carnitine deficiency in children with mitochondrial diseases. *Praktika pediatri* 2011; October: 44–48. (in Russ)]
 10. Chace D.H., Pons R., Chiriboga C.A., McMahon D.J., Tein I., Naylor E.W. et al. Neonatal blood carnitine concentrations: normative data by electrospray tandem mass spectrometry. *Pediatric Research* 2003; 53: 5: 823–829.
 11. Gucciardi A., Zaramella P., Costa I., Pirillo P., Nardo D., Naturale M. et al. Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spot and plasma of preterm and full-term newborns. *Pediatric Research* 2015; 77: 1: 36–47. DOI:10.1038/pr.2014.142
 12. Meyburg J., Schulze A., Kohlmüller D., Poschl J., Linderkamp O., Hoffmann G.F. et al. Acylcarnitine profiles of preterm infants over the first four weeks of life. *Pediatric Res* 2002; 52: 5: 720–723.

Поступила 08.04.18

Received on 2018.04.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Перинатальные исходы на фоне различных методов профилактики гипертензивных расстройств при беременности

Н.А. Шахбазова

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку

Perinatal outcomes in cases with various methods of prevention of hypertensive disorders during pregnancy

N.A. Shakhbazova

Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния новорожденных, рожденных от матерей с различными факторами риска гипертензивных расстройств в зависимости от метода профилактики данной патологии. Проанализировано состояние 130 новорожденных от матерей с факторами риска, которые получили в период гестации различные методы профилактики преэклампсии. В сравниваемых группах изучались исходы беременности, частота и структура гипертензивных нарушений, сроки и методы родоразрешения, а также частота заболеваемости и смертности новорожденных в зависимости от метода превентивной терапии гипертензивных расстройств. Для оценки связи между качественными признаками применялся критерий Пирсона χ^2 . В ходе исследования было установлено, что традиционная профилактика снижает развитие гипертензивных расстройств почти в 2 раза ($p < 0,05$), разработанная нами профилактическая терапия с иммунокоррекцией оказалась более эффективной в 4 раза ($p < 0,01$) при сравнении с беременными, не получившими превентивного лечения. Предложенная нами методика позволила предупредить тяжелые формы патологии и такие осложнения беременности, как задержка внутриутробного развития и антенатальная гибель плода. Частота рождения недоношенных детей снизилась в 3,3 раза по сравнению с пациентками без лечения и в 3 раза при сравнении с беременными, получившими общепринятые методы профилактики. Показатели общей заболеваемости новорожденных снизились в 1,5 раза в группе с общепринятым лечением по сравнению с беременными без лечения и в 3 раза в группе получивших профилактику по новой методике.

Ключевые слова: дети, новорожденные, преэклампсия, профилактика, заболеваемость, смертность.

Для цитирования: Шахбазова Н.А. Перинатальные исходы на фоне различных методов профилактики гипертензивных расстройств при беременности. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 45–50. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–45–50

The objective of this research was studying the state of newborns born to mothers with various risk factors for hypertensive disorders in dependence of the method of prevention of this pathology. The state of 130 newborns of mothers with risk factors who received various methods of preeclampsia prevention during the gestation was analyzed. In the groups of comparison, pregnancy outcomes, incidence and structure of hypertensive disorders, timing and modes of delivery, as well as the morbidity and mortality rates of newborns, depending on the method of preventive therapy of hypertensive disorders were studied. The Pearson criterion χ^2 was used to evaluate the relation between qualitative characteristics. The study found that conventional prevention almost halves the development of hypertensive disorders ($p < 0.05$), the preventive therapy with immune correction developed by us turned out to be 4 times as effective ($p < 0.01$) vs. the pregnant women who did not receive any preventive treatment. The proposed method allows preventing severe forms of pathology and complications of pregnancy, such as intrauterine growth retardation and antenatal foetal death. The incidence of birth of premature infants decreased by a factor of 3.3 vs. the patients without treatment and by a factor of 3 vs. the pregnant women who received conventional methods of prevention. The indicators of the total morbidity of newborns decreased by a factor of 1.5 in the group with conventional treatment vs. the pregnant women without any treatment and by a factor of 3 in the group receiving prevention using the new method.

Key words: children, newborns, preeclampsia, prevention, morbidity, mortality.

For citation: Shakhbazova N.A. Perinatal outcomes in cases with various methods of prevention of hypertensive disorders during pregnancy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 45–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–45–50

Гипертензивные расстройства при беременности занимают ведущие позиции среди проблем современного акушерства, поскольку существенно влияют на показатели как материнской, так и перинатальной заболеваемости и смертности. Частота гипертензивных расстройств колеблется в широком диапазоне — от 5 до 22% [1–3]. Этот по-

казатель зависит от многих факторов, прежде всего от уровня социально-экономического развития страны, этнической принадлежности беременной, а также качества и доступности оказываемой медицинской помощи, роста общей заболеваемости среди женщин и количества беременных позднего репродуктивного возраста. О патологическом влиянии гипертензивных нарушений на состояние плода свидетельствуют данные многочисленных исследований [4–8].

Несмотря на современные успехи в профилактике, диагностике и лечении гипертензивных расстройств при беременности, частота тяжелых форм колеблется

© Шахбазова Н.А., 2018

Адрес для корреспонденции: Шахбазова Наила Акиф кызы — к.м.н., доц., научный руководитель отдела акушерства Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0002-7702-4911 AZ1002 Азербайджан, Баку, Ясамальский район, ул. Казымзаде Казыма, д. 118

от 7 до 16% и не имеет тенденции к снижению [9–11], а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную и составляет от 18 до 30% [4–8, 12]. Каждый четвертый ребенок при этой патологии имеет последствия перенесенной гипоксии [2, 6]. Перинатальная заболеваемость также не имеет устойчивой тенденции к снижению (463,0–780,0 на 1000) [11, 12]. Перинатальная заболеваемость и смертность при преэклампсии обусловлены недоношенностью, хронической гипоксией, внутриутробной задержкой роста плода [1, 2, 5, 6]. Преэклампсия составляет до 15% причин в структуре преждевременных родов [12–14]. Одним из самых неблагоприятных осложнений при преэклампсии остается плацентарная недостаточность, которая приводит к хронической гипоксии плода, оказывающей неблагоприятное воздействие на формирование и функционирование различных органов и систем [1, 2, 8].

Поскольку гипертензивные расстройства при беременности приводят к увеличению частоты преждевременных родов, соответственно наблюдается рост количества маловесных и глубоко недоношенных детей. Это создает определенные сложности в их выхаживании, влечет за собой большие материальные затраты, в ряде случаев приводит к инвалидизации, а в будущем требует длительной реабилитации и адаптации таких детей к обществу. Поэтому проблема гипертензивных расстройств носит не только медицинский, но и социальный характер.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния новорожденных, рожденных от матерей с различными факторами риска гипертензивных расстройств в зависимости от метода профилактики данной патологии.

Материал и методы

Обследованы 130 беременных с факторами риска гипертензивных расстройств начиная с I триместра гестации (до 15 нед беременности). В зависимости от проводимых профилактических мероприятий обследованные беременные были разделены на три группы:

1-я группа — 50 беременных, не получавших медикаментозной профилактики возможных гипертензивных расстройств;

2-я группа — 40 беременных, получавших общепринятые традиционные методы профилактики гипертензивных расстройств;

3-я группа — 40 беременных, которым, наряду с традиционными методами профилактики гипертензивных расстройств, проводили иммунокорригирующую терапию.

Мы изучили также состояние новорожденных в этих группах.

Критерием отбора пациенток служило наличие у них различных клинико-анамнестических и иммунологических маркеров преэклампсии. Особое внимание

обращалось на основные факторы риска преэклампсии, такие как возраст (до 18 лет и старше 35 лет), паритет (первобеременные или повторнородящие), временной интервал между родами при повторных беременностях (до 2 лет или более 10 лет), повышенный индекс массы тела более 30, исходные показатели систолического и диастолического давления, преморбидный фон (заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринопатии, варикозная болезнь, антифосфолипидный синдром и др.), репродуктивные потери в прошлом (наличие трофобластной болезни, антенатальная гибель плода, задержка внутриутробного развития, неразвивающаяся беременность и т.д.), неблагоприятный семейный анамнез (наличие гипертензии, инфаркта, инсульта, тромбофилических расстройств, сахарного диабета у ближайших родственников, случаи преэклампсии, эклампсии, бесплодия у матери, сестер и т.д.). Подробному анализу подвергалась генеративная функция обследованных (бесплодие, поликистоз яичников, применение вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия и др.). К иммунологическим факторам риска преэклампсии были отнесены установленные нами в предыдущих исследованиях следующие маркеры: патологическое увеличение титра аутоантител ANCA, антител к β -гликопротеину, антител к белкам S-100 и иммуносупрессивное состояние общей иммунной реактивности организма, снижение уровня плацентарного фактора роста до 100 пг/мл в крови беременных на 10–15-й неделе беременности [15]. Оценка общей характеристики беременных показала однородность изучаемых групп, что позволило нам провести сравнение клинического течения беременности и результатов применения лечебных мероприятий у данного контингента женщин.

На сегодняшний день доказана эффективность применения для предотвращения преэклампсии и ее осложнений у женщин с *низким риском* следующих мер: назначение препаратов кальция (1 г/сут внутрь) женщинам с низким содержанием кальция в рационе (<600 мг/сут), комплексов витаминов с фолиевой кислотой, отказ от курения, алкоголя и физических нагрузок.

Для профилактики преэклампсии и ее осложнений у женщин с *повышенным риском* рекомендуется назначение препаратов кальция (1 г/сут) в случае его низкого потребления, а также аспирин в низкой дозе (75–162 мг/сут) перед сном, прием начинается после 12 нед беременности (но не позднее 16 нед) и продолжается до 32 нед. Женщинам с плацентарными осложнениями (в том числе с преэклампсией) в анамнезе могут назначаться профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов. Считается полезным применение L-аргинина, прием мультивитаминов с фолиевой кислотой, увеличение продолжительности домашнего отдыха в III триместре и уменьшение нагрузки и стресса, воздержание от алкоголя и курения. Эти рекомендации

[16, 17] легли в основу лечебно-профилактических мероприятий, примененных в нашей работе.

Исходя из того, что иммунная система беременных с гипертензивными расстройствами претерпевает определенные изменения, нами была предпринята попытка сочетанного применения общепринятой традиционной и иммунокорректирующей терапии в комплексной профилактике указанных нарушений. В последние годы возрос интерес клиницистов к методам воздействия на иммунную систему при беременности. Публикации последних лет свидетельствуют об успешном использовании в лечении патологических состояний различной этиологии в период гестации медикаментозных средств, оказывающих действие на то или иное звено иммунитета [18–21]. В нашей работе выбор медикаментозных иммуномодулирующих средств проводился с учетом рационального, физиологического и безопасного влияния на организм беременной женщины и плод. Поэтому в качестве иммунокорректирующего средства мы использовали иммуноглобулины. Их защитная функция обусловлена способностью специфически взаимодействовать с различными антигенами. Препарат иммуноглобулин человека нормальный представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из человеческой плазмы крови здоровых доноров, индивидуально проверенных на отсутствие антител к вирусу иммунодефицита человека, вирусу гепатита С и отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Этот препарат в последние годы широко применяется в акушерской практике при иммунодефицитных состояниях, невынашивании беременности и других патологиях гестационного процесса [19–21].

Имуноглобулин человека нормальный назначался нами беременным в дозе 25–50 мл внутривенно капельно на физиологическом растворе, до 4 вливаний в течение 2 нед (2 раза в неделю) в I, II и III триместрах беременности. Лечение предложенным методом были подвергнуты беременные 3-й группы.

С целью оценки эффективности лечебно-профилактических мер в сравниваемых группах изучались исходы беременности, частота и структура гипертензивных нарушений, сроки и методы родоразрешения, а также частота заболеваемости и смертности новорожденных в зависимости от метода превентивной терапии гипертензивных расстройств. Данные, полученные при исследовании, обрабатывались статистическими методами. Для оценки связи между качественными признаками применялся критерий Пирсона χ^2 .

Результаты и обсуждение

Изучение течения гестационного процесса в первой половине беременности показало, что относительно часто во всех группах имели место начавшийся выкидыш, ранний токсикоз, бессимптомная бактериурия и анемия. Причем практически по всем осложнениям

статистически достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Исключение составили инфицирование беременных острой вирусной инфекцией (не отмечено ни у одной пациентки 3-й группы) и инфекции мочевых путей — в 3-й группе эта патология осложняла течение беременности в 2,7 раза реже по сравнению с другими группами ($p < 0,05$), что, возможно, связано с иммунокорректирующим влиянием иммуноглобулина. Наряду с этим у 12% беременных, не получивших профилактику преэклампсии, и у 7,5% беременных, получивших традиционный профилактический комплекс, с 24–25 нед беременности наблюдалось развитие гестационной гипертензии (в 1,6 раза чаще; $p < 0,05$), в то время как у пациенток с иммунокорректирующей терапией это осложнение отсутствовало. Изучение течения беременности в III триместре показало (табл. 1), что в целом развитие гипертензивных расстройств наблюдалось у 35 (70,0%) беременных 1-й группы, у 15 (37,5%) — во 2-й группе и у 7 (17,5%) — в 3-й группе.

Эти данные говорят о том, что традиционная профилактика снижала развитие патологии почти в 2 раза ($p < 0,05$), а разработанная нами профилактическая терапия — в 4 раза ($p < 0,01$). Причем наилучшие результаты по всем осложнениям III триместра отмечались у пациенток 3-й группы: не было таких осложнений, как тяжелая преэклампсия, гипоксия, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) и антенатальная гибель плода, HELLP (гемолиз, повышение уровня ферментов печени, тромбоцитопения) синдром, эклампсия. Гестационная гипертензия в этой группе имела место у 12,5% беременных, что в 2,4 и 1,4 раза меньше по сравнению с 1-й и 2-й группами соответственно; преэклампсия средней тяжести наблюдалась в 4,4 и 2,5 раза реже, чем в 1-й и 2-й группах.

Различия в изучаемых группах выявлены также по частоте развития преждевременной отслойки плаценты. Так, общепринятая профилактика способствует незначительному снижению частоты преждевременной отслойки плаценты (статистически незначимо), в то время как при разработанной нами методике профилактики наблюдается статистически достоверное снижение частоты этой патологии в 2,4 раза. В группе беременных, не получивших профилактики гипертензивных состояний, наблюдалась антенатальная гибель плода в 4% случаев, чего не отмечалось у женщин 2-й и 3-й групп. При этом перинатальная смертность в 1-й группе составила при гестационной гипертензии 66,7‰ и при преэклампсии — 300‰, во 2-й группе при преэклампсии 125‰ и отсутствовала в 3-й группе.

До 28 нед беременности гипертензивные нарушения манифестировали почти у каждой третьей беременной 1-й группы, у каждой пятой — во 2-й группе и не наблюдались у беременных 3-й группы. Начало гипертензивных расстройств в сроки гестации 28–34 нед отмечалось с одинаковой частотой у жен-

щин 1-й и 2-й групп (40%), а в 3-й группе наблюдалось в 2,8 раза реже ($p<0,05$) — у 14,3% беременных. Более позднее (после 35 нед беременности) начало гипертензивных расстройств в 3-й группе регистрировалось в подавляющем большинстве случаев (85,8%), что еще раз подчеркивает эффективность предложенных нами превентивных мер.

В процессе исследования мы проанализировали исходы беременности и способы родоразрешения при гипертензивных расстройствах на фоне различных методов профилактики и без таковой. Оказалось, что при осуществлении профилактических мероприятий отмечается улучшение исходов беременности: снижается частота кесарева сечения и более раннего прерывания беременности, соответственно увеличивается гестационный срок беременности при родораз-

решении. Так, в 1-й группе прерывание беременности до 28 нед отмечалось в 10% случаев при развитии преэклампсии (не наблюдалось в других группах).

Преждевременные роды в сроки гестации до 34 нед наблюдались в 1-й группе почти у каждой второй беременной, во 2-й группе у 26,7% и не отмечались в 3-й группе; в сроки гестации более 34 нед — соответственно у 40, 60 и 28,6% пациенток. Своевременное родоразрешение в 1-й группе произошло лишь у 5,7% беременных с гестационной гипертензией, во 2-й группе — у 13,3% пациенток также с гестационной гипертензией, в 3-й группе этот показатель составил 71,4%, что существенно выше, чем в первых двух группах.

Анализ метода родоразрешения показал, что оперативное родоразрешение у пациенток трех групп отмечалось в 62,9%, 40% и 14,3% случаев соответственно,

Таблица 1. Частота осложнений в III триместре беременности у обследованных на фоне и без профилактики гипертензивных состояний, абс (%)

Table 1. The frequency of complications in the III trimester of pregnancy in pregnant women with various methods of preventing hypertensive disorders

Осложнения	Группа обследованных			Достоверность p
	1-я ($n=50$)	2-я ($n=40$)	3-я ($n=40$)	
Гестационная гипертензия	15 (30,0)	7 (17,5)	5 (12,5)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Преэклампсия средней тяжести	11 (22,0)	5 (12,5)	2 (5,0)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,05$
Преэклампсия тяжелая	9 (18,0)	3 (7,5)	0	$p_{1-2}<0,05$
Гипоксия и задержка внутриутробного развития плода	7 (14,0)	2 (5,0)	0	$p_{1-2}<0,05$
HELLP-синдром	1 (2,0)	0	0	—
Эклампсия	1 (2,0)	0	0	—
Преждевременная отслойка плаценты	6 (12,0)	4 (10,0)	2 (5,0)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Антенатальная гибель плода	2 (4,0)	0	0	—
Перинатальная смертность	7 (14,0%)	2 (5,0%)	0	$p_{1-2}<0,05$

Примечание. HELLP-синдром — гемолиз, повышение уровня ферментов печени, тромбоцитопения.

Таблица 2. Состояние новорожденных в зависимости от метода профилактики гипертензивных нарушений в период гестации, абс (%)

Table 1. The state of newborns depending on the method of prevention of hypertensive disorders during the gestation period

Показатель	Группа новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами					
	1-я ($n=35$)		2-я ($n=15$)		3-я ($n=7$)	
	ГГ ($n=15$)	ПЭ ($n=20$)	ГГ ($n=7$)	ПЭ ($n=8$)	ГГ ($n=5$)	ПЭ ($n=2$)
Недоношенные (22–37 нед)	13 (86,7)	20 (100,0)	5 (71,4)	8 (100,0)	1 (20,0)	1 (50,0)
Доношенные (более 37 нед)	2 (13,3)	0	2 (28,6)	0	4 (80,0)	1 (50,0)
Новорожденные с задержкой внутриутробного развития	0	7 (35,0)	0	2 (25,0)	0	0
Масса новорожденных, г	1886 (1300–3100)	1464 (670–2400)	2469 (1450–3300)	2068 (1040–2600)	3325 (2700–3600)	2750 (2300–3200)
Заболеваемость новорожденных	12 (80,0)	17 (85,0)	3 (42,9)	6 (75,0)	1 (20,0)	1 (50,0)
Перинатальная смертность	1 (6,7%)	6 (30,0%)	0	1 (12,5%)	0	0

Примечание. ГГ — гестационная гипертензия; ПЭ — преэклампсия.

т.е. снижается на фоне предложенной превентивной терапии в 4,4 раза при сравнении с беременными, не получающими медикаментозной профилактики преэклампсии и в 2,8 раза по сравнению с беременными, получающими традиционное профилактическое лечение. Причем частота кесарева сечения при преэклампсии превалировала над естественным способом родоразрешения только в 1-й группе беременных ($p<0,05$), во 2-й и 3-й группах она была одинаковой. При гестационной гипертензии частота оперативных и естественных родов в 1-й группе была практически одинаковой, во 2-й — естественное родоразрешение наблюдалось в 2,5 раза чаще, а в 3-й группе у всех беременных роды прошли через естественные родовые пути. Таким образом, статистически значимые различия по исходам родоразрешения нами были получены лишь в группе беременных с преэклампсией.

Для более полной оценки эффективности проводимой терапии мы изучили состояние новорожденных в группах обследуемых беременных (табл. 2, см. рисунок). В результате проведенных исследований установлено улучшение ряда показателей в состоянии новорожденных в зависимости от методов терапии. Так, при традиционном лечении гестационной гипертензии (2-я группа) наблюдалось статистически значимое увеличение (в 2,2 раза; $p<0,05$) процента рождения доношенных детей по сравнению с 1-й группой. В то время как при предложенной нами превентивной терапии (3-я группа) частота рождения доношенных новорожденных была в 6 раз выше ($p<0,01$), чем в 1-й группе, что подчеркивает эффективность разработанной нами методики. Аналогичные различия получены при анализе общей заболеваемости и показателей массы новорожденных.

При преэклампсии у будущих матерей частота рождения недоношенных детей в 1-й и 2-й группах была практически одинаковой, а в 3-й группе — в 2 раза ниже ($p<0,05$). Наблюдалось улучшение других показателей состояния новорожденных: уменьшение частоты рождения новорожденных с задержкой внутриутробного развития почти в 1,5 раза на фоне общепринятой профилактики ($p<0,05$) и отсутствие случаев ЗВУР в 3-й группе; снижение уровня общей заболеваемости новорожденных.

Заключение

Проведенным исследованием установлено, что традиционная профилактика снижает частоту разви-

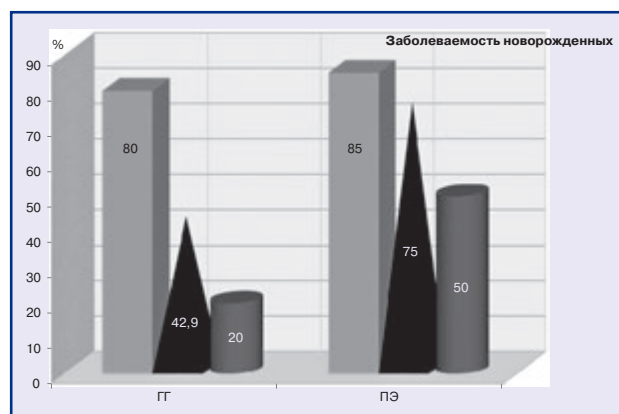


Рис. Сравнительные данные исходов беременности для плода на фоне различных методов терапии.

Fig. Comparative data of pregnancy outcomes for the fetus with various methods of preventing hypertensive disorders.

тия гипертензивных расстройств при беременности почти в 2 раза ($p<0,05$), в то время как разработанная нами профилактическая терапия оказалась более эффективной в 4 раза ($p<0,01$) при сравнении с беременными, не получившими превентивного лечения. Предложенная нами профилактика гипертензивных нарушений с использованием иммуннокоррекции позволила предупредить тяжелые формы патологии и такие осложнения, как ЗВУР и антенатальная гибель плода, существенно снизить частоту преждевременных и оперативных родов, показатели перинатальной смертности и общей заболеваемости новорожденных и др. Беременным с различными факторами риска преэклампсии рекомендуется проведение лечебно-профилактических мероприятий с конца I триместра гестации на протяжении всего гестационного периода, что способствует значительному улучшению исходов беременности со стороны как матери, так и плода.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сухих Г.Т., Ходжаева З.С., Филиппов О.С. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М 2013; 85. [Suhikh G.T., Hodzhaeva Z.S., Filippov O.S. Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the puerperium. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow 2013; 85. (in Russ)]
2. Сидорова И.С. Преэклампсия. М: Медицинское информационное агентство, 2016; 528. [Sidorova I.S. Preeclampsia.

- Moscow: OOO Izdatelstvo Medical information agency, 2016; 528. (in Russ)]
3. Song Clinical Practice Guideline. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group, 2014; 23.
 4. Шалина Р.И., Шарапова О.Ш., Выхристюк Ю.В. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей. Вopr гинекол, акуш и перинатол 2007; 4: 43–48. [Shalina R.I., Sharapova O.Sh., Vyhristjuk Yu.V. Severe gestosis. Immediate results of children's development. Vopr гинекол, акуш и перинатол 2007; 4: 43–48. (in Russ)]
 5. Say L. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *The Lancet Global Health*. 2014; 2 (6): e323–333. DOI: 10.2016/S2214109X(14)70227-X.
 6. Kiondo P., Tumwesigye N.M., Wandabwa J., Wamuyu-Maina G., Bimenya G., Okong P. Adverse neonatal outcomes in women with pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a cross-sectional study. *Pan African Med J* 2014; 17 (1): 7. doi:10.11604/pamj.suppl.2014.17.1.3014
 7. Ghulmiyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia-eclampsia. *Semin Perinatol* 2012; 36 (1): 56–59. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.09.011
 8. Marret S., Ancel P.Y., Marpeau L. Neonatal and 5-year Outcomes after Birth at 30–34 Weeks of Gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 110 (1): 72–80. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01162.x
 9. Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25 (4): 391–403. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006
 10. Churchill D., Duley L., Thornton J.G., Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD003106. DOI: 10.1002/14651858.CD003106.pub2
 11. National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults. 2016; https://www.heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/PRO-167_Hypertension-guideline-2016_WEB.pdf
 12. Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. Модернизация службы охраны материнства и детства в Российской Федерации: результаты и перспективы. Акушерство и гинекология 2013; 12: 4–9. [Bajbarina E.N., Filippov O.S., Guseva E.V. Modernization of maternity and childhood protection in the Russian Federation: results and prospects. Akusherstvo i ginekologiya 2013; 12: 4–9. (in Russ)]
 13. World Health Organization. Levels and trends in child mortality. Geneva, 2012; 32.
 14. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. NICE Clinical Guidelines, No. 107. National Collaborating Centre for Women and Children's Health (UK). London: RCOG Press, 2010; 288.
 15. Шахбазова Н.А. Клинико-иммунологические особенности течения беременности при гипертензивных состояниях, вызванных беременностью. Акушерство Гинекология Репродукция 2014; 8 (3): 11–17. [Shakhbazova N.A. Clinical and immunological features of pregnancy during hypertensive conditions caused by pregnancy. Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya 2014; 8 (3): 11–17. (in Russ)]
 16. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. Женева, Швейцария: Департамент ВОЗ здоровья матери и ребенка, 2014, 39с [WHO recommendations for the prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland: Department of Maternal and Child Health, 2014; 39. (in Russ)]
 17. Hypertensive Disorders in Pregnancy (HDP) Guideline Summary. NY State Department of Health, 2013; 23.
 18. Ушкалова Е.А., Шифман Е.М. Проблема нерегламентированного применения иммуноглобулина для внутривенного введения в акушерстве. Акуш и гин 2011; 3: 74–80. [Ushkalova E.A., Shifman E.M. The problem of unregulated use of immunoglobulin for intrauterine injection in obstetrics. Akush i gin 2011; 3: 74–80. (in Russ)]
 19. Черепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии. Акуш и гин 2016; 5: 82–88. [Cherepanov S.V., Sokolov D.I., Shljahthenko T.N. Experimental substantiation of endothelioprotective effect of immunoglobulins for intravenous administration in obstetrical pathology. Akush i ginekologiya 2016; 5: 82–88. (in Russ)]
 20. Christiansen O.B., Larsen E.C., Egerup P., Jablonowska B., Lindschou J., Gluud C. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122 (4): 500–508. DOI: 10.1371/journal.pone.0141588
 21. Wong L.F., Porter T.F., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (10): CD000112. DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub3

Поступила 22.03.18

Received 2018.03.22

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте

И.Н. Захарова¹, Л.Я. Климов², А.Н. Касьянова¹, Н.Е. Верисокина², В.А. Курьянинова², С.В. Долбня², Л.М. Абрамская², Д.В. Бобрышев², Г.С. Анисимов³, Р.О. Будкевич³, Е.В. Будкевич³, Е.А. Дерина¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава РФ, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставрополь, Россия;

³ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Минобрнауки РФ, Ставрополь, Россия

The parathyroid hormone level and its correlation with the supply of vitamin D in early childhood

I.N. Zakharova¹, L.Ya. Klimov², A.N. Kasyanova¹, N.E. Verisokina², V.A. Kuryaninova², S.V. Dolbnya², L.M. Abramskaya², D.V. Bobryshev², G.S. Anisimov³, R.O. Budkevich³, E.V. Budkevich³, E.A. Derinova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia;

³North-Caucasian Federal University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Stavropol, Russia

Представлены данные литературы и результаты собственного исследования по анализу взаимосвязи уровня паратиреоидного гормона и обеспеченности витамином D детей ($n=107$) раннего возраста.

Сывороточный уровень витамина D в анализируемой группе детей составил 24,8 [17,6–32,5] нг/мл, медиана показателя паратиреоидного гормона – 21,0 [12,3–25,5] пг/мл. Установлено, что дети с оптимальной обеспеченностью витамином D имеют достоверно более низкие показатели паратиреоидного гормона по сравнению с детьми с недостаточностью (уровень 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл) и дефицитом витамина D (уровень кальцидиола менее 20 нг/мл). Корреляция между уровнем витамина D и паратгормона составила $r=-0,18$, $p=0,035$.

Наилучшая обеспеченность витамином D обнаружена у детей первого года жизни – концентрация 25(ОН)D – 29,95 [16,2–40,3] нг/мл. Уровень паратиреоидного гормона (16,5 [10,7–23,8] пг/мл) у этих детей достоверно ниже ($p=0,05$) по сравнению с детьми второго и третьего года жизни. Между возрастом пациентов и уровнем паратгормона установлена положительная корреляция ($r=0,2$, $p=0,05$). Профилактические дозы витамина D получали 42,1% детей. Концентрация 25(ОН)D сыворотки крови у них была выше (32,7 нг/мл), а показатель паратиреоидного гормона достоверно ниже (14,9 пг/мл), чем у детей, не получавших препараты холекальциферола ($p<0,05$).

Полученные результаты демонстрируют тесную взаимосвязь между дефицитом витамина D и повышением уровня паратгормона, которые отражают значение этих гормонов в регуляции кальций-фосфорного метаболизма и противоположную роль в процессах кальцификации костной ткани.

Ключевые слова: дети, витамин D, кальцидиол, паратиреоидный гормон, кальций-фосфорный обмен, сапплементация рациона.

Для цитирования: Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте

Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Абрамская Л.М., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Будкевич Р.О., Будкевич Е.В., Дерина Е.А. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(3): 51–58. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–51–58

The literature data and the finding of our studies on the analysis of the correlation between the level of parathyroid hormone and supply of vitamin D of children ($n=107$) of early age are presented in the article.

The serum level of vitamin D in the analyzed group of children was 24.8 [17.6–32.5] ng/ml, the median of the parathyroid hormone was 21.0 [12.3–25.5] pg/ml. It has been established that children with optimal supply of vitamin D have significantly lower parathyroid hormone levels vs. the children with vitamin D insufficiency (25 (OH) D from 20 to 30 ng/ml) and deficiency (caldiol values below 20 ng/ml). The correlation between the level of vitamin D and parathyroid hormone was $r=-0.18$, $p=0.035$.

The best supply of vitamin D was found in children of the first year of life – 25 (OH) D concentration was 29.95 [16.2–40.3] ng/ml. The parathyroid hormone level (16.5 [10.7–23.8] pg/ml) in these children was reliably lower ($p=0.05$) vs. the children of the second and third years of life. A positive correlation was established between the age of patients and the parathyroid hormone level ($r=0.2$, $p=0.05$). Preventive doses of vitamin D were received by 42.1% of children. The blood serum concentration of 25 (OH) D in them was higher (32.7 ng/ml), and the parathyroid hormone level was significantly lower (14.9 pg/ml) vs. the children who did not receive cholecalciferol preparations ($p<0.05$).

The obtained results demonstrate a strong correlation between vitamin D deficiency and the increased parathyroid hormone level that reflect the importance of these hormones in the regulation of calcium-phosphorus metabolism and the opposite role in bone tissue calcification.

Key words: children, vitamin D, caldiol, parathyroid hormone, calcium-phosphorus metabolism, nutrition supplementation.

For citation: Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Verisokina N.E., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Abramskaya L.M., Bobryshev D.V., Anisimov G.S., Budkevich R.O., Budkevich E.V., Derinova E.A. The parathyroid hormone level and its correlation with the supply of vitamin D in early childhood. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(3): 51–58 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–51–58

Полученные в последние годы сведения о метаболизме и биологических эффектах витамина D привели к радикальному изменению представлений о его роли и значении для организма [1]. В настоящее время термин «витамин D» все чаще заменяется словосочетанием «витамин-гормон D», что обусловлено наличием у него характерного для классических гормонов двухступенчатого биохимического каскада активации «холекальциферол/эргокальциферол — кальцидиол (25(OH)D) — кальцитриол (25(OH)₂D)» с последующим воздействием на специфические рецепторы витамина D (VDR) и развитием разнообразных мультисистемных геномных и внегеномных физиологических эффектов.

Биологические эффекты воздействия витамина D на организм человека не ограничиваются «классическими», они выходят за рамки «профилактики рахита» и влияния на метаболизм и ремоделирование костной ткани» (рис.1). Присутствие более чем в 40 органах и тканях чувствительных к воздействию 1,25(OH)₂D специфических рецепторов, существование паракринных механизмов трансформации кальцидиола в кальцитриол, несомненно, подтверждают наличие у витамина D широкого спектра биологических функций [2–4].

Начиная с антенатального периода витамин D существенным образом влияет на программирование



Рис. 1. Биологические эффекты витамина D [2].

Fig. 1. Biological effects of vitamin D [2].

развития плода и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. Новорожденные и дети раннего возраста представляют особую группу риска по возникновению дефицита витамина D из-за относительно больших потребностей в нем, вызванных высокими темпами роста и минерализации скелета [5–8]. С низким статусом витамина D в детском и подростковом возрасте, а также во взрослом состоянии связана не только патология опорно-двигательного аппарата, но и более раннее формирование и тяжелое течение таких патологических процессов, как атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, нарушения памяти, внимания, опухоли и ряд осложнений беременности, повышенная заболеваемость острыми респираторными заболеваниями [9–13].

По данным ряда исследователей, от 30 до 70% людей в популяции живут в условиях различной степени выраженности дефицита витамина D. Его недостаточность признана одной из неинфекционных пандемий, а стратегии профилактики и коррекции в различных возрастных когортах населения разрабатываются многочисленными профессиональными сообществами, включая российские [2, 14–19].

Согласно существующим данным, недостаточное получение ребенком кальциферола в антенатальном периоде, целиком зависящее от обеспеченности матери во время беременности, может приводить к замедлению внутриутробного и постнатального роста ребенка, нарушению течения периода адаптации новорожденного [20–23]. Дефицит витамина D в раннем возрасте, обусловленный, как правило, его недостаточным поступлением с питанием (продолжительное естественное вскармливание, вскармливание коровьим молоком, использование в качестве прикорма продуктов домашнего приготовления, а не промышленного производства) и отсутствием обогащения рациона препаратами холекальциферола,

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Касьянова Анна Николаевна — ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Дерина Елена Александровна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Климов Леонид Яковлевич — к.м.н., доц., зав. кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета

Верисокина Наталья Евгеньевна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета

Курьянинова Виктория Александровна — к.м.н., асс. кафедры профилактики детских болезней Ставропольского государственного медицинского университета

Долбня Светлана Викторовна — к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета

Абрамска Людмила Михайловна — аспирант кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета

Бобрышев Дмитрий Викторович — к.м.н., нач. Центра персонализированной медицины Научно-инновационного объединения Ставропольского государственного медицинского университета

355017 Ставрополь, ул. Мира, д.310

Анисимов Георгий Сергеевич — к.т.н., рук. Центра технологического биоинжиниринга Северо-Кавказского федерального университета

Будкевич Роман Олегович — к.б.н., доц., зав. НИЛ «Нанобиотехнология и биофизика» Центра биотехнологического инжиниринга Северо-Кавказского федерального университета

Будкевич Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры технологии наноматериалов Северо-Кавказского федерального университета

355009 Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1

лежит в основе нарушений минерализации костной ткани, манифестирующей на первом году рахитом, а в последующем — снижением минеральной плотности костей, остеопенией и остеомалацией [12, 24].

Гормональная система активных метаболитов витамина D может стимулировать как синтез, так и резорбцию костной ткани [6, 25]. В присутствии достаточного количества витамина D абсорбция кальция в кишечнике достигает 30%, а в периоды активного роста ребенка — 60–80%; при дефиците витамина абсорбция кальция снижается. Колебания внеклеточной концентрации ионизированного кальция регистрируются мембранными Ca^{2+} -рецепторами, которые присутствуют во всех клетках, но особенно плотно представлены в паращитовидных железах и почках, в восходящем отделе петли Генле [1, 14]. Низкий уровень ионизированного кальция стимулирует секрецию паратиреоидного гормона, который усиливает выведение кальция из костной ткани, увеличивает его реабсорбцию в почках и всасывание в тонкой кишке (рис. 2) [26, 27].

Повышение уровня паратиреоидного гормона оказывает обратное действие на содержание фосфатов в крови: подавляя канальцевую реабсорбцию, увеличивает потери фосфора с мочой, и как следствие, происходит снижение его уровня в крови. Уменьшение количества фосфора и кальция в организме приводит к изменению минерализации костей [28, 29]. Повышение уровня паратиреоидного гормона считают ранним и весьма достоверным индикатором дефицита витамина D [30]. Следует отметить, что этот гормон обеспечивает быструю (экстренную) регуляцию гомеостаза кальция, в то время как постоянная регуляция происходит при помощи метаболитов витамина D. Известно, что низкий уровень фосфора в крови сопровождается нарушением контроля роста хондро-

цитов и дезорганизацией структуры ростового хряща. Область ростового хряща еще называют зоной пролиферации и оссификации хондроцитов, нарушение ее физиологических функций создает предпосылки для увеличения размеров хрящевой ткани [26, 31].

Изучение показателей фосфорно-кальциевого обмена, как правило, не позволяет оценить статус витамина D, так как уровень общего кальция является весьма жесткой биохимической константой. В условиях дефицита витамина D и снижения кишечной абсорбции кальция его уровень достаточно долго и весьма эффективно может поддерживаться за счет резорбции костной ткани, важнейшим инициатором и регулятором которой является паратиреоидный гормон. Таким образом, влияние на механизмы всасывания в кишечнике, реабсорбции в почечных канальцах, импрегнации и резорбции в костной ткани, рециркуляции в организме, в центре которых находится гомеостаз кальция, оказывают активные метаболиты витамина D и паратиреоидный гормон [20, 25, 27].

Уровень паратиреоидного гормона снижается и обратно пропорционален концентрации 25(OH D в сыворотке крови, в особенности когда последняя достигает 30 нг/мл (75 нмоль/л). Более того, как было показано, кишечный транспорт Ca^{2+} повышался до 45–65% у женщин, когда уровень 25(OH) D увеличивался в среднем от 20 до 32 нг/мл (от 50 до 80 нмоль/л). На основании этих данных уровень 25(OH D от 21 до 29 нг/мл (52–72 нмоль/л) рассматривается эндокринологами как индикатор относительной недостаточности витамина D, а уровень 30 нг/мл и выше — как достаточный (т.е. близкий к нормальному) [32–34].

В последние годы в крупных эпидемиологических исследованиях установлено, что уровень паратиреоидного гормона является наиболее точным и простым

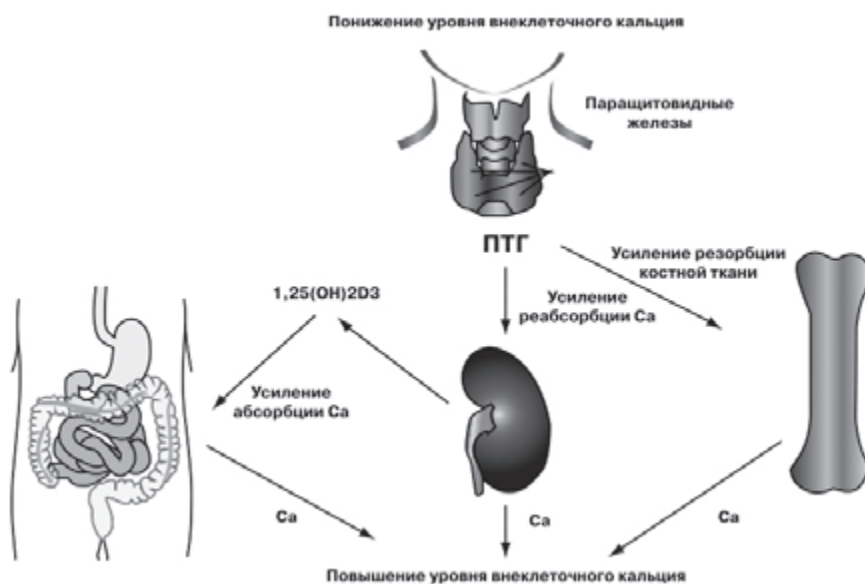


Рис. 2. Механизм действия паратиреоидного гормона (ПТГ) [1].

Fig. 2. The mechanism of parathyroid hormone action [1].

критерием оценки нормальной или недостаточной обеспеченности витамином D [34, 35]. На основании этих данных показано, что наиболее оптимальным значением кальцидиола, характеризующим гомеостаз фосфорно-кальциевого обмена и нормальный показатель паратиреоидного гормона, является уровень около 38 нг/мл [20, 31, 36].

Цель работы: анализ взаимосвязи показателей кальцидиола и паратиреоидного гормона у детей первых трех лет жизни в зависимости от обеспеченности витамином D.

Характеристика детей и методы исследования

В рамках фармакоэпидемиологического исследования РОДНИЧОК-2, проводившегося в Северо-Кавказском федеральном округе с ноября 2015 г. по июль 2016 г., выполнен анализ зависимости уровня паратиреоидного гормона от обеспеченности витамином D у детей раннего возраста. В исследование включены 107 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет жизни, из которых 50 (46,7%) – первого года жизни, 29 (27,1%) – второго и 28 (26,2%) – третьего года жизни.

Обеспеченность витамином D оценивалась на основании определения концентрации кальцидиола (25(OH)D) в сыворотке крови методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA), выполненного в лаборатории научного центра «ЭФИС» г. Москвы. Содержание паратиреоидного гормона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов hPTH-EASIA фирмы DIA Source Immuno Assays (Бельгия) на мультимодальном ридере Varioskan Flash «Thermo Fisher Scientific» (США) в научно-исследовательской лаборатории «Нанобиотехнология и биофизика» Центра биотехнологического инжиниринга Северо-Кавказского федерального университета. Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит – уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержа-

ние – 30–100 нг/мл, показатель более 100 нг/мл расценивали как повышенный уровень витамина D [37].

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA 10.0. Для выяснения типа распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (25Q–75Q).

В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t -критерий Стьюдента, при аномальном распределении в группах с количественными непараметрическими данными – U -критерий Манна–Уитни. Выявление статистической значимости различий между качественными данными осуществляли с помощью критерия Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок и точный критерий Фишера (если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30). Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ демонстрирует, что оптимальные величины концентрации 25(OH)D имели лишь 34 (31,8%) ребенка, в то время как у 33 (30,8%) детей отмечалось витамин D-дефицитное состояние, а у 40 (37,4%) детей уровень соответствовал недостаточности витамина D. Медиана исходного уровня кальцидиола в анализируемой группе составила 24,8 [17,6–32,5] нг/мл.

На рис. 3а изображена диаграмма распределения показателей 25(OH)D, а на рис. 3б – распределение показателей паратиреоидного гормона в зависимости от возраста детей. Вполне закономерно, что наилучшую обеспеченность витамином D

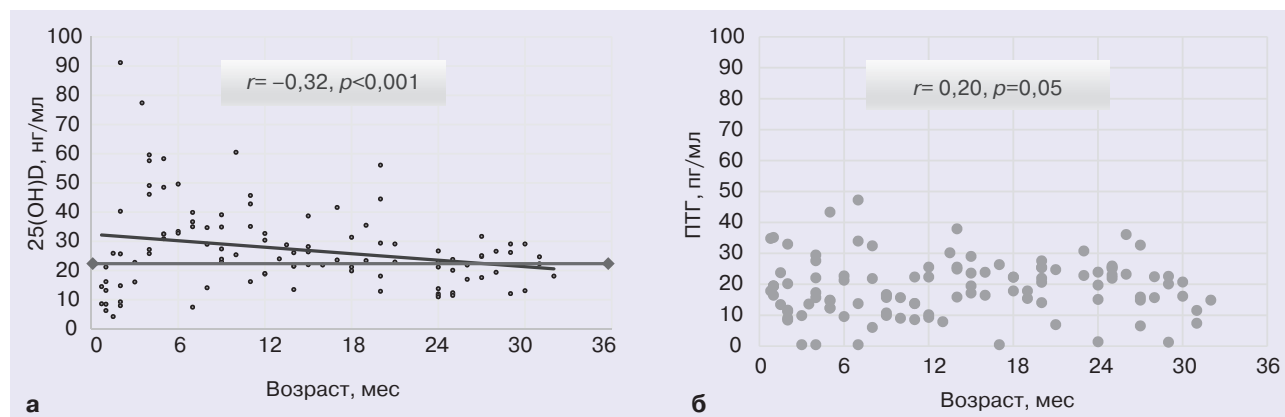


Рис. 3. Распределение показателей 25(OH)D (а) и паратиреоидного гормона (ПТГ) (б) у детей в зависимости от возраста.

Fig. 3. Distribution of 25(OH)D (a) and parathyroid hormone (б) level in children according to age.

продемонстрировали дети первого года жизни: концентрация 25(OH)D у них составила 30,0 [16,2–40,3] нг/мл, что достоверно выше, чем у детей второго – 24,0 [21,4–29,3] нг/мл ($p=0,03$) и третьего года жизни – 20,7 [12,8–25,0] нг/мл ($p=0,002$). Корреляция между уровнем витамина D и возрастом пациентов составила $r=-0,32$ ($p<0,001$).

Показательно, что на первом году жизни 7 (14,0%) детей имели тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл), при том что у 25 (50,0%) выявлен достаточный уровень 25(OH)D (более 30 нг/мл). С возрастом число детей с нормальной обеспеченностью витамином D неуклонно снижается – до 8 (27,6%) на втором году жизни ($p<0,05$) и до 1 (3,6%) ребенка на третьем году жизни ($p<0,001$). Параллельно с этим у детей второго и третьего года жизни отмечено отсутствие тяжелого дефицита витамина D ($p<0,05$). Очевидно, что постепенное расширение рациона питания на втором и, особенно, третьем году жизни с переводом на так называемый «общий стол» позволяет предотвращать тяжелый дефицит витамина D. В то же время без целенаправленного профилактического приема препаратов холекальциферола добиться нормальной обеспеченности, как правило, не удастся ввиду низкой инсоляции и недостаточного для эндогенного синтеза витамина D времени пребывания детей раннего возраста на свежем воздухе.

Анализ показателей паратиреоидного гормона у детей раннего возраста продемонстрировал не менее интересные закономерности, которые, несомненно, не только влияют на текущие процессы фосфорно-кальциевого метаболизма, но, по-видимому, серьезным образом отражаются на процессах минерализации костной ткани у детей и подростков. Средний уровень паратиреоидного гормона в общей группе детей составил $20,1 \pm 1,0$ пг/мл (медиана 21,0 [12,3–25,5] пг/мл). На рис. 4 представлена зависимость уровня паратиреоидного гормона и кальцидиола сыворотки от возраста пациентов.

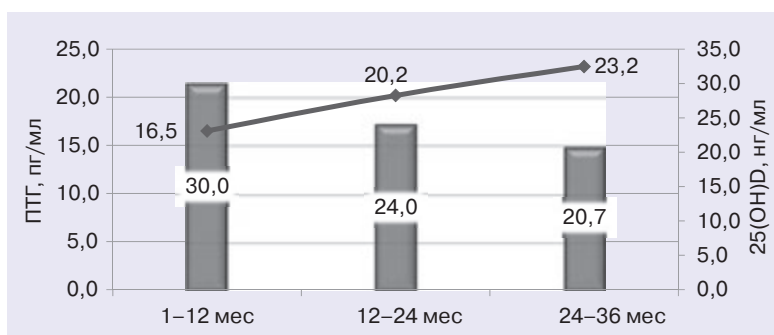


Рис. 4. Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ; кривая) и 25(OH)D. (столбики) в зависимости от возраста детей.

Fig. 4. The level of parathyroid hormone and 25(OH)D, depending of the children's age.

Ранее была установлена отрицательная корреляция между обеспеченностью витамином D и возрастом детей. При анализе зависимости показателя паратиреоидного гормона от возраста пациентов выявлено, что у детей первого года жизни уровень паратиреоидного гормона (16,5 [10,7–23,8] пг/мл) достоверно ниже ($p=0,05$) по сравнению с таковыми у детей второго (20,2 [13,8–22,7] пг/мл) и третьего года жизни (23,2 [18,0–26,1] пг/мл) (рис. 3б). Корреляция между возрастом пациентов и уровнем паратиреоидного гормона составила $r=0,2$, $p=0,05$.

При изучении анамнеза выявлено, что до начала исследования 45 (42,1%) детей принимали препараты холекальциферола. При этом среди детей первого года жизни 30 (60,0%) человек дополнительно получали препараты витамина D в средней дозе $655,2 \pm 50,5$ МЕ/сут. На втором году жизни витамин D получали 11 (37,9%) детей, а на третьем году – лишь 4 (14,3%) ребенка в среднесуточных дозах $818,2 \pm 154,8$ и 500 МЕ/сут соответственно. Уровень кальцидиола у детей, получавших препараты холекальциферола, был в 1,65 раза выше ($p<0,001$), чем у детей, которым профилактический прием препаратов витамина D не проводился (рис. 5а).

На рис. 5б представлены медианы уровня паратиреоидного гормона у детей, исходно получавших и не получавших препараты холекальциферола. Уровень паратгормона у детей, не принимавших препараты

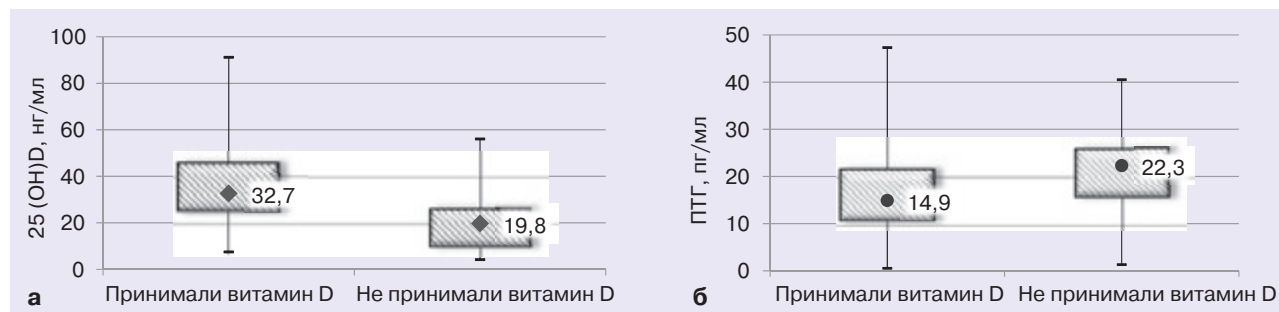


Рис. 5. Уровень витамина D (а) и паратиреоидного гормона (ПТГ) (б) в зависимости от исходного приема препаратов холекальциферола.

Fig. 5. The level of vitamin D (a) and parathyroid hormone (б), depending on the initial intake of cholecalciferol.

холекальциферола, в 1,5 раза ($p < 0,01$) выше, чем у детей, получавших указанные препараты накануне исследования. Анализ зависимости показателя паратиреоидного гормона от факта предшествующего обогащения рациона препаратами холекальциферола продемонстрировал отрицательную корреляцию — $r = -0,21$, $p < 0,05$. Таким образом, у детей, получавших профилактические дозы витамина D, концентрация кальцидиола сыворотки была выше, а уровень паратиреоидного гормона — достоверно ниже.

Поскольку уровень паратиреоидного гормона обратно пропорционален уровню кальцидиола сыворотки, мы проанализировали зависимость показателей паратиреоидного гормона от исходной обеспеченности витамином D (рис. 6). Анализ показал, что дети с оптимальным уровнем 25(OH)D имели достоверно более низкие показатели паратиреоидного гормона по сравнению с детьми с недостаточностью и дефицитом витамина D ($p = 0,045$; $p = 0,028$). В частности, среди пациентов с дефицитом витамина D (< 20 нг/мл) медиана показателя паратгормона составила 22,9 [12,3–26,1] пг/мл, при уровне витамина D в диапазоне 20–30 нг/мл — 22,3 [12,5–24,4] пг/мл, и, наконец, при оптимальной обеспеченности витамином D (более 30 нг/мл) — лишь 15,8 [12,0–22,2] пг/мл. Корреляция между обеспеченностью витамином D и уровнем паратиреоидного гормона составила $r = -0,18$, $p = 0,035$.

Заключение

Рост и развитие ребенка предъявляют крайне высокие требования к системе регуляции фосфорно-кальциевого обмена, в центре которой находятся витамин D и паратиреоидный гормон. Интенсивное формирование и непрерывное ремоделирование костной ткани в раннем возрасте делают систему гомеостаза кальция и фосфора не только предельно динамично функционирующей, но и весьма уязвимой, с точки зрения воздействия как экзогенных, так и эн-

догенных факторов. В то же время становящиеся все более рутинными возможности лабораторного контроля уровня 25(OH)D на сегодняшний день позволяют мониторить обеспеченность витамином D у детей в любом возрасте.

Полученные нами результаты демонстрируют, что начиная с младенчества существует тесная взаимосвязь между дефицитом витамина D и повышением уровня паратиреоидного гормона. При этом сапплементация рациона препаратами холекальциферола приводит к существенному снижению секреции этого гормона парашитовидными железами. Очевидно, что активация синтеза паратиреоидного гормона на фоне дефицита витамина D, существующего в российской популяции на протяжении раннего, дошкольного и зачастую школьного возраста, является одним из факторов, препятствующих достижению подростками и молодыми людьми генетически запрограммированной минеральной плотности костной ткани, что в свою очередь повышает риски формирования во взрослом возрасте остеопороза. Уникальная роль витамина D в процессах формирования и ремоделирования костной ткани, определяющее влияние на фосфорно-кальциевый обмен и тесная взаимосвязь с эндокринной системой, обеспечивающей гомеостаз кальция, позволяют считать его ключевым фактором профилактики остеопороза и обусловленных им осложнений на протяжении всей жизни с младенчества до глубокой старости.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. *Вопр соврем педиатр* 2013; 12 (2): 20–25. [Zakharova I.N., Yablochkova S.V., Dmitriyeva Yu.A. Known and unknown effects of vitamin D. *Vopr sovrem pediatri* 2013; 12 (2): 20–25. (in Russ)]
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Москва: ТОРУС ПРЕСС 2015; 464. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D — paradigm shift. Moscow: TORUS PRESS, 2015; 464. (in Russ)]
3. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противомикробной защиты. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2017; 96 (4): 171–179. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V. et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* 2017; 96 (4): 171–179. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179. (in Russ)]
4. Громова О.А. Витамин D и его синергисты (Лекция). *Consilium medicum. Педиатрия* 2015; 01: 14–19. [Gromova O.A. Vitamin D and its synergists (Lecture). *Consilium medicum. Peditriya* 2015; 01: 14–19. (in Russ)]

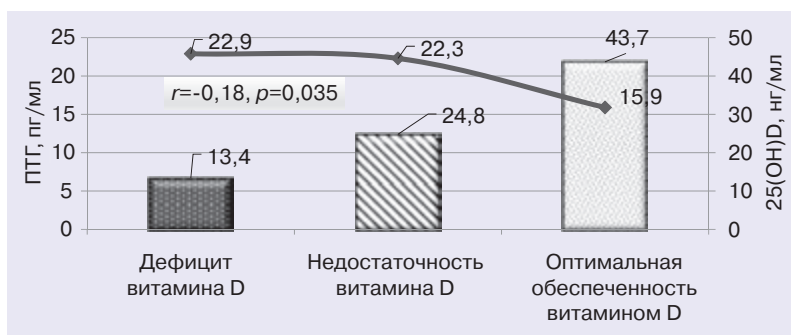


Рис. 6. Зависимость уровня паратиреоидного гормона (ПТГ; кривая) от обеспеченности витамином D (столбики).

Fig. 6. Dependence of parathyroid hormone level on vitamin D availability.

5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Громова О.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н. и др. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2016; 95 (6): 62–70. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Gromova O.A., Dolbnya S.V., Kasyanova A.N. et al. The effectiveness of hypovitaminosis D prevention in infants: the role of feeding, dose and duration effect of cholecalciferol medications use. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* 2016; 95 (6): 62–70. (in Russ)]
6. Долбня С.В., Курьянинова В.А., Абрамская Л.М., Аксенов А.Г., Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В. и др. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 1. Метаболизм и кальциемические эффекты витамина D. Вестник молодого ученого 2015; 3: 13–21. [Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Abramskaya L.M., Aksenov A.G., Anisimov G.S., Bobryshev D.V. et al. Vitamin D and its biological role in the organism. Report 1. Metabolism and calcemic effects of vitamin D. *Vestnik molodogo uchenogo* 2015; 3: 13–21. (in Russ)]
7. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Арутюнян Т.М., Касьянова А.Н. и др. Статус витамина D у детей юга России в осенне-зимнем периоде года. Медицинский совет 2015; 14: 14–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-14-19> [Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Arutyunyan T.M., Kasyanova A.N. et al. Vitamin D status in children in the south of Russia in the autumn-winter period. *Meditinskiy sovet* 2015; 14: 14–19. (in Russ)]
8. Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. Медицинский совет 2016; 9: 106–114. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-106-114>. [Kodentsova V.M. Rationale and benefits of multivitamins supplementation for pregnant women. *Meditinskiy sovet* 2016; 9: 106–114. (in Russ)]
9. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J Med Nutr Nutraceut* 2012; 1: 17–26.
10. Pilz S., März W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai H.P. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3927–3935. DOI: 10.1210/jc.2008-0784
11. Quesada J.M. Insufficiency of calciferol. Implications for the health. *Drugs of today*. 2009; 45: 1–31.
12. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Земский врач 2012; 2: 33–38. [Spirichev V.B., Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. *Zemskiy vrach* 2012; 2: 33–38. (in Russ)]
13. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2015; 3: 73–96. [Kodentsova V.M., Gmoshinskaya M.V., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral supplements for pregnant and lactating women: justification of composition and doses. *Reproduktivnoye zdorovye detey i podrostkov* 2015; 3: 73–96. (in Russ)]
14. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (4): 1080–1086.
15. Союз педиатров России. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Москва: ПедиатрЪ 2018; 96. [Soyuz pediatrov Rossii. National program “Vitamin D deficiency In children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction”. Moscow: *Pediatr* 2018; 96. (in Russ)]
16. Союз педиатров России. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике. Москва: ПедиатрЪ 2017; 152. [Soyuz pediatrov Rossii. National program to optimize the supply of vitamins and minerals to children of Russia: (and the use of vitamin and mineral complexes and enriched products in pediatric practice). Moscow: *Pediatr* 2017; 152. (in Russ)]
17. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности. Казанский медицинский журнал 2017; 98 (5): 691–696. DOI: 10.17750/KMJ2017-691. [Vasilyeva E.N., Maltseva L.I., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Health features of newborns depending on vitamin D level of their mothers during pregnancy. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 98 (5): 691–696. DOI: 10.17750/KMJ2017-691. (in Russ)]
18. Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Алавердян Л.С., Касьянова А.Н., Бобрышев Д.В. и др. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. Медицинский вестник Северного Кавказа 2015; 10 (2): 159–163. [Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Alaverdyan L.S., Kasyanova A.N., Bobryshev D.V. et al. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2015; 10 (2): 159–163. (in Russ)]
19. Torun E., Genç H., Gönüllü E., Akovali B., Ozgen I.T. The clinical and biochemical presentation of vitamin D deficiency and insufficiency in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26 (5–6): 469–475. DOI: 10.1515/jpem-2012-0245.
20. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 (3): 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
21. Wagner C.L. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4: 2008–2030.
22. Grant C.C., Kaur S., Waymouth F., Mitchell E., Scragg R., Ekeroma A. et al. Reduced primary care respiratory infection visit following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2014; 104 (4): 396–404.
23. Wagner C.L., Greer F.R. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142–1152.
24. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н. и др. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61 (6): 68–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Maykova I.D., Kasyanova A.N. et al. Vitamin D provision for babies. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2016; 61 (6): 68–76. (in Russ)]
25. Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678–1688.
26. Турти Т.В., Беляева И.А., Бокучава Е.Г., Привалова Т.Е., Горбачева А.А. Актуальность профилактики гиповитаминозов у детей первого года жизни. Вopr соврем педиатр 2017; 16 (2): 131–141. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1714. [Turti T.V., Belyayeva I.A., Bokuchava E.G., Privalova T.E., Gorbacheva A.A. The relevance of hypovitaminosis prevention in infants. *Vopr sovrem pediatri* 2017; 16 (2): 131–141. (in Russ)]
27. Golden N.H., Abrams S.A. Committee on Nutrition optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134: 1229–1243.

28. Dobnig H., Pilz S., Schrnagl H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340–1349. DOI: 10.1001/archinte.168.12.1340
29. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012; 120. [Maltsev S.V., Arkhipova N.N., Shakirova E.M. Vitamin d, calcium and phosphates in healthy children and in pathology. Kazan 2012; 120. (in Russ)]
30. Rastogi A., Bhadada S.K., Bhansali A. Pseudoarthrosis and fracture: interaction between severe vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *Singapore Med J* 2013; 54 (11): 224–227.
31. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1). Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2014; 93 (3): 111–117. DOI: 10.24110/0031-403X-2014-93-3-111-117. [Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A., Vasilyeva S.V. What a pediatrician should know about vitamin D: new data on diagnostics and correction of its deficiency in organism (part 1). *Pediatrriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* 2014; 93 (3): 111–117. (in Russ)]
32. Francis R., Aspray T., Fraser W., Gittoes N., Javaid K. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. *National Osteoporosis Society*, 2013; 28.
33. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Hailpern S.M., Melamed M.L. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES. *Pediatrics* 2009; 124 (3): 362–370. DOI: 10.1542/peds.2009-0051
34. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 394–415. DOI: 10.1210/jc.2015-2175
35. Долбня С.В., Курьянинова В.А., Абрамская Л.М., Аксенов А.Г., Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В. и др. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D. Вестник молодого ученого 2015; 4: 24–33. [Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Abramskaya L.M., Aksenov A.G., Anisimov G.S., Bobryshev D.V. et al. Vitamin D and its biological role in the organism. Report 2. Moncalceimic effects of vitamin D. *Vestnik mladogo uchenogo* 2015; 4: 24–33. (in Russ)]
36. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (1): 18–28.
37. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385

Поступила 11.03.18

Received on 2018.03.11

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей

Л.А. Харитонов¹, Н.Г. Соболева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Негосударственное частное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский медицинский институт» Минздрава России, Краснодар, Россия

The role of the infectious factor in juvenile rheumatoid arthritis in children

L.A. Kharitonova¹, N.G. Soboleva²

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Kuban Medical Institute of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia

На основании результатов собственных исследований показана роль герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) в формировании активности воспалительного процесса, а также в механизмах развития патологического процесса у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Цель исследования: оптимизировать лечебную тактику путем определения роли герпесвирусных инфекций в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита у детей.

У 86 детей в возрасте от 3 до 15 лет с ювенильным ревматоидным артритом (средний возраст начала заболевания $4,6 \pm 0,7$ года, средняя продолжительность $2,8 \pm 0,4$ года) проводилось исследование вирусных и бактериальных антигенов методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

Результаты. Показано, что наиболее значимыми для ювенильного ревматоидного артрита являются герпесвирусные инфекции. Полученные данные позволяют предположить, что указанные инфекции не только служат провоцирующими факторами дебюта заболевания, но и являются одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, реактивный артрит, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, герпес вирус 1–2-го типа, хламидия трахоматис, хламидия пневмоние.

Для цитирования: Харитонов Л.А., Соболева Н.Г. Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 59–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-59-63

The role of herpes virus (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) infections in the formation of inflammatory process, as well as in the mechanisms of development of the pathological process in children with juvenile rheumatoid arthritis was shown in the article based on the finding of their our studies.

Objective of the study: optimization of the therapeutic tactics by determining the role of herpes virus infections in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis in children.

Viral and bacterial antigens were studied using the immune enzyme analysis and the polymerase chain reaction in 86 children with juvenile rheumatoid arthritis aged 3 to 15 years (mean age of onset of the disease – 4.6 ± 0.7 years, average duration – 2.8 ± 0.4 years).

Results. It is shown that infections caused by herpes virus are the most significant for juvenile rheumatoid arthritis. The obtained data suggest that these infections serve not only as the factors provoking the disease debut, but also are one of the pathogenetic links in the development of the pathological process.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, reactive arthritis, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, herpes virus of type 1–2, chlamydia trachomatis, chlamydia pneumoniae.

For citation: Kharitonova L.A., Soboleva N.G. The role of the infectious factor in juvenile rheumatoid arthritis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 59–63 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-59-63

До настоящего времени причины возникновения ювенильного ревматоидного артрита не установлены. Среди возможных факторов, лежащих в его основе, многие авторы обсуждают роль бактериальных (кишечных и урогенитальных) и вирусных инфекций, участвующих как в возникновении, так и в поддержании патологического процесса в суставах [1–4]. Некоторые авторы связывают заболева-

ние с микоплазмой, иерсинией и анаэробной флорой кишечника. Имеются данные о роли вирусов (цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр) в качестве этиологического фактора ювенильного ревматоидного артрита [4, 5].

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток, а также по способности индуцировать латентные, острые и хронические процессы у человека. Так, β -герпесвирусы, в частности цитомегаловирус, отличаются выраженной цитопатичностью, длительным циклом репликации. Несмотря на то что носительство этого вируса обнаруживается у 70% здорового взрослого населения, в то же время вирус может приводить к подавлению реализации эффекторных

© Харитонов Л.А., Соболева Н.Г., 2018

Адрес для корреспонденции: Харитонов Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID ID: 0000-0003-2298-7427

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Соболева Наталья Геннадьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней с курсом иммунологии и аллергологии Кубанского медицинского института

350017 Краснодар, ул. Буденного, д. 198

функций (например, экспрессии цитокинов) и апоптозу инфицированных клеток у лиц с ослабленным иммунитетом. В свою очередь, γ — герпесвирусы, включая вирус Эпштейна–Барр, характеризуются тропизмом к В- и Т-лимфоцитам, лимфоидным клеткам, в которых они способны размножаться и длительно персистировать [6–8]. В связи с этим можно предположить, что герпесвирусные инфекции у детей не только утяжеляют течение соматических заболеваний, но и могут участвовать в реализации патогенетических механизмов иммунокомплексных заболеваний, включая ювенильный ревматоидный артрит [9–12].

Цель исследования: оптимизировать лечебную тактику путем определения роли герпесвирусных инфекций в генезе ювенильного ревматоидного артрита у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 86 детей с ювенильным ревматоидным артритом — 24 (29,1%) мальчика и 52 (70,9%) девочки в возрасте от 3 до 15 лет, средний возраст $7,1 \pm 0,5$ года, средний возраст начала заболевания $4,6 \pm 0,7$ года, средняя продолжительность заболевания $2,8 \pm 0,4$ года. Группу сравнения составили 53 ребенка с реактивными артритами 17 (32,1%) мальчиков и 36 (68,9%) девочек, средний возраст $6,9 \pm 1,0$ года. У всех детей проведено исследование вирусных и бактериальных антигенов методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение

Частота выявляемости герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным ревматоидным артритом представлена в табл. 1. У большинства детей выявлялось либо носительство, либо активация герпесвирусных инфекций. Чаше определялось носительство цитомегаловируса, реже — вирусов Эпштейна–Барр и герпеса 1–2-го типа. Обращало на себя внимание, что практически каждый пятый ребенок, инфицированный цитомегаловирусом, был с полиартритической и системной формами ювенильного ревматоидного артрита. Почти у 1/3 детей — у 24 (27,9%) — определялось одновременное носительство указанных вирусов. При этом у детей с реактивными артритами цитомегаловирус выявлялся достоверно реже, вирусы герпеса 1–2-го типа не были обнаружены, вирус Эпштейна–Барр определялся с такой же частотой, как при ювенильном ревматоидном артрите.

Такие результаты могут быть обусловлены тем, что белки цитомегаловируса нарушают биосинтез МНС*-1 класса и повреждают различные HLA аллели. Ингибирование МНС-1 класса делает инфицирован-

ные клетки более чувствительными к действию натуральных киллеров, и в то же время, обладая способностью уклоняться от атаки иммунокомпетентными клетками, цитомегаловирус позволяет инфицированным клеткам избегать лизиса [5–7]. Таким образом, инфицирование цитомегаловирусом у больных с ювенильным ревматоидным артритом может определять форму и тяжесть течения последнего у детей.

На этом фоне вирус простого герпеса нарушает механизмы, связанные с презентацией антигена Т-лимфоцитам. В связи с этим последние не распознают инфицированные клетки как чужеродные, что позволяет избегать влияния на них CD8 Т-лимфоцитов, и патологический процесс приобретает вялотекущий (подострый) характер [8–10].

В отличие от последних вирус Эпштейна–Барр не блокирует экспрессию МНС-1 класса. Их мишенями являются В-лимфоциты. Последние, трансформированные вирусом, экспрессируют большее число белков HLA-1 класса по сравнению с неинфицированными клетками, что, с одной стороны, защищает клетки-мишени, пораженные вирусом, от лизиса НК-клетками, приводит к персистированию инфекции и формированию длительной иммуносупрессии. С другой стороны, персистирование вируса Эпштейна–Барр стимулирует выработку специфических антител В-лимфоцитами, что в условиях недостаточности клеточного звена иммунного ответа может способствовать (в силу гомологичности белковых компонентов вируса с таковыми HLA-1 класса) активации аутоиммунных реакций, процесс становится необратимым (хроническим).

Частота инфицирования бактериальными инфекциями, напротив, была значительно выше у детей с реактивными артритами (табл. 2.). Так, носительство микоплазменной инфекции и хламидии пневмонии у детей с ювенильным ревматоидным артритом отмечалось в два, а хламидии трахоматис — в 1,5 раза реже, чем при реактивных артритах. Однако острый микоплазмоз встречался одинаково часто, а хламидиоз, вызванный хламидией трахоматис, в два раза чаще обнаруживался у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Бактериальные инфекции, как и вирусные, чаще определялись у детей с суставными формами ювенильного ревматоидного артрита. Причем суставные формы почти у всех детей (у 53 из 62) сопровождалась наличием микст бактериально-вирусных инфекций. Чаше это были девочки. Так, из 30 инфицированных микоплазменной и цитомегаловирусной инфекцией девочек у 25 была суставная форма, причем у 18 из них определялся олигоартикулярный вариант с поражением преимущественно коленных и лучезапястных суставов. Артрит сопровождался появлением в крови антинуклеарного фактора. У 2 девочек заболевание длительно протекало в виде гонита с положительным антинуклеарным фактором,

* Major histocompatibility complex.

впоследствии в процесс вовлекались другие суставы. Развился ревматоидный увеит, который со временем привел к полной слепоте. У 4 девочек с системными формами, напротив, микстинфекция была выявлена только на стадии инвалидизации.

Для детей с олигоартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита были характерны частые обострения, проявляющиеся преимущественно экссудативными изменениями главным образом в коленных и голеностопных суставах и обязательным выявлением синовиальной жидкости при пункциях этих суставов. В случаях наличия у детей с ювенильным ревматоидным артритом микст бактериальных инфекций (микоплазмоз + хламидиоз) чаще (у 23) встречались системные формы заболевания. Обращало на себя внимание, что почти у всех детей одновременное выявление инфекций произошло на фоне уже имеющегося выраженного инвалидизирующего процесса, охватывающего многие группы суставов. У 4 из 7 детей с суставными формами наблюдались полиартикулярные варианты. Во всех этих случаях наличие инфекции усугубляло течение ювенильного ревматоидного артрита.

У детей с реактивными артритам чаще определялся микст бактериальных инфекций — микоплазмоз в сочетании с хламидиозом — у 27 (50,9%). Заболевание проявлялось летучими вариантами олиго- и полиартрита, которые полностью нивелировались при проведении антибактериальной терапии. Сочетание вирусно-бактериальных микстинфекций отмечалось только у каждого десятого (5) ребенка.

В связи с этим возможно предположить, что вирусно-бактериальные инфекции у детей с ювенильным ревматоидным артритом не только утяжеляют течение последнего, но и могут участвовать в реализации его патогенетических механизмов. Расчет диагностического коэффициента для прогнозирования риска ювенильного ревматоидного артрита у инфицированных детей по Кульбаку позволил подтвердить высказанное предположение. Как представлено в табл. 3, наиболее значимыми факторами риска развития патологического процесса при ювенильном ревматоидном артрите являются герпесвирусные инфекции и их сочетание с хламидией трахоматис. При реактивных артритах, напротив, наиболее важное значение имеет весь спектр

Таблица 1. Частота выявляемости герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным ревматоидным артритом по данным иммуноферментных анализов, абс (%)

Table 1. Frequency of immunoassay detection of herpes virus infections in children with juvenile rheumatoid arthritis, %

Клинический вариант артрита	HSV1-2		CMV		EBV	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
РеА (n=53)	0	4 (7,5)	3 (5,6)	16 (30,1)	2 (3,8)	8 (15,1)
ЮРА (n=86)	15 (17,4*)	11 (12,8*)	15 (17,4*)	58 (67,4*)	4 (4,7)	13 (15,1)
Системный без суставного синдрома	5 (5,8)	1 (1,2)	2 (2,3)	11 (12,8)	0	2 (2,3)
Системный+ОА	0	2 (2,32)	2 (2,3)	12 (14,0)	0	2 (2,3)
Системный+ ПА	8 (9,3)	4 (4,7)	3 (3,5)	11 (12,8)	2 (2,3)	3 (3,5)
ОА	0	1 (1,2)	3 (3,5)	8 (9,3)	0	3 (3,5)
ПА	0	3 (3,5)	5 (5,8)	16 (18,6*)	2 (2,3)	3 (3,5)

Примечание. HSV1-2 — вирусы простого герпеса; CMV — цитомегаловирус; EBV — вирус Эпштейна—Барр. Здесь и в табл. 2: ОА — олигоартрит; ПА — полиартрит; ЮРА- ювенильный ревматоидный артрит; РеА — реактивный артрит.

Таблица 2. Частота выявляемости бактериальных инфекций у детей с ювенильным ревматоидным артритом по данным иммуноферментных анализов, абс (%)

Table 2. The frequency of immunoassay detection of bacterial infections in children with juvenile rheumatoid arthritis, %

Клинический вариант артрита	Микоплазма хоминис		Хламидия трахоматис		Хламидия пневмоние	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
РеА (n=53)	7 (13,2)	17 (32,1*)	3 (5,6)	19 (35,9*)	5 (9,4)	15 (28,3*)
ЮРА (n=86)	12 (13,9)	11 (12,8*)	11 (12,8*)	18 (20,9)	7 (8,1)	13 (15,1)
Системный без суставного синдрома	3 (3,5)	3 (3,5)	3 (3,5)	4 (4,7)	0	0,0 (2,3)
Системный+ОА	2 (2,3)	2 (2,3)	2 (2,3)	4 (4,7)	0	5 (5,8)
Системный+ ПА	2 (2,3)	2 (2,3)	3 (3,5)	8 (9,3**)	0	3 (3,5)
ОА	1 (1,2)	1 (1,2)	3 (3,5)	2 (2,5)	5 (5,8)	3 (3,5)
ПА	4 (4,7)	3 (3,5)	0	0	2 (2,3)	2 (2,3)

Примечание. * $p < 0,002$ между ЮРА и РеА; ** $p < 0,002$ между различными формами ЮРА.

Таблица 3. Диагностический коэффициент и информативность признаков у детей с ювенильным ревматоидным и реактивными артритами

Table 3. Diagnostic ratio and information value of disease characteristics in children with juvenile rheumatoid arthritis and reactive arthritis

Инфекция	Частота, (%)	Диагностический коэффициент
Ювенильный ревматоидный артрит		
Хламидия трахоматис	1,6	21
Хламидия пневмоние	2,1	22
Микоплазма хоминис	3,8	27
Микоплазма пневмоние	1,3	21
ЦМВ	27,7	-21
Вирус Эпштейна—Барр	23,2	-21
Герпес 1–2-го типа	16,6	-21
Хламидия трахоматис + ЦМВ+ Вирус Эпштейна—Барр	17,9	-22
Хламидия трахоматис + герпес 1–2-го типа	14,2	-21
Реактивный артрит		
Хламидия трахоматис	2,7	-24
Хламидия пневмоние	20,6	-22
Микоплазма хоминис	25,4	-27
Микоплазма пневмоние	17,5	-21
ЦМВ	7,7	21
Вирус Эпштейна—Барр	3,2	21
Герпес 1–2-го типа	1,6	21

Примечание. ЦМВ—цитомегаловирус; значение — высокий риск; положительное значение — низкий риск.

хламидийной инфекции, что не только указывает на различие этиологии и патогенеза этих заболеваний, но и определяет особенности их клинической картины.

Заключение

Таким образом, у детей с ювенильным ревматоидным артритом во всех случаях как носительства, так и острой инфекции, заболевание протекало в виде

более тяжелых клинических форм по сравнению с неинфицированными больными. Среди инфекционных факторов наиболее значимыми для ювенильного ревматоидного артрита являются герпесвирусные инфекции. Все это позволяет предположить, что указанные инфекции не только служат провоцирующими факторами дебюта заболевания, но и являются одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» 2005; 25–71. [Association of Rheumatologists of Russia. Clinical Guideline. Rheumatoid arthritis. E.L. Nasonov (ed.) Moscow: GEOTAR-Media Publishing group 2005; 25–71. (in Russ)]
2. Majka D.S., Holes V.M. Can We Accurately Predict the Development of Rheumatoid Arthritis in the Preclinical Phase? Arthritis Rheum 2003; 48: 2701–2705.
3. Базоркина Д.И., Эрдес Ш. Распространенность ревматических болезней в популяции. Научно-практическая ревматология 2005; 6: 79–85. [Bazorkina D.I., Erdes Sh. Prevalence of rheumatic diseases in population. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2005; 6: 79–85. (in Russ)]
4. Богданов А.Н., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2005; 6: 56–62. [Bogdanov A.N., Kamilova T.A., Tsygan V.N. The role of apoptosis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2005; 6: 56–62. (in Russ)]
5. Горячев Д.В., Егорова О.Н. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита. Тер архив 2001; 2: 72–75. [Goryachev D.V., Egorova O.N. The role of viruses in the development of rheumatoid arthritis. Ter arkhiv 2001; 2: 72–75. (in Russ)]
6. Ушакова М.А., Муравьев Ю.В., Лебедева В.В. К вопросу о возможной роли протеуса мирабилис в развитии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2001; 5: 52–57. [Ushakova M.A., Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V. On the possible role of Proteus mirabilis in the development of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2001; 5: 52–57. (in Russ)]

7. Kotzin B.L. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 73: 14–18.
8. Кирикова С.Ф., Ширинский В.С. Иммунопатогенетические механизмы различий серопозитивного и серонегативного ревматоидного артрита. Иммунология 1993; 3: 44–47. [Kirikova S.F., Shirinsky V.S. Immunopathogenetic mechanisms of differences between seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. Immunologiya 1993; 3: 44–47. (in Russ)]
9. Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие. Под ред. А.В. Караулова. М: Медицинское информационное агентство 2002; 651. [Clinical immunology and allergology. Student's handbook. A.V. Karaulov (ed.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2002; 651. (in Russ)]
10. Ли́ла А.М., Новик А.А. Роль иммунологических нарушений в патогенезе ревматических болезней: иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. СПб: Фолиант 2000; 189–235. [Lila A.M., Novik A.A. Role of immunological disorders in the pathogenesis of rheumatic diseases: immunodeficient conditions. V.S. Smirnov, I.S. Freidlin (eds). St. Petersburg: Foliant 2000; 189–235. (in Russ)]
11. Мазуров В.И., Ли́ла А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). СПб: Мед Масс Медиа 2000; 96. [Mazurov V.I., Lila M.A. Rheumatoid arthritis (clinic, diagnosis, and treatment). St. Petersburg: Med Mass Media 2000; 96. (in Russ)]

Поступила 11.03.18

Received on 2018.03.11

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением

Т.А. Бокова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Risk factors for metabolic syndrome in obese children

Т.А. Bokova

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

Ожирение и тесно ассоциированный с ним метаболический синдром развиваются под действием совокупности генетических факторов и факторов внешней среды и представляют актуальную проблему современной педиатрии. Цель исследования: определение причинно-значимых факторов риска формирования метаболического синдрома в детском возрасте и их ранжирование по степени этиологической обусловленности и управляемости. Обследованы 483 ребенка в возрасте 5–16 лет: 237 детей с метаболическим синдромом, 246 детей без такового. Комплексное исследование включало спектр клинических лабораторных и инструментальных методов исследования, проводившихся по традиционным методикам. Использовались методы эпидемиологической статистики с расчетом показателей относительного (RR) и атрибутивного (AR) рисков, этиологической доли относительного риска (EF).

Результаты. Установлено, что к трудноуправляемым факторам риска развития метаболического синдрома с очень высокой и высокой степенью этиологической обусловленности относятся: абдоминальный (висцеральный) тип ожирения, гипергликемия, гипертриглицеридемия, со средней степенью — снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, гиперурикемия, к управляемым (условно управляемым) факторам: индекс массы тела более 30 кг/м², длительность ожирения 5 лет и более, масса при рождении менее 2500 г, заболевания гепатобилиарной системы (неалкогольная жировая болезнь печени, билиарный сладж, холестероз желчного пузыря), нарушение пищевого поведения в виде «синдрома ночной еды», ожирение у матери или обоих родителей, сахарный диабет 2-го типа у матери или бабушки по материнской линии. Доказано, что своевременное начало лечебно-профилактических мероприятий на ранних сроках заболевания, способствующих снижению степени ожирения и длительности болезни, позволяет снизить риск формирования метаболического синдрома у ребенка на 23%, улучшение здоровья матери и нормализация массы тела на этапе планирования беременности — на 22%.

Выводы. Анализ генетических, физиологических и социально-экономических факторов позволяет оценить их вклад в формирование метаболического синдрома и выделить группы риска по его развитию. Разделение факторов риска по степени управляемости дает возможность сконцентрировать внимание на группе управляемых факторов и выбрать наиболее эффективные алгоритмы лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, метаболический синдром, ожирение, факторы риска.

Для цитирования: Бокова Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 64–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-64-69

Obesity and closely associated metabolic syndrome develop under the influence of a combination of genetic and environmental factors and are a challenging problem in the present-day pediatrics.

Objective of the study: determination of the significant risk factors causing the formation of metabolic syndrome in childhood and their ranking according to the degree of etiological conditionality and manageability. 483 children aged 5–16 years were examined: 237 children who had metabolic syndrome, 246 children who did not. The complex study included a number of clinical laboratory and instrumental methods of study performed using the conventional methods. Methods of epidemiological statistics were used to calculate the relative (RR) and attributive (AR) risks, as well as the etiological fraction of relative risk (EF).

Results. It has been established that risk factors for the development of metabolic syndrome with a very high and high degree of etiological conditionality which are difficult to control include abdominal (visceral) type of obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, those which are averagely difficult to control — lowering of high density lipoprotein cholesterol, hyperuricemia, and the controlled (conditionally controlled) factors include the body mass index more than 30 kg/m², the duration of obesity of 5 and more years, the birth weight less than 2500 g, hepatobiliary disorders (non-alcoholic liver disease, biliary sludge, gallbladder cholestasis), eating disorders in the form of a “night eating syndrome”, obesity either in the mother or both parents, mother’s or maternal grandmother’s type 2 diabetes. It has been proven that the timely initiation of therapy and prophylactic measures at the early stages of the disease, contributing to a reduction of the obesity degree and duration of the disease, allows to reduce the risk of forming metabolic syndrome in a child by 23%, improving maternal health and normalizing the body weight during the planning of pregnancy — by 22%. Conclusions. The analysis of genetic, physiological and social and economic factors enables assessing their contribution to the formation of metabolic syndrome and to classify the risk groups for its development. After classification of risk factors according to the degree of control the researchers can focus on a group of controlled factors and choose the most effective algorithms of therapeutic and preventive measures.

Key words: children, metabolic syndrome, obesity, risk factors.

For citation: Bokova T.A. Risk factors for metabolic syndrome in obese children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 64–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-64-69

© Бокова Т.А., 2018

Адрес для корреспонденции: Бокова Татьяна Алексеевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского, ORCID: 0000-0001-6428-7424
129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2–5

Метаболический синдром, как тесно ассоциированный с ожирением симптомокомплекс, признается одной из актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Прогрессирующее течение метаболического синдрома в детском возрасте, недостаточная эффективность внедряемых в практику лечебных мероприятий и отсутствие надежных мер профилактики требуют вложения существенных средств в борьбу с осложнениями, развивающимися у данной категории больных (сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, неалкогольный стеатогепатит и пр.). Согласно современным представлениям, метаболический синдром — комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность. На сегодняшний день в качестве компонентов метаболического синдрома рассматривают абдоминальное (висцеральное) ожирение, сахарный диабет и другие нарушения толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, гиперурикемию, неалкогольную жировую болезнь печени, нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогению и синдром поликистозных яичников у женщин, гипоандрогению у мужчин, гиперурикемию, микроальбуминурию, причем перечень патологических состояний, объединенных этим термином, неуклонно растет [1, 2]. По данным различных источников, метаболический синдром диагностируется у 30–50% подростков с ожирением [3–5].

Ожирение, лежащее в основе метаболического синдрома, относится к многофакторным заболеваниям с хроническим течением и обусловлено избыточным отложением жира в организме, которое развивается под действием генетических факторов и факторов внешней среды. Среди причин его формирования в детском возрасте рассматривают беременность и роды, сопровождающиеся хронической или острой внутриутробной гипоксией плода (гестоз, фетоплацентарная недостаточность, кесарево сечение, родовые травмы и пр.), возраст родителей старше 30 лет и наличие у них профессиональных вредностей, избыточную массу тела у матери до и во время беременности, характер ее питания [6]. Важным фактором признаются как низкая, так и крупная масса ребенка при рождении [7]. Установлено, что количество адипоцитов закладывается с 30-й недели гестации и активно накапливается до конца второго года жизни, а в условиях прогрессирующего нарастания массы увеличение числа адипоцитов может продолжаться всю жизнь. При этом маловесные новорожденные (масса тела

менее 2500 г) с признаками пренатальной гипотрофии и задержкой внутриутробного развития также входят в группу риска по развитию инсулинорезистентности [8].

Дисфункции гипоталамо-гипофизарных структур может происходить под воздействием внешних средовых факторов — период пубертата, хронические и острые стрессовые состояния, смена климатических условий, хронические и острые инфекционные заболевания, оперативные вмешательства [9, 10].

Особое значение в формировании метаболического синдрома придается характеру распределения жировой ткани. Большое внимание уделяется абдоминальному (висцеральному) ожирению [11, 12]. Доказано, что висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. Адипоциты, наряду с неэстерифицированными жирными кислотами, продуцируют адипоцитокينات — фактор некроза опухоли (TNF- α), тканевый фактор роста- β_1 (TGF- β_1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), резистин, адипонектин, лептин, индуцибельная NO-синтаза, которые также влияют на чувствительность тканей-мишеней к инсулину [13, 14].

Важную роль в развитии гормонально-метаболических нарушений играет характер питания и пищевого поведения. Установлено, что скорость роста и прибавки массы тела зависят от характера вскармливания в раннем возрасте: дети, получающие молочные смеси, имеют более высокую прибавку массы, чем дети, находящиеся на грудном вскармливании [15]. Доказана корреляция уровня потребляемого белка с индексом массы тела [16]. Эксперименты на животных показали, что перекорм в первые недели после рождения вызывает гиперфагию и в более старшем возрасте способствует развитию нарушенной толерантности к глюкозе [17]. Есть сведения о том, что введение низкокалорийной диеты, увеличение употребления овощей и фруктов на фоне повышения физической активности у детей школьного возраста (7–15 лет) положительно влияют на массоростовые показатели [18].

Непосредственную роль в патогенезе гормонально-метаболических нарушений играют органы пищеварения [19, 20]. Ведущее значение в развитии как компонентов метаболического синдрома, так и болезней органов пищеварения отводится хроническому стрессу. Формирующаяся при длительном и чрезмерном воздействии стрессорных факторов дисфункция вегетативного отдела ЦНС способствует нарушению перистальтики гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, гиперпродукции гастрина, соляной кислоты, снижению резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника, повреждению паренхимы печени и поджелудочной железы, что в свою очередь может способствовать прогрессированию гормонально-метаболических нарушений.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определение причинно-значимых факторов риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением и их ранжирование по степени этиологической обусловленности и управляемости.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 483 ребенка (285 мальчиков и 198 девочек) в возрасте 5–16 лет с ожирением ($SDS \geq 2$). Основную группу составили 237 детей (145 мальчиков и 92 девочки) с признаками метаболического синдрома (IDF*, 2007) [21], группу сравнения – 246 детей (140 мальчиков и 106 девочек) с ожирением, не осложненным метаболическим синдромом. Комплексное исследование включало сбор анамнеза (анализ амбулаторной карты, опрос ребенка и/или родителей или официального представителя ребенка с определением календарного возраста, сопутствующих заболеваний, характера

наследственной отягощенности, жалоб, питания), антропометрию (рост, масса, окружность талии, окружность бедер, индекс массы тела), измерение артериального давления, клинические исследования крови, мочи, кала, биохимическое исследование сыворотки крови с определением уровня печеночных ферментов, сывороточных липидов, глюкозы, мочевого кислоты, панкреатической амилазы, липазы, исследование гормонального профиля (гормоны щитовидной железы, инсулин, С-пептид, ренин, альдостерон, тестостерон, кортизол, АКТГ), глюкозотолерантный тест, ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопию по показаниям, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) по показаниям. Исследования проводились по стандартным методикам, в качестве референтных значений использовались соответствующие нормативные показатели.

* International Diabetes Federation.

Таблица Распределение факторов риска метаболического синдрома у детей

Table Distribution of risk factors for metabolic syndrome in children

Степень этиологической обусловленности, фактор риска	RR	EF, %	Ранговое место
Очень высокая			
Абдоминальное ожирение	4,77	79,0	1
Инсулинорезистентность	4,04	75,2	2
Ожирение у обоих родителей	3,20	68,8	3
Гипергликемия	3,18	68,6	4
Ожирение у матери	3,10	67,7	5
Высокая			
ИМТ более 30 кг/м ²	2,70	63,0	6
Повышение количества ТГ	2,60	61,5	7
НАЖБП	2,60	61,5	7
Средняя			
Снижение уровня ХС ЛПВП	2,40	60,0	8
Повышение уровня АЛТ	2,10	52,4	9
Сахарный диабет 2-го типа у матери	1,90	47,4	10
Масса тела при рождении менее 2500 г.	1,90	47,4	10
Повышение уровня МК	1,85	45,9	11
Увеличение щитовидной железы	1,75	42,9	12
Желчнокаменная болезнь (билиарный сладж, холелитиаз)	1,75	42,9	12
Длительность ожирения более 5 лет	1,74	42,5	13
Сахарный диабет 2-го типа у бабушки по материнской линии	1,71	41,5	14
Холестероз желчного пузыря	1,67	40,1	15
Гипертоническая болезнь у матери	1,52	34,2	16
Синдром ночной еды	1,52	34,2	16
Возраст 12 лет и старше	1,50	33,3	17

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ТГ – триглицериды; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; МК – мочевиная кислота.

Этиологическая роль факторов риска оценивалась методами эпидемиологической статистики с расчетом показателей относительного (RR) и атрибутивного (AR) рисков [22, 23]. Этиологическая доля относительного риска определялась по формуле

$$EF = [(RR-1)/RR] \times 100,$$

где EF — этиологическая доля; RR — относительный риск.

Степень этиологической обусловленности при значениях $1 < RR < 1,4$ и $EF < 33$ считалась ма-

лой, $1,5 < RR < 2$ и EF в пределах 33–55 — средней, $2 < RR < 3,2$ и EF в пределах 67–80 — очень высокой, $RR > 3,2$ и $EF > 80$ — практически полной [24].

Результаты и обсуждение

На основании проведенного комплексного обследования были выделены генетические, физиологические и социально-экономические факторы риска (см. таблицу). Согласно полученным данным, к трудноуправляемым факторам риска метаболического синдрома с очень высокой и высокой степенью

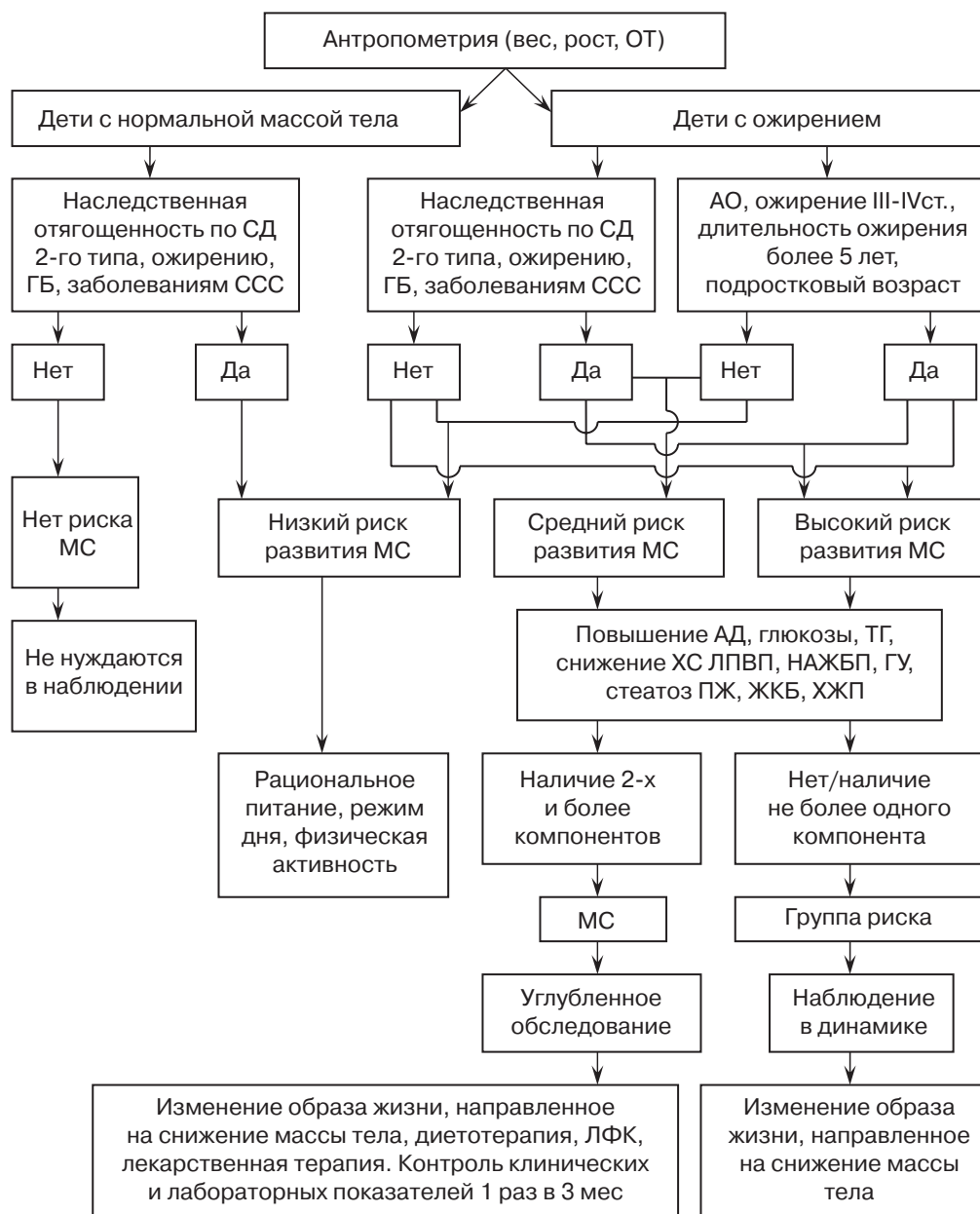


Рисунок. Алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от степени риска развития метаболического синдрома.

ОТ — окружность талии; АО — абдоминальное ожирение; АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ГУ — гиперурикемия; ПЖ — поджелудочная железа; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; ХЖП — холестероз желчного пузыря; ГБ — гипертоническая болезнь; ССС — сердечно-сосудистая система; ЛФК — лечебная физкультура.

Figure. Algorithm of diagnostic, therapeutic and prophylactic measures depending on the degree of risk of metabolic syndrome development.

этиологической обусловленности следует отнести: наличие у наблюдаемого ребенка абдоминального (висцерального) типа ожирения ($RR=4,8$, $ER=79,0$), инсулинорезистентность ($RR=4,0$, $ER=75,2$), гипергликемию ($RR=3,18$, $ER=68,6$), гипертриглицеридемию ($RR=2,6$, $ER=61,5$). К факторам риска со средней степенью этиологической обусловленности относятся: гипоальфалиппротеинемия (снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности; $RR=2,4$, $ER=60,0$), гиперурикемия ($RR=1,85$, $ER=45,9$), возраст пациента 12 лет и старше ($RR=1,5$, $ER=33,3$).

Наиболее значимыми среди управляемых (условно управляемых) факторов риска со стороны ребенка являются: высокая степень ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м^2 ; $RR=2,7$, $ER=63,0$), длительность заболевания 5 лет и более ($RR=2,7$, $ER=68,6$), низкая масса при рождении (менее 2500 г), обусловленная задержкой внутриутробного развития ($RR=1,9$, $ER=47,4$), наличие изменений со стороны гепатобилиарной системы: неалкогольная жировая болезнь печени ($RR=2,6$, $ER=61,5$) и гиперферментемия в виде повышения уровня аланинаминотрансферазы ($RR=2,1$, $ER=52,4$), билиарный сладж или конкременты в желчном пузыре ($RR=1,75$, $ER=42,9$), холестероз желчного пузыря ($RR=1,67$, $ER=40,1$), а также нарушение пищевого поведения, проявляющееся «синдромом ночной еды» ($RR=1,52$, $ER=34,2$). Кроме того, к управляемым (условно управляемым) факторам риска, имеющим очень высокую, высокую степень этиологической обусловленности, можно отнести: наличие ожирения у обоих родителей ($RR=3,2$, $ER=68,8$) или у матери ребенка ($RR=3,1$, $ER=67,7$), к факторам со средней степенью — наличие сахарного диабета 2-го типа ($RR=1,9$, $ER=47,4$) или гипертонической болезни ($RR=1,52$, $ER=34,2$) у матери, а также сахарного диабета 2-го типа у бабушки по материнской линии ($RR=1,71$, $ER=41,5$).

Проведенный анализ показал, что улучшение здоровья матери и нормализация ее массы тела

еще на этапе планирования беременности позволят снизить риск развития метаболического синдрома у ребенка на 22% ($AR=21,6\%$, ДИ 11,6–31,6). Своевременное начало лечебно-профилактических мероприятий на ранних сроках заболевания, способствующих снижению степени ожирения и длительности болезни, позволяет снизить риск формирования метаболического синдрома у ребенка на 23% ($AR=22,5\%$, ДИ 13,6–31,5%). Повышение осведомленности детей и их родителей по правилам ведения здорового образа жизни, соблюдение режима дня, уменьшение пищевой нагрузки в вечернее/ночное время снижают риск развития метаболического синдрома на 13% ($AR=13,0\%$, ДИ 6,5–19,5%), а своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий и улучшение морфофункционального состояния печени и желчевыводящих путей — на 19% ($AR=19,2\%$, ДИ 10,5–28,0%).

На основании исследования разработан алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от степени риска развития метаболического синдрома (см. рисунок).

Выводы

Многочисленные факторы, влияющие на развитие у детей гормонально-метаболических нарушений, могут оказывать как комплексное, так и независимое влияние на различные звенья патогенеза. Их своевременное выявление позволяет расширить представление о ранних предикторах формирования ожирения и оценить вклад генетических, физиологических и социально-экономических факторов, выделить группы риска по развитию метаболического синдрома, что чрезвычайно важно с позиций профилактической педиатрии. Распределение наиболее значимых факторов риска по степени управляемости имеет практическую значимость, так как дает основание сконцентрировать внимание на группе управляемых (условно управляемых) факторов и выбрать наиболее эффективные алгоритмы лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М: Анахарсис 2009; 184. [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A. Metabolic syndrome and digestive organs. Moscow: Anaharsis 2009; 184. (in Russ)]
2. Метаболический синдром. Под ред. Г.Е. Ройтберга. М: Медпресс-информ 2007; 223. Metabolic syndrome. G.E. Rotberg (ed.). Moscow: Medpress-inform 2007; 223. (in Russ)]
3. Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы. Педиатрия им. Сперанского 2010; 89 (2): 146–150. [Leontieva I.V. Metabolic syndrome in children and adolescents: controversial issues. Peditriya im. Speranskogo 2010; 89 (2): 146–150. (in Russ)]
4. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей. Учебное пособие. М: Форте принт 2013; 36. [Bokova T.A. Metabolic syndrome in children. Textbook. Moscow: Forte print 2013; 36. (in Russ)]
5. Щербакова М.Ю., Лебедькова С.Е., Туркина Т.И., Синицын П.А., Рошупкин А.Н. Метаболический синдром у детей и подростков. Оренбург 2011; 162. [Sherbakova M.Yu., Lebedkova S.E., Turkina T.I., Sinitsyn P.A., Roshupkin A.N. Metabolic syndrome in children and adolescents. Orenburg 2011; 162. (in Russ)]
6. Нетребенко О.К. Младенческие истоки ожирения. Лечение и профилактика 2011; 1: 42–49. [Netrebenko O.K. Infant origins of obesity. Lechenie i profilaktika 2011; 1: 42–49. (in Russ)]
7. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома у подростков с ожирением.

- Педиатрия им. Сперанского 2010; 89 (5): 24–32. [Minyailova N.N., Sundukova E.L., Rovda Yu.I. The relationship of low birth weight with markers of metabolic syndrome in adolescents with obesity. *Pediatriya im. Speranskogo* 2010; 89 (5): 24–32. (in Russ)]
8. *Gluckman P.D., Hanson M.A., Low F.M.* The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2011; 93 (1): 12–18. DOI: 10.1002/bdrc.20198.
9. *Волгина С.Я., Валиуллина М.Х.* Факторы риска развития ожирения у девушек-подростков. *Рос педиатр журнал* 2005; 4: 60–63. [Volgina S.Ya., Valiulina M.H. Risk factors for obesity in adolescent girls. *Ros pediatr zhurnal* 2005; 4: 60–63. (in Russ)]
10. *Thjodleifsson B., Olafsson I., Gislason D. Gislason Th., Jögi R., Janson C. et al.* Infections and obesity: A multinational epidemiological study. *Scand J Infect* 2008; 40: 381–386. DOI:10.1080/00365540701708293
11. *Weiss R., Dufour S., Taksali S.E., Tamborlane W.V. Petersen K.F., Bonadonna R.C. et al.* Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951–957.
12. *Calabro P., Yeh E.T.* Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem* 2007; 42: 63–91. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.461S
13. *Desruisseaux M.S., Nagaiyothi O.A., Trujillo M.E.* Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Infection and Immunity* 2007; 75 (3): 1066–1078. DOI: 10.1128/IAI.01455-06
14. *Calcaterra V., Amici M.D., Klersy C., Torre C., Brizzi V., Scaglia F. et al.* Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta Biomed* 2009; 80: 117–123. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03115.x
15. *Macé K., Steenhout P., Klassen P., Donnet A.* Protein quality and quantity in cow's milk-based formula for healthy term infants: past, present and future. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006; 58: 189–205. DOI: 10.1159/000095063
16. *Roland-Cachera M.F., Deheeger M., Akrouit M.* Influence of adiposity development: follow-up study of nutrition and grow from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 573–578.
17. *Guerre-Mille M., Rouault C., Poulain P., André J., Poitout V., Peters J.M. et al.* PPAR- γ -null mice are protected from high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2809–2814.
18. *Molnar D., Porszasz J.* The effect of fasting hyperinsulinaemia on physical fitness in obese children. *Eur J Pediatr* 1990; 149 (8): 570–573.
19. *Teitelbaum J.E., Sinha P., Micale M., Yeung S., Jaeger J.* Obesity is related to multiple functional abdominal diseases. *J Pediatr* 2009; 154 (3): 444–446. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.09.053
20. *Бокова Т.А., Урсова Н.И., Лукина Е.В., Кошурникова А.С.* Состояние органов пищеварения у детей с метаболическим синдромом — актуальные вопросы диагностики и лечения. Учебное пособие. М: МОНИКИ 2015; 27. [Bokova T.A., Ursova N.I., Lukina E.V., Koshurnikova A.S. The state of the digestive system in children with metabolic syndrome — topical issues of diagnosis and treatment. Textbook. Moscow: MONIKI 2015; 27. (in Russ)]
21. *Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., Tajima N., Silink M., Arslanian S., Wong G., Bennett P., Shaw J., Caprio S., IDF Consensus Group.* The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (5): 299–306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x
22. *Плавинский С.Л.* Биостатистика. Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб 2005; 153. [Plavinski S.L. Biostatistika. Planning, processing and presentation of the results of biomedical research using the SAS system. SPb 2005; 153. (in Russ)]
23. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М: Медиа Сфера 1998; 345. [Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine. Moscow: Media Sfera 1998; 345. (in Russ)]
24. *Бабанов С.А., Воробьева Е.В., Гайлис П.В.* Эпидемиология неинфекционных заболеваний: задачи на современном этапе. Профилактическая медицина 2011; 3: 11–14. [Babanov S.A., Vorobiova E.V., Gailis P.V. Epidemiology of non-communicable diseases: challenges at the modern stage. *Profilakticheskaya meditsina* 2011; 3: 11–14. (in Russ)]

Поступила 28.02.18

Received on 2018.02.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Эпидемиология заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края

В.А. Шашель

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Epidemiology of diseases of the digestive system in children and adolescents of the Krasnodar Territory

V.A. Shashel

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia

Цель работы: изучить влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на распространенность и структуру заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края.

Осмотрены 9020 детей в возрасте 1–18 лет в 47 районах и городах Краснодарского края при проведении специализированных медицинских обследований. У 2454 человек установлены заболевания органов пищеварения. Исследовался анамнез детей, проведен анализ крови, мочи, кала, лабораторных и функциональных показателей. Изучалось экологическое состояние всех территорий края по способу, предложенному автором. Оценивалось влияние техногенных выбросов в атмосферу, внесенных в почву пестицидов и неочищенных сточных вод, сбрасываемых в водоемы на распространенность болезней органов пищеварения и структуру в зависимости от возраста и пола.

Результаты. В 47 административных территориях края, разделенных на три зоны с различным уровнем экологического загрязнения, изучались эпидемиологические показатели болезней органов пищеварения у детей и подростков. Установлено, что степень загрязнения окружающей среды, определяемая по интегральному индексу экологического загрязнения, достоверно влияет на распространенность гастроэнтерологической патологии и ее структуру. Выявлена возрастная и половая зависимость распространенности болезней пищеварительного тракта на экологически благоприятных, условно благоприятных и неблагоприятных территориях проживания.

Ключевые слова: дети, подростки, экология, эпидемиология болезней органов пищеварения.

Для цитирования: Шашель В.А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 70–75. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–70–75

Objective of the study: study of the influence of unfavourable environmental factors on the prevalence and structure of diseases of the digestive system in children and adolescents of the Krasnodar Territory.

We examined 9,020 children aged 1–18 in 47 districts and towns of the Krasnodar Territory during the specialized medical examinations. Diseases of the digestive system were diagnosed in 2,454 individuals. Medical history of children was studied, blood, urine, faeces, laboratory and functional tests were analyzed. The environmental state of all territories of the region was studied using the method proposed by the author. The influence of man-caused atmospheric emissions, pesticides introduced into the soil and untreated wastewater discharged into water bodies on the prevalence of diseases of the digestive system and structure, depending on age and sex was assessed. **Results.** Epidemiological indicators of diseases of the digestive system in children and adolescents were studied in 47 administrative territories of the region, divided into three zones with different levels of environmental pollution. It is established that the degree of environmental pollution, determined using the integral index of environmental pollution, significantly influences the prevalence of gastroenterological pathology and its structure. Age and sexual dependence of the prevalence of diseases of the digestive tract in the environmentally favourable, conditionally favourable and unfavourable territories of residence was determined.

Key words: children, adolescents, ecology, epidemiology of diseases of the digestive system.

For citation: Shashel V.A. Epidemiology of diseases of the digestive system in children and adolescents of the Krasnodar Territory. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 70–75 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–70–75

Во всем мире возросла частота многих заболеваний в детском возрасте. Болезни органов пищеварения все чаще привлекают внимание педиатров из-за их высокой распространенности — эти заболевания находятся на втором месте в структуре детской соматической заболеваемости после болезней органов дыхания. Отсутствие тенденции к их снижению является одной из актуальных проблем практической педиатрии [1–3].

© Шашель В.А., 2018

Адрес для корреспонденции: Шашель Виктория Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №1 Кубанского государственного медицинского университета
350063 Краснодар, ул. Седина, д. 4

На здоровье людей, в том числе и детей, влияют многочисленные факторы в виде социально-экономических, гигиенических, медицинских, биологических воздействий. Большое значение имеет экологическое состояние среды обитания [4–7]. В последние годы в практическом здравоохранении активнее применяется региональный подход к изучению здоровья детей и подростков. Известно, что все территории страны отличаются гетерогенностью условий жизни, а также влиянием факторов риска на возникновение и течение заболеваний, в том числе органов пищеварения [8].

Краснодарский край является крупным курортным регионом страны с уникальными природными условиями. Однако это относится только к его Чер-

номорскому побережью. Остальная территория края высоко урбанизирована и имеет множество экологически опасных источников загрязнения окружающей среды. Техногенное загрязнение атмосферного воздуха обусловлено выбросами от объектов теплоэнергетики, предприятий нефтехимической, нефтеперерабатывающей, топливной, деревообрабатывающей промышленности, мощной стройиндустрии, широко разветвленной сетью автомобильных и железных дорог, интенсивной перевалкой грузов в портах, обилием автотранспорта. Кроме того, отличительной особенностью Краснодарского края является интенсивное применение химикатов в сельском хозяйстве. Города и почвы сельскохозяйственных земель загрязняются бытовыми отходами, солями тяжелых металлов, пестицидами и другими поллютантами в результате седиментационных процессов и выпадения осадков из загрязненного воздуха.

Как известно, основным путем поступления различных токсикантов в организм является пищеварительная система, которая наиболее уязвима к влиянию тяжелых металлов и пестицидов. В настоящее время трансформируется патоморфоз многих заболеваний у детей и подростков [9]. Изучение особенностей распространенности, факторов риска, в том числе экологических в регионе позволит повысить внимание исследователей к проблеме влияния неблагоприятной окружающей среды на детский организм, разработать комплекс мер по минимизации вредных воздействий и улучшению здоровья детского населения.

Цель исследования: изучить влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на формирование заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края.

Характеристика детей и методы исследования

Для выполнения настоящего исследования проводились специализированные медицинские осмотры в 47 районах Краснодарского края врачом-педиатром и специалистами узкого профиля, в том числе гастроэнтерологом в течение 2000–2016 гг. Осмотрены 9020 детей и подростков в возрасте от 1 года до 18 лет. Детей раннего и дошкольного возраста было 1903 (21,1%), младшего школьного — 3172 (35,2%), среднего и старшего — 3945 (43,7%). Мальчиков — 4656 (51,6%), девочек — 4364 (48,4%).

Для установления диагноза дети направлялись в амбулаторно-поликлиническое и гастроэнтерологическое отделения Детской краевой клинической больницы г. Краснодара. Комплексно были обследованы 2454 ребенка, у которых диагностированы различные заболевания органов пищеварения. Для этого детям проводились клинический и биохимический анализы крови, мочи, копрологическое, микробиологическое исследования кала. Использовались эндоскопические, рентгенологические, гистоморфологические, ультразвуковые методы исследования органов брюшной полости.

Для изучения воздействия антропогенных факторов на формирование болезней желудочно-кишечного тракта всех детей разделили на три группы, отличающиеся условиями постоянного места жительства, ранжированными по способу, предложенному В.А. Шашель и соавт. [10]. Для суждения о состоянии окружающей среды всех территорий Краснодарского края использовали материалы Государственного учреждения Краснодарского края «Специализированный информационно-технический центр экологического контроля». Анализировали количественный и качественный состав техногенных выбросов в атмосферу, загрязняющих веществ в сточных водах, сбрасываемых в природные водоемы, материалы краевой станции защиты растений о количественном и ассортиментном составе внесенных в почву пестицидов. Разработанный «Способ оценки экологического состояния среды» позволил разделить 47 территорий края по интегральному индексу экологического загрязнения на регионы с экологически благоприятным (15 районов), экологически условно благоприятным (17 районов), экологически неблагоприятным (15 районов) состоянием.

Из всех детей 291 ребенок проживал в экологически благоприятных, 1008 детей — в экологически условно благоприятных и 1155 — в экологически неблагоприятных районах Краснодарского края. В каждой группе проводили анализ распространенности болезней органов пищеварения по нозологическим формам в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра.

С целью подтверждения влияния загрязняющих факторов окружающей среды на показатели распространенности болезней органов пищеварения применяли параметрические и непараметрические способы обработки полученных результатов. В работе использовали графический и статистический пакеты Microsoft Excel и FoxGraph. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенных исследований распространенность болезней органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края составила $272,1 \pm 19,56\%$ (табл. 1). Данный статистический показатель различается у детей разного возраста. Более низкие значения имеют место у детей 1–6 лет ($118,7 \pm 8,75\%$) и возрастают в период 7–11 лет ($264,2 \pm 20,32\%$; $p < 0,001$) и 12–18 лет ($352,3 \pm 29,08\%$; $p < 0,001$). Частота встречаемости заболеваний органов пищеварения также зависит от пола ребенка. В раннем и дошкольном возрасте чаще болеют мальчики ($130,8 \pm 9,01\%$) в сравнении с девочками ($105,7 \pm 8,12\%$; $p < 0,05$). По мере взросления более подверженными гастроэнтерологическим заболеваниям становятся девочки препубертатного и пубертатного возраста ($298,4 \pm 22,71$ и $395,0 \pm 23,07\%$ соответственно).

Таблица 1. Распространенность заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края в зависимости от пола и возраста (в %)

Table 1. The prevalence of diseases of the digestive system in children and adolescents of the Krasnodar Territory, depending on sex and age (%)

Возраст	Пол ребенка		Всего
	мальчики	девочки	
1–6 лет	130,8±9,01 ^{а,в,д,}	105,7±8,12 ^{в,д}	118,7±8,75 ^{в,г}
7–11 лет	232,7±20,50 ^{а,г}	298,4±22,41 ^г	264,2±20,32 ^г
12–18 лет	311,5±21,14 ^б	395,0±23,07	352,3±29,08
Всего	245,2±17,15 ^а	300,6±20,50	272,1±19,56

Примечание. Достоверность различий распространенности заболеваний органов пищеварения между мальчиками и девочками одного возраста: ^{а)} $p < 0,05$; ^{б)} $p < 0,01$; между детьми одного пола 1–6 и 7–11 лет: ^{в)} $p < 0,001$; между детьми одного пола 7–11 и 12–18 лет: ^{г)} $p < 0,01$; между детьми одного пола 1–6 и 12–18 лет: ^{д)} $p < 0,001$.

Полученные результаты эколого-эпидемиологических исследований подтвердили влияние антропогенного загрязнения внешней среды на распространенность болезней желудочно-кишечного тракта. Так, из табл. 2 видно, что у детей и подростков, проживающих в районах с экологически благоприятным состоянием, показатель распространенности почти в 3 раза ниже среднекраевых значений и составляет 95,4±8,01‰. На территориях с условно благоприятной и неблагоприятной экологической обстановкой распространенность болезней органов пищеварения достоверно выше – 318,4±28,12 и 411,9±15,07‰ соответственно ($p < 0,01$).

Установлено, что антропогенное загрязнение внешней среды влияет на структуру гастроэнтерологических болезней. В регионах с экологически благоприятным состоянием у детей всех возрастных категорий заболевания желудка и количества двенадцатиперстной кишки преобладают. При увеличении загрязненности сточных вод, сбрасываемых в водные бассейны, и количества внесенных в почву пестицидов распространенность болезней печени, желчного пузыря и поджелудочной железы практически в 2 раза выше, а у детей 1–7 лет занимает лидирующее положение. Высокий интегральный индекс загрязнения внешней среды, присущий неблагоприятной экологической обстановке в районе, свидетельствует о глубокой перестройке структуры болезней органов пищеварения. На этих территориях проживания у детей преобладают болезни 3-й группы по МКБ-10 над другими гастроэнтерологическими заболеваниями независимо от возраста.

С целью изучения зависимости между загрязнителями внешней среды и показателями общей и гастроэнтерологической заболеваемости детей был проведен дискриминантный анализ с вычислением коэффициента детерминации (R^2), отражающего доли влияния каждого загрязняющего фактора. Данные в табл. 3 свидетельствуют о возрастающей доли влияния неблагоприятных факторов среды на общую и гастроэнтерологическую заболеваемость детей. Выявлено, что в экологически бла-

гоприятных регионах края общая заболеваемость детского населения зависит от экологических факторов среды в 20,50% случаев, гастроэнтерологическая – в 6,39%, в условно благоприятных – в 30,40 и 17,23% случаев, в неблагоприятных – в 46,66 и 32,0% случаев соответственно.

Установлено, что структура болезней органов пищеварения изменяется под воздействием загрязнения внешней среды. На гастроэнтерологическую и общую заболеваемость детей и подростков, проживающих на экологически благоприятных территориях, преобладающее влияние оказывают техногенные выбросы в атмосферный воздух. Они реализуют свое воздействие через повреждение слизистых оболочек пищеварительного тракта в виде функциональных расстройств желудка (21,24%) и дисфункции билиарного тракта (24,09%). На территориях с условным благоприятным экологическим состоянием на возникновение общей и гастроэнтерологической заболеваемости детей практически в одинаковой степени нарастает доля влияния пестицидов и чрезмерно загрязненных сточных вод. На территориях с высоким интегральным индексом экологического загрязнения в 4,4 раза уменьшается частота функциональных расстройств органов пищеварения за счет увеличения органических изменений в виде эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, хронических гастритов, гастродуоденитов, колитов.

Заслуживает внимание впечатляющий перечень поллютантов, присутствующих в окружающей среде. К ним относятся 306 пестицидов, 315 вредных веществ, выбрасываемых в атмосферный воздух, и 755 загрязняющих неочищенных веществ, входящих в состав сточных вод, сбрасываемых в природные водоемы Краснодарского края в процессе хозяйственной деятельности. В результате проведенных исследований обнаружено, что на территориях края, характеризующихся благоприятной экологической ситуацией, до 90% загрязнителей относятся к III–IV классу опасности. Более 80% химических агентов, поступающих в окружающую среду в экологически

Таблица 2. Распространенность болезней органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края, проживающих на территориях с различным экологическим состоянием, по группам заболеваний (в ‰)

Table 2. The prevalence of diseases of the digestive system in children and adolescents of the Krasnodar Territory, living in territories with different ecological status by groups of diseases (‰)

Возраст	Общее число осмотренных детей	Число детей с гастроэнтерологическим диагнозом	Группа заболеваний						Всего
			Число больных	I. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	Число больных	II. Болезни печени, желчного пузыря и поджелудочной	Число больных	III. Болезни кишечника	
Экологически благоприятное состояние территорий									
1—6 лет	792	28	15	18,9±1,03 ^{б,д}	7	8,8±0,51 ^{г,д}	6	7,6±0,30 ^д	35,3±2,85 ^д
7—11 лет	998	87	75	75,2±2,94 ^{б,д}	9	9,0±0,70 ^{г,д}	3	3,00±0,21 ^д	87,2±5,12 ^д
12—15 лет	1260	176	117	92,9±5,13 ^{б,д}	39	30,9±1,99 ^{г,д}	20	15,9±1,04 ^д	139,7±9,08 ^д
Итого	3050	291	207	67,9±3,20 ^{б,д}	55	18,0±1,12 ^{г,д}	29	5,9±0,72 ^д	95,4±8,01 ^д
Экологически условно благоприятное состояние территорий									
1—6 лет	623	87	27	43,3±3,00 ^{б,е}	40	64,2±3,54 ^{г,ж}	20	32,1±2,02 ^ж	139,6±6,11 ^ж
7—11 лет	1181	348	195	165,1±9,12 ^б	124	105,0±6,05 ^{г,ж}	29	24,6±1,57 ^ж	294,7±18,05 ^ж
12—15 лет	1362	573	284	208,5±11,30 ^б	189	138,8±8,13 ^{г,б}	100	73,4±4,06 ^ж	420,7±20,23 ^е
Итого	3166	1008	506	159,8±8,71 ^б	353	111,5±6,07 ^{г,ж}	149	47,1±3,98 ^ж	318,4±28,12 ^е
Экологически неблагоприятное состояние территорий									
1—6 лет	488	111	15	30,7±2,24 ^б	52	106,5±6,04 ^в	44	90,2±4,02	227,4±12,64
7—11 лет	993	403	179	180,3±10,12 ^а	152	153,0±7,81 ^г	72	72,5±3,13	405,8±20,09
12—15 лет	1323	641	271	204,8±12,33	239	180,7±9,96 ^г	131	99,0±5,44	484,5±23,53
Итого	2804	1155	465	165,8±7,80	443	158,0±7,00 ^г	247	88,1±6,08	411,9±15,07

Примечание. Достоверность различий показателей распространенности заболеваний органов пищеварения у детей одной возрастной группы: между I и II группой болезней: ^а $p < 0,05$; ^б $p < 0,001$; между II и III группой болезней: ^в $p < 0,05$; ^г $p < 0,001$; достоверность различий показателей распространенности заболеваний органов пищеварения по одинаковой группе заболеваний между детьми одного возраста, проживающими на экологически благополучно и экологически условно благополучных территориях: ^а $p < 0,001$; между детьми одного возраста, проживающими на экологически условно благополучных и экологически неблагополучных территориях: ^е $p < 0,01$, ^ж $p < 0,001$.

неблагоприятных районах, составляют соединения высокой степени токсичности (I–II класс), которые оказывают негативное воздействие на состояние детей и подростков.

Заключение

Краснодарский край относится к субъектам Российской Федерации со сложной экологической обстановкой. Регионы с экологически благоприятным состоянием занимают 26,0% территории края (15 районов), условно благоприятным – 45,6% (17 районов), неблагоприятным – 28,4% (15 районов). Окружающая природная среда на экологически благоприятных территориях проживания загрязнена преимущественно химическими соединениями III–IV класса опасности. В экологически неблагоприятных районах среди загрязнителей антропогенного происхождения преобладают соединения I–II класса токсичности.

Распространенность хронических заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края, установленная по результатам специализированных медицинских осмотров, составляет 272,1±19,56‰. На территориях края с благоприятными экологическими условиями внешней среды дети болеют реже (95,4±8,01‰) в сравнении с пациентами из условно благоприятных (318,4±28,12‰) и неблагоприятных районов края (411,9±15,07‰; $p < 0,001$).

Высокий уровень распространенности болезней желудочно-кишечного тракта (352,3±29,08‰) выявлен у детей в подростковом возрасте. У детей младшего школьного возраста он составил 264,2±20,32‰. Наименьшие показатели распространенности имели место у больных раннего и дошкольного возраста – 118,7±8,95‰. В возрастной категории 1–6 лет чаще болеют мальчики (130,8±9,01‰). В препубертатный и пубертатный

Таблица 3. Доли влияния отдельных загрязнителей на общую и гастроэнтерологическую заболеваемость детей, проживающих на территориях с различным экологическим состоянием (в %)

Table 3. Shares of the influence of individual pollutants on the overall and gastroenterological morbidity of children living in territories with different ecological status (%)

Загрязняющие факторы	Общая заболеваемость	Общая гастроэнтерологическая заболеваемость	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	Функциональные расстройства желудка	Гастриты, гастродуодениты	Неинфекционные энтериты, колиты	Желчнокаменная болезнь, холангиты, холециститы, дисфункции билиарного тракта	Панкреатиты
Экологически благоприятное состояние территорий								
Техногенные выбросы в атмосферу	12,62	3,52	10,98	12,53	5,23	6,42	12,26	0,78
Внесенные в почву пестициды	6,47	1,36	1,18	5,96	5,09	2,67	11,04	-0,72
Загрязняющие вещества в составе сточных вод	1,41	1,51	1,72	2,75	2,34	3,35	0,79	-0,10
Суммарный R ²	20,50	6,39	13,88	21,24	12,66	12,44	24,09	1,60
Экологически условно благоприятное состояние территорий								
Техногенные выбросы в атмосферу	16,33	6,51	10,03	8,12	9,51	1,99	6,33	0,90
Внесенные в почву пестициды	12,02	6,42	3,70	2,20	8,12	8,52	10,33	0,64
Загрязняющие вещества в составе сточных вод	2,05	4,30	6,02	5,00	2,27	10,31	8,24	0,64
Суммарный R ²	30,40	17,23	19,75	15,32	19,90	20,82	24,90	2,00
Экологически неблагоприятное состояние территорий								
Техногенные выбросы в атмосферу	22,97	6,49	12,93	2,22	11,40	0,16	3,87	1,04
Внесенные в почву пестициды	21,31	16,81	4,22	0,52	10,32	5,60	9,97	0,78
Загрязняющие вещества в составе сточных вод	2,38	8,70	-7,38	2,07	7,58	18,44	12,14	0,53
Суммарный R ²	46,66	32,00	24,53	4,81	29,30	24,20	25,98	2,35

Примечание. Для стандартизованных коэффициентов дискриминантной функции учитываются только абсолютные значения показателей. Знаки (+) или (–) во внимание не принимаются.

периоды жизни наиболее уязвим к повреждающим воздействиям желудочно-кишечный тракт у девочек ($298,4 \pm 22,41$ и $395,0 \pm 23,07\%$ соответственно).

Выявлена зависимость структуры болезни органов пищеварения у детского населения от уровня загрязнения внешней среды. На экологически благоприятных территориях края распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта количественно связана с антропогенным загрязнением атмосферного воздуха, на экологически условно благоприятных и неблагоприятных — с загрязнением почвы пестицидами и природной воды в реках и озерах недостаточными очищенными сточными водами.

Различный уровень загрязнения окружающей среды и возраст детей обуславливают структуру болезни органов пищеварения, присущую краю. У детей школьного возраста наиболее часто встречаются заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки независимо от степени экологической нагрузки. У детей дошкольного периода жизни указанная патология доминирует лишь в условиях благоприятного экологического окружения. По мере усиления экологической нагрузки в условно благоприятных и особенно неблагоприятных районах у детей всех возрастных групп ведущие места в структуре заболеваний занимают болезни печени, билиарного тракта, поджелудочной железы и кишечника.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Доценко В.А., Петухов А.И., Дмитриева Г.А. Эколого-гигиенические подходы к оценке риска факторов питания для здоровья населения. Гиг и сан 2005; 4: 38–40. [Dotsenko V.A., Petukhov A.I., Dmitrieva G.A. Ecological and hygienic approaches to assessing the risk of nutritional factors for public health. Hyg and San 2005; 4: 38–40. (in Russ)]
2. Запруднов А.М. Современные клинико-диагностические аспекты детской гастроэнтерологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 55 (3): 4–13. [Zaprudnov A.M. Modern clinical and diagnostic aspects of pediatric gastroenterology. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2010; 55 (3): 4–13. (in Russ)]
3. Васильева Т.Г., Бурмистрова Т.И., Шишатская С.Н. Распространенность заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Приморского края. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XVIII конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. М 2011; 12–13. [Vasilyeva T.G., Burmistrova T.I., Shishatskaya S.N. The prevalence of diseases of the digestive system in children and adolescents of Primorsky Krai. Actual problems of abdominal pathology in children. XVIII Congress of children's gastroenterologists of Russia and CIS countries. Moscow 2011; 12–13. (in Russ)]
4. Онищенко Г.Г. Окружающая среда и состояние здоровья населения Российской Федерации. Здравоохранение Российской Федерации 2003; 1: 8–10. [Onishchenko G.G. Environment and health status of the population of the Russian Federation. Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii 2003; 1: 8–10. (in Russ)]
5. Бораева Т.Т., Матвеева У.В. Экологические аспекты патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей из различных районов г. Владикавказа. Актуальные вопросы педиатрии. Мат. конференции. Ростов-на-Дону 2014; 34–39. [Boraeva T.T., Matveeva U.V. Ecological aspects of the pathology of the upper digestive tract in children from different regions of Vladikavkaz. Actual questions of pediatrics. Mat. of conference. Rostov-on-Don 2014; 34–39. (in Russ)]
6. Харитонов Л.А. Роль наследственных факторов в генезе камнеобразования у детей с холелитиазом. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Мат. конференции. М: 1999; 174–175. [Kharitonova L.A. The role of hereditary factors in the genesis of stone formation in children with cholelithiasis. Actual problems of abdominal pathology in children. Mat. of conference. Moscow 1999; 174–175. (in Russ)]
7. Обедин А.Н., Кириенко О.С., Губарева Г.Н. Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта среди детей Ставропольского края. Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии. Мат. конференции. Ставрополь 2014; 211–214. [Obedin A.N., Kirienko O.S., Gubareva G.N. Congenital malformations of the gastrointestinal tract among children of the Stavropol Territory. Actual issues of pediatrics, neonatology and pediatric surgery: materials of the regional scientific-practical. Mat. of conference. Stavropol 2014; 211–214. (in Russ)]
8. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей: аномалии развития, дисфункциональные расстройства. М: Медицинское информационное агентство 2008; 376. [Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A. Biliary pathology in children: developmental anomalies, dysfunctional disorders. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2008; 376. (in Russ)]
9. Ключников С.О., Голоденко В.И., Широкова В.И. Экологическая педиатрия. Под ред. А.Д. Царегородцева, А.А. Викторова, И.М. Османова. М: Триада-Х, 2011; 120–129. [Klyuchnikov S.O., Golodenko V.I., Shirokova V.I. Ecological pediatrics. A.D. Tsaregorodtsev, A.A. Viktorov, I.M. Osmanov (eds). Moscow: Triada-X, 2011; 120–129. (in Russ)]
10. Шашель В.А., Неведов П.В., Настенко В.П. Способ оценки экологического состояния среды. Российская Федерация, патент № 2156975 GO №33. 27.09.2000. [Shachel V.A., Nefedov P.V., Nastenkov V.P. Method for assessing the ecological state of the environment. Russian Federation, patent No. 2156975 GO No. 33. 27.09.2000. (in Russ)]

Поступила 06.03.18

Received on 2018.03.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Инфекционные васкулиты в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей

Е.Ю. Скрипченко^{1,3}, Г.П. Иванова², Н.В. Скрипченко^{1,3}, В.Е. Карев¹, Е.С. Егорова¹,
Г.Ф. Железникова¹, А.В. Суровцева¹, Е.А. Мурина¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ООО Детский медицинский центр «ВИРИЛИС», Санкт-Петербург, Россия;

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

Infectious vasculitis in the pathogenesis of demyelinating diseases of the central nervous system in children

E.Yu. Skripchenko¹, G.P. Ivanova², N.V. Scripchenko¹, V.E. Karev¹, E.S. Yegorova¹,
G.F. Zheleznikova¹, A.V. Surovtseva¹, E.A. Murina¹

¹Pediatric Research Clinical Centre of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²VIRILIS Pediatric Medical Centre, Saint Petersburg, Russia;

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

Резюме. Обследованы 69 детей в возрасте от 5 до 17 лет с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. Этиологическая диагностика проводилась методами полимеразной цепной реакции, иммуноцитохимии и иммуноферментного анализа. При поступлении в стационар, на 30-е сутки, через 3 и 6 мес больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга, в крови определяли содержание десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера. Установлены достоверно более высокие показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера при остром течении демиелинизирующих заболеваний ЦНС в сравнении с затяжным и, особенно, хроническим течением. У 87% пациентов выявлены возбудители: в виде моно- в 58% или микстинфекций в 42% случаев. Установлено, что при выделении вирусов в крови и/или цереброспинальной жидкости после терапии через 3 и 6 мес у больных сохраняется повышенное содержание десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов, а при отрицательных результатах наблюдается нормализация уровня десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера. Максимально высокие показатели Д-димера отмечаются у пациентов, имеющих геморрагические участки воспаления на МР-томограммах, а достоверно более высокие средние показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов — у больных с множественными очагами контрастирования на МР-томограммах. Предполагается, что основной мишенью при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей являются церебральные вены, поражение которых взаимосвязано с течением инфекционного процесса герпесвирусной этиологии в 80% случаев.

Ключевые слова: дети, ЦНС, демиелинизирующие заболевания, васкулит, вирусная инфекция, десквамированные циркулирующие эндотелиоциты, Д-димер.

Для цитирования: Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Егорова Е.С., Железникова Г.Ф., Суровцева А.В., Мурина Е.А. Инфекционные васкулиты в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 76–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-76-83

Sixty-nine children with demyelinating diseases of CNS aged from 5 to 17 years were examined. Etiological diagnostics was performed using the polymerase chain reaction, immune cytochemistry and enzyme immunoassay techniques. The brain and spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) was performed, and desquamated circulating endotheliocytes and D-dimer levels in blood were determined on the day of admission to the hospital, on the 30th day, in 3 and 6 months. Significantly higher desquamated circulating endotheliocytes and D-dimer levels were established during the acute course of demyelinating diseases of the central nervous system vs. the prolonged and especially chronic one. Pathogens were detected in 87% of patients: in the form of either mono (in 58%) or mixed infections (in 42% of cases). It was found that if viruses are isolated in blood and/or cerebrospinal fluid after therapy in 3 and 6 months, the desquamated circulating endotheliocyte level remains elevated in patients, and with negative results, desquamated circulating endotheliocytes and D-dimer levels are normalized. The highest D-dimer values are observed in patients with hemorrhagic inflammatory sites on MRI, and significantly higher mean values of desquamated circulating endotheliocytes are found in patients with multiple contrasting foci on MRI scans. It is assumed that the main target in children with demyelinating CNS diseases are cerebral venules, the lesion of which is interrelated with the course of the infectious process of herpes virus aetiology in 80% of cases.

Key words: children, central nervous system, demyelinating diseases, vasculitis, viral infection, desquamated circulating endotheliocytes, D-dimer.

For citation: Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Scripchenko N.V., Karev V.E., Yegorova E.S., Zheleznikova G.F., Surovtseva A.V., Murina E.A. Infectious vasculitis in the pathogenesis of demyelinating diseases of the central nervous system in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 76–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-76-83

Васкулиты — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, характеризующихся воспалительными изменениями сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Демиелинизирующие заболевания ЦНС традиционно не относятся к группе

васкулитов, но, согласно существующим диагностическим стандартам, нередко требуют проведения дифференциального диагноза с ними [1, 2]. Тем не менее существующие представления о патогенезе рассеянного склероза и структурные изменения при этом

заболевании, полученные при патоморфологических исследованиях, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ), свидетельствуют о перивенулярном расположении бляшек демиелинизации, а также о расширении венул в центре очагов. При этом наличие венулы в центре очага при исследовании на сверхвысокопольных магнитно-резонансных томографах в последние годы рассматривается как один из патогномоничных симптомов заболевания [3, 4]. Перивенулярное расположение очагов описано и при других демиелинизирующих заболеваниях ЦНС — диссеминированных энцефаломиелитах и оптиконейромиелите Девика. Вопросы взаимосвязи инфекции с демиелинизирующими заболеваниями также привлекают внимание исследователей различных стран. Все сказанное свидетельствует, что при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС поражение мелких сосудов, вероятно, является одним из звеньев патогенеза, а инфекции — этиологическим фактором как демиелинизации, так и церебрального васкулита, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования: установить значение инфекционного церебрального васкулита в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 69 детей в возрасте от 5 до 17 лет с различными формами демиелинизирующих заболеваний ЦНС: с диссеминированными

лейкоэнцефаломиелитами ($n=37$), клинически изолированным синдромом* ($n=8$), рассеянным склерозом ($n=20$) и оптиконейромиелитом Девика ($n=4$). Диагностика указанных заболеваний проводилась с учетом международных критериев и стандартов [5–7].

С целью диагностики васкулита у всех пациентов в сыворотке крови определяли циркулирующие десквамированные эндотелиоциты и Д-димер при поступлении, на 30-е сутки и через 3 и 6 мес. Количество десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови определяли по методу J. Hladovic (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (1999) [8, 9], содержание Д-димера — методом латексной агглютинации с использованием тест-систем «D-Dimer Test» компании Ф. Хоффманн-Ля Рош (Швейцария) на иммунохимическом экспресс-анализаторе Кардиак Ридер (Cardiac Reader), производитель Roche Diagnostics (Швейцария). Исследование Д-димера и десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов проводилось в лаборатории гемостазиологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Этиологическая диагностика с исследованием крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на ДНК герпесвирусов (1–6-го типа), а также парвовируса В19, РНК энтеровирусов и клещевого энцефалита, ДНК боррелии бургдорфери (*B. burgdorferi* s.l.) осуществлялась в лабораториях отделов вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования и медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии. Для иммуноферментного анализа с определением IgM и IgG использовали тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Измерения учитывались на автоматических приборах Immuno Chem2100 и Microplate Reader. Иммуноцитохимическое исследование лейкоцитарной взвеси и клеток ЦСЖ проводили в отделе тканевых и патоморфологических методов на вирусы герпеса 1–6-го типа на аппарате Autostainer A360 (Thermo, США) с учетом результатов на светооптическом микроскопе Zeiss AxioScope A1. Вся этиологическая диагностика выполнялась согласно инструкции производителя при поступлении пациента в стационар на 30-е сутки, через 3 и 6 мес.

МРТ головного и спинного мозга осуществлялась на высокопольных томографах 1,5 или 3 Т. Программа лучевого обследования включала методики следующих импульсных последовательностей: SE, FSE, IR, FLAIR, DWI, SWI для получения PD, T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ) в трех плоскостях. Всем больным проводилось контрастное усиление изображения с использованием внутривенных препаратов омнискан или магневист в дозе 0,2 мг/кг. МРТ выполнялась при поступлении,

* Клинически изолированный синдром при рассеянном склерозе — Clinically isolated syndrome (CIS).

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Елена Юрьевна — к.м.н., ст.н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доц. кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; зав. детским неврологическим отделением Института мозга человека им. Н.П.Бехтерева, ORCID: 0000-0002-8789-4750
Иванова Галина Петровна — д.м.н., рук. отдела реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; врач-невролог ООО «Детский медицинский центр «Вирилис»
Скрипченко Наталья Викторовна — засл. деят. науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора, рук. центра демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза у детей Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; зав. кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7218-9346

Карев Вадим Евгеньевич — д.м.н., рук. отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Егорова Екатерина Сергеевна — к.м.н., н.с. отдела реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Железникова Галина Федоровна — ст.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-2943-7460

Суровцева Анна Владимировна — к.м.н., мл.н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Мурина Елена Александровна — д.б.н., вед. научн. сотр. отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования. Детского научно-клинического центра инфекционных болезней
197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

затем через 3 и 6 мес для уточнения динамики демиелинизирующего процесса. При поступлении однократно проводили МР-ангиографию и венографию сосудов головного мозга для исключения окклюзий средних и крупных артерий и венозных синусов. Анализ полученных данных осуществлялся с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003-2007 и Statistica 7 для Windows, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Среди демиелинизирующих заболеваний ЦНС преобладал диссеминированный энцефаломиелит (53,6%) и рассеянный склероз (28,9%), а клинически изолированный синдром и оптиконеуромиелит Девика диагностировались реже (в 11,6 и 5,8% случаев соответственно). У 43,4% больных демиелинизирующее заболевание ЦНС имело острое течение, у 20,3% — затяжное, у 36,2% — хроническое. Острое течение устанавливалось в случаях, когда нарастание клинической симптоматики не превышало 2 нед (в среднем $7,4 \pm 2,5$ сут). Среди пациентов с острым течением преобладали больные с диссеминированным энцефаломиелитом — 66,7% ($n=20$). Дети с клинически изолированным синдромом при поступлении имели первое клиническое проявление болезни с острым развитием симптомов. При оптиконеуромиелите Девика острое течение наблюдалось в половине всех случаев.

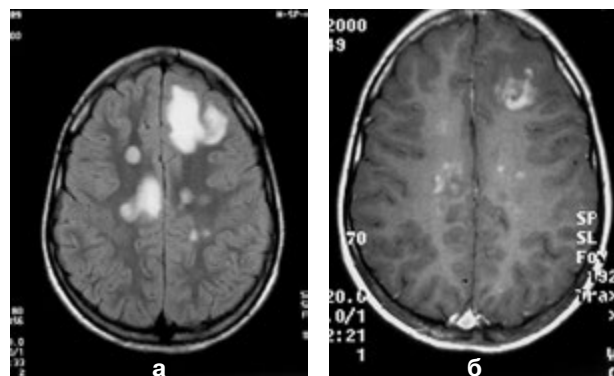


Рис. 1. МР-томограмма пациента Ш., 10 лет, диагноз: диссеминированный лейкоэнцефаломиелит цитомегаловирусной этиологии.

а — FLAIR-ИП, аксиальная плоскость. Диффузные сливные очаги демиелинизации разных размеров в белом веществе обоих полушарий головного мозга; б — T1-ВИ с внутривенным контрастированием. Множественные очаги накопления контраста в перивентрикулярных отделах, крупный очаг в виде полуколысца в белом веществе левой лобной доли.

Fig. 1. MRI of a 10 year-old patient Sh., diagnosis: Disseminated leucoencephalitis cytomegalovirus etiology.

а — FLAIR, axial plane. Diffuse confluent demyelinate lesions of different size in white matter of both brain hemispheres; б — T1-WI with intravenous contrast. Multiple contrast accumulated lesions in periventricular zone, big semicircle lesion in white matter of a left front lobe.

Затяжное течение имело место у пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом и оптиконеуромиелитом Девика. При затяжном течении чаще отмечались повторные волны в течение 3 мес, реже — медленное прогрессирование с нарастанием или сохранением клинических симптомов без изменений продолжительностью более 3–4 нед (в среднем $4,3 \pm 0,8$ нед). Среди больных с хроническим течением доминировали пациенты с рассеянным склерозом, имевшие в анамнезе в среднем $3,4 \pm 1,1$ обострения и длительность заболевания $1,5 \pm 0,8$ года. При хроническом течении диссеминированного энцефаломиелита и оптиконеуромиелита Девика продолжительность заболевания была более 6 мес, но совокупность клинко-лучевых параметров не позволяла поставить диагноз рассеянного склероза.

Среди пациентов в возрасте от 5 до 10 лет встречались только случаи диссеминированного энцефаломиелита и оптиконеуромиелита Девика. Тогда как при рассеянном склерозе и клинически изолированном синдроме возраст больных был старше 10 лет.

Клинко-радиологическая характеристика рассеянного склероза, диссеминированного энцефаломиелита, клинически изолированного синдрома и оптиконеуромиелита Девика у детей представлена в табл. 1. Большинство пациентов всех групп имели очаги, накапливающие контрастное вещество после внутривенного введения. У пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом, клинически изолированным синдромом и оптиконеуромиелитом

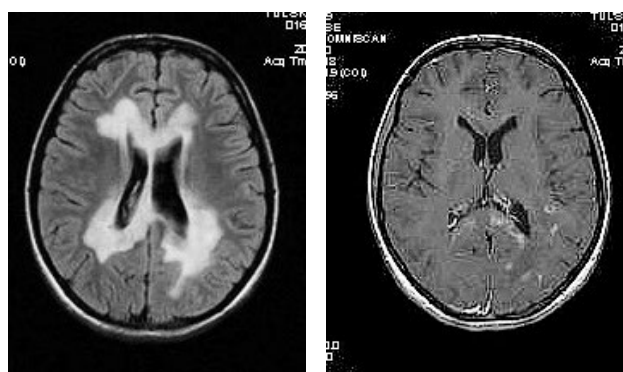


Рис. 2. МР-томограмма пациентки Т., 11 лет. Диагноз: диссеминированный лейкоэнцефаломиелит, боррелиозной этиологии.

а — FLAIR-ИП, аксиальная плоскость. Диффузные сливные очаги демиелинизации в белом веществе перивентрикулярных отделов обоих полушарий; б — T1-ВИ с внутривенным контрастированием, аксиальная плоскость. Множественные участки накопления контраста в области заднего рога бокового желудочка левого полушария.

Fig. 2. MRI of a 11 year-old patient T., diagnosis: Disseminated leucoencephalitis borreliosis etiology.

а — FLAIR, axial plane. Diffuse confluent demyelinate lesions in white matter of periventricular zone of both hemispheres; б — T1- WI with intravenous contrast, axial plane. Multiple contrast accumulated lesions in posterior corn of left hemisphere lateral ventricle.

Девика в половине случаев встречались множественные участки накопления контраста неправильной формы и различного диаметра. При этом нарушение гематоэнцефалического барьера и накопление контраста в паренхиме мозга нередко наблюдалось у одного и того же пациента не во всех очагах демиелинизации. Это позволяет заключить, что наиболее поврежденные сосуды проницаемы для контраста, а менее поврежденные — только для плазмы и клеток крови (рис. 1, 2). При оптиконеуромиелите Девика во всех случаях выявлялись очаги в шейном отделе спинного мозга с накоплением контраста (рис. 3). При рассеянном склерозе были характерны участки контрастирования правильной округлой формы — в виде полукольца и кольца, а также сплошного окрашивания (рис. 4).

Частота выявления инфекционных агентов составила у детей с рассеянным склерозом и клинически изолированным синдромом 75%, при диссеминированном энцефаломиелите — 94,6%, при оптиконеуромиелите Девика — 100%. Чаще положительные результаты на инфекцию методами прямой детекции (ПЦР и иммуноцитохимия) были получены при исследовании ЦСЖ (59,3%), чем крови (40,7%).

При демиелинизирующих заболеваниях ЦНС самой частой (80,3%) оказалась герпесвирусная инфекция, при этом можно говорить о реактивации хронической инфекции в 2/3 случаев, а о первичной инфекции — только в 1/3. У больных всех групп наиболее часто выявлялся вирус Эпштейна–Барр (29,6%) и вирус варицелла зостер (26,9%), несколько реже (13%) — вирус герпеса 6-го типа. Выявлено, что при отдельных формах демиелинизирующих заболеваний ЦНС часто преобладают разные инфекционные агенты. Так, при диссеминированном энцефаломиелите самым частым возбудителем оказался вирус варицелла зостер (38,5%), при рассеянном склерозе — вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса 6-го типа, а оптиконеуромиелит Девика в 1/2 случаев был связан с энтеровирусной инфекцией. При клинически изолированном синдроме самыми частыми возбудителями оказались вирус Эпштейна–Барр и вирус варицелла зостер. Микстинфекция чаще встречалась при рассеянном склерозе, а моноинфекция — при диссеминированном энцефаломиелите и клинически изолированном синдроме, а при оптиконеуромиелите Девика в 1/2 случаев отмечалась моно-, а в 1/2 — микстинфекция. В группе

Таблица 1. Клинико-лучевая характеристика рассеянного склероза (РС), диссеминированного энцефаломиелита (ДЭМ), клинически изолированного синдрома (КИС) и оптиконеуромиелита Девика (ОНД) у детей, абс (%)

Table 1. Clinical and radiological characteristics of multiple sclerosis, disseminative encephalomyelitis, clinical isolated syndrome and Devic's neuromyelitis in children, (%)

Характеристика	РС (n=20)	ДЭМ (n=37)	КИС (n=8)	ОНМ (n=4)
Средний возраст, годы	13,5±1,9	9,7±1,1	11,4±1,2	10,9±2,5
Головная боль	15 (75)	30 (81)	5 (62,5)	2 (50)
Рвота, тошнота	2 (10)	8 (21,6)	1 (12,5)	2 (50)
Очаговая церебральная симптоматика полушарная*	18 (90)	35 (94,5)	6 (75)	0
Очаговая мозжечковая симптоматика	15 (75)	18 (48,6)	6 (75)	3 (75)
Очаговая стволовая симптоматика	9 (45)	12 (32,4)	3 (37,5)	2 (50)
Очаговая спинальная симптоматика	10 (50)	8 (21,6)	2 (25)	4 (100)
Нарушение сознания	0	14 (37,8)	0	1 (25)
Нарушение зрения (ретробульбарный неврит одно- и двусторонний)	14 (70)	6 (16,2)	4 (50)	3 (75)
Эпилептические приступы	0	6 (16,2)	0	0
Плеоцитоз в ЦСЖ, число клеток в 1 мкл ($M \pm m$)	35±10	108±22	21±12	72±28
Очаги на T2-ВИ (или FLAIR) в головном мозге	20 (100)	34 (91,7)	8 (100)	3 (75)
Очаги на T2-ВИ в спинном мозге	18 (90)	10 (27)	2 (25)	4 (100)
Количество пациентов, имеющих очаги в головном и/или спинном мозге в T2-ВИ размером >2 см	3 (15)	27 (73)	6 (75)	4 (100)
Очаги на T1-ВИ гипоинтенсивные	19 (95)	21 (56,7)	4 (50)	3 (75)
Геморрагические очаги на SWI или T1-ВИ	0	4 (21,6)	0	1 (25)
Очаги в веществе головного и/или спинного мозга, накапливающие контрастирующее вещество на T1-ВИ	20 (100)	30 (81)	6 (75)	3 (75)

Примечание. *— Очаговая неврологическая симптоматика, связанная с поражением полушарий большого мозга, глубоких и/или поверхностных отделов.

пациентов с микстинфекцией, имевших положительные результаты на два или более агента, доминировала герпесвирусная инфекция, реже — клещевая (боррелия бургдорфери + вирус клещевого энцефалита).

У большинства пациентов (95%, $n=57$) были выявлены в крови специфические IgG, реже — IgM (15%, $n=9$), которые совпадали с результатами прямой диагностики, подтверждая течение инфекционного процесса. Титры специфических IgG увеличивались в 3–4 раза при повторном обследовании при развитии неврологической симптоматики. Установлены этиологические особенности в зависимости от характера течения заболеваний. Так, при остром течении различных форм демиелинизирующих заболеваний ЦНС доминировал вирус варицелла зостер (73%, $n=22$), при затяжном — вирус Эпштейна–Барр (42,9%, $n=6$) и цитомегаловирус (28,6%, $n=4$), а также боррелия бургдорфери — (28,6%, $n=4$), а при хроническом — микстинфекция (вирус Эпштейна–Барр + вирус герпеса 6-го типа) была диагностирована в 80% ($n=12$) случаев.

У всех пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС при первом обследовании наблюдалось повышение содержания десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера ~ в 1,5–3 раза выше нормы. Максимально высокие показатели с повышением содержания Д-димера наблюдались у пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом при остром течении, а средние показатели у больных этой группы были достоверно выше, чем при рассеянном склерозе. У пациентов с клинически изолированным синдромом по содержанию десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов не выявлено различий с диссеминированным энцефаломиелитом, но уровень Д-димера оказался достоверно ниже. Не получено различий между пациентами с клинически изолированным синдромом и оптиконеуромиелитом Девика по содержанию Д-димера и десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов; показатели были выше нормы (в 2 раза) в обеих группах.

Динамика после терапии выявила более быстрое снижение показателей в группе диссеминированного энцефаломиелита. Так, уровень Д-димера снижался в среднем в 2 раза на 30-е сутки и не превышал норму при последующих обследованиях через 3 и 6 мес. В отличие от Д-димера уровень десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов у больных с этим заболеванием восстанавливался медленнее, снижаясь на 16% к 30-м суткам и на 44,5% через 3 мес, достигнув нормы к 6 мес. У пациентов с рассеянным склерозом показатели имели тенденцию к снижению при повторных обследованиях, но нормализовались только у 33% больных. У 4 пациентов, развивших новые клинко-лучевые обострения через 3 мес, наблюдалось повторное повышение содержания как Д-димера, так и десквамированных

циркулирующих эндотелиоцитов. У остальных детей с рассеянным склерозом, не имевших за период наблюдения обострений, параметры оставались умеренно повышенными на протяжении всех исследований. У пациентов с клинически изолированным синдромом и оптиконеуромиелитом Девика также отмечалось более быстрое восстановление до нормы показателей Д-димера и более продолжительное — показателей десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов.



Рис. 3. МР-томограмма больной Ш., 13 лет. Диагноз: оптиконеуромиелит энтеровирусной этиологии.

T1-ВИ с внутривенным введением контраста. Очаг накопления контрастного вещества в очаге демиелинизации в области шейного отдела спинного мозга.

Fig. 3. MRI of a 13 year-old patient Sh., diagnosis: Opticoneuromyelitis enteroviral etiology.

T1-WI with intravenous contrast. One contrast accumulated demyelinated lesion in cervical spinal cord zone.

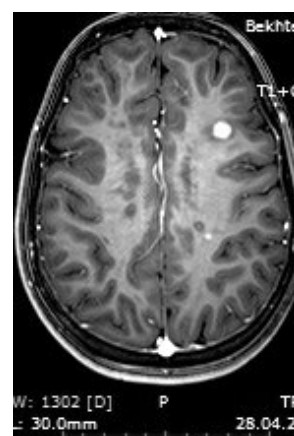


Рис. 4. МР-томограмма пациентки Д., 13 лет. Диагноз: рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение. Хроническая сочетанная герпесвирусная инфекция (вирус герпеса 6-го типа + вирус Эпштейна–Барр).

T1- ВИ с внутривенным контрастированием. Два очага накопления контрастного вещества округлой формы в очагах демиелинизации в левом полушарии.

Fig. 4. MRI of a 13 year-old patient D., diagnosis: Multiple sclerosis, relapsing-remitting. Chronical mixt herpesvirus infection (herpesvirus 6 type and Epstein–Barr virus).

T1-WI with intravenous contrast. Two contrast accumulated demyelinated lesions round form in left hemisphere.

При анализе указанных параметров в зависимости от течения демиелинизирующего заболевания установлено, что при остром течении показатели Д-димера в среднем составили $1358,3 \pm 356,5$ мкг/мл, а показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов — $12,2 \pm 2,5$ в 1 мкл, в 82% случаев сохранялись на высоких цифрах к 30-м суткам и снижались до нормы через 3 мес. При затяжном течении отмечалось более продолжительное восстановление показателей к 6 мес. При обострениях заболеваний выявлено меньшее по значению повышение уровня Д-димера и десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (в среднем 825 ± 188 мкг/мл и $6,4 \pm 0,5$ в 1 мкл.).

Проведено сравнение показателей эндотелиальной дисфункции и тромбообразования в двух группах, различающихся динамикой инфекционного процесса. Первую группу составили 10 пациентов, у которых сохранялись положительные результаты ПЦР и/или иммуноцитохимии в крови и/или ЦСЖ после курса терапии (табл. 2). Все 10 пациентов имели хроническую герпесвирусную инфекцию, в том числе 8 детей — вирус Эпштейна–Барр + вирус герпеса 6-го типа, а 2 пациента — вирус Эпштейна–Барр + цитомегаловирус. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, у которых при обследовании на 30-е сутки, через 3 и 6 мес после терапии инфекция не определялась, а также наблюдалось снижение титра специфических антител в крови.

Анализ показал, что на 30-е сутки показатель Д-димера был выше нормы у 1/2 пациентов 2-й группы и у всех пациентов 1-й группы, а средние параметры оказались выше нормы в обеих группах. При обследовании через 3 мес содержание Д-димера во 2-й группе достигло нормы, а содержание эндотелиоцитов восстановилось в большинстве случаев (73,3%, $n=22$), но средние показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов остались

выше нормы ~ на 27,5%. Выявлена зависимость между повышением содержания десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови через 6 мес и хроническим течением сочетанной герпесвирусной инфекции. Так, у пациентов 1-й группы количество клеток через 6 мес увеличивалось по сравнению с обследованием через 3 мес, а у пациентов 2-й группы — снизилось до нормальных показателей. Это позволяет заключить, что хроническая эндотелиальная дисфункция при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС взаимосвязана с хроническим течением инфекции.

Показатели эндотелиальной дисфункции и нарушений тромбообразования также были исследованы в группе пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом в зависимости от параметров МРТ. Максимальное повышение уровня Д-димера (1690 ± 296 мкг/мл) отмечалось в группе детей с наличием геморрагического компонента в очагах, а достоверно меньшее значение получено в группе детей, не имевших очагов с контрастным усилением. Десквамированные эндотелиоциты имели наиболее высокий средний показатель в группе с множественными очагами накопления контраста. Наименьшее количество ($9,4 \pm 1,8$) десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов определялось у пациентов с небольшим числом очагов контрастирования и при их отсутствии ($11,2 \pm 1,6$).

Обсуждение

Полученные в исследовании результаты и данные литературы позволяют предположить, что при рассеянном склерозе и других демиелинизирующих заболеваниях ЦНС воспалительный процесс происходит в церебральных венах, повреждение которых определяет повышение количества десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и содержания Д-димера. Не исключается, что при остром демиелинизирующем процессе, таком как диссеминирован-

Таблица 2. Динамика показателей десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов — ДЦЭ (в 1 мкл) и Д-димера (мкг/мл) при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей в двух группах, различающихся результатами детекции возбудителей методами ПЦР и/или иммуноцитохимии после курса терапии ($M \pm m$)

Table 2. Dynamics of desquamated circulating endotheliocytes (cytes/mcl) and D-dimer (mcg/ml) in serum in children with demyelinating diseases of the CNS, who were divided into two groups on the etiology (detected by PCR and/or immunocytochemistry) after therapy ($M \pm m$)

Группа пациентов	2-е обследование (30-е сутки)		3-е обследование (через 3 мес)		4-е обследование (через 6 мес)	
	ДЦЭ	Д-димер	ДЦЭ	Д-димер	ДЦЭ	Д-димер
1-я ($n=10$)	$7,2 \pm 1$	756 ± 146	$6,1 \pm 1,4$	590 ± 189	$7,1 \pm 2,0$	506 ± 111
2-я ($n=30$)	$6,2 \pm 1,5$	656 ± 155	$5,1 \pm 1,7$	460 ± 123	$3,5 \pm 0,9$	408 ± 109
Норма	2–4	<550	2–4	<550	2–4	<550
p_{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05	0,02	0,002	0,04

Примечание. * В 1-ю группу включены пациенты, имеющие (положительные) результаты на 1 или более инфекционный агент в крови или крови и ЦСЖ в течение всех обследований после курса терапии; 2-ю группу составили пациенты, имевшие (отрицательный) результат на инфекционные агенты крови или крови и ЦСЖ при всех повторных обследованиях после терапии.

ный энцефаломиелит, возможно, поражение и мелких сосудов артериального звена.

При обследовании группы пациентов ($n=69$) с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС в 87% случаев обнаружены различные инфекционные агенты и показано, что развитие демиелинизирующего процесса взаимосвязано с течением инфекционного, в основном вирусной природы [10, 11]. В настоящей работе выявлена взаимосвязь между течением хронической сочетанной (или микст-) инфекции у больных и повышенным содержанием эндотелиоцитов в периферической крови. Инфекционные агенты, чаще вирусы способны персистировать в эндотелии сосудов, а также в иммунокомпетентных клетках, участвующих в воспалении, могут при реактивации проникать в сосуды из ганглиев по вегетативным нервам. Применение этиотропной терапии при инфекционных васкулитах является решающим фактором для течения и исходов болезни, что определяет необходимость поиска возбудителей в каждом конкретном случае.

Современные международные рекомендации по терапии васкулитов включают преимущественно иммуносупрессирующие препараты разнонаправленного действия в зависимости от варианта васкулита: кортикостероиды, цитостатики (циклофосамид, азатиоприн, метотрексат), моноклональные антитела (ритуксимаб, инфликсимаб), антицитокинотерапию (анти-ФНО- α , анти-интерлейкин-6R) и др. Указанные группы препаратов, как известно, в ряде случаев могут сами быть причиной реактивации персистирующих инфекций. В связи с этим поиск инфекционных агентов при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС с последующим применением этиотропной терапии является крайне актуальным. Кроме того, исследование

десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера может быть использовано для диагностики воспаления церебральных сосудов, уточнения рисков повышения тромбообразования при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей и необходимости включения в отдельных случаях в комплексную терапию антиагрегантов и антикоагулянтов.

Выводы

1. Максимально высокие показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера наблюдаются у пациентов с острым течением демиелинизирующего процесса, а при затяжном и особенно при хроническом течении показатели достоверно ниже, что свидетельствует об уменьшении выраженности васкулита при повторных обострениях и при более продолжительном течении болезни.
2. При демиелинизирующих заболеваниях ЦНС является моно- (58%) или микстинфекция (42%), этиологическая структура которой различается в зависимости от течения демиелинизирующего процесса.
3. Выявление герпесвирусов в течение 6 мес наблюдается у пациентов с рассеянным склерозом и ассоциируется с повышением содержания эндотелиоцитов, а отрицательные результаты детекции возбудителей после терапии — с восстановлением нормальных параметров десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера и регрессом клинко-лучевых изменений.
4. Показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера взаимосвязаны с выраженностью церебрального васкулита по данным МРТ.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Calabresi P.A. Multiple sclerosis and demyelinating conditions of central nervous system. Multiple sclerosis and demyelinating conditions 2012; 2471–2480.
2. Höftberger R., Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Handb Clin Neurol 2017; 145: 263–283. DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5
3. Filippi M., Rocca M.A., Ciccarelli O., De Stefano N., Evangelou N., Kappos L. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol 2016; 15: 292–303. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00393-2
4. Mistry N., Abdel-Fahim R., Samaraweera A., Mougin O., Tallantyre E., Tench C. et al. Центральные вены на T2-взвешенной МРТ 3 Тл головного мозга позволяют отличить очаги рассеянного склероза от микроангиопатических очагов. Multiple sclerosis J (русское изд-е) 2017; 3 (1): 121–127. DOI:10.1177/1352458515616700 [Mistry N., Abdel-Fahim R., Samaraweera A., Mougin O., Tallantyre E., Tench C. et al. Central brain veins on 3 Tesla T2-MRI help to differ multiple sclerosis lesions from microangiopathy lesions. Multiple sclerosis J. (Russian version) 2017; 3 (1): 121–127. (in Russ) DOI:10.1177/1352458515616700]
5. Polman Ch., Reingold S.C., Banwell G., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 49: 292–302. DOI:10.1002/ana.22366
6. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P., Banwell B., Chitnis T., Dale R.C. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revision to the 2007 definitions. Multiple Sclerosis 2013; 19 (10): 1261–1267. DOI: 10.1177/1352458513484547
7. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J., Cabra Ph., Carroll W., Chitnis T. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 14: 177–189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729
8. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27 (2): 140–144.
9. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. Клиническая лабораторная диагностика 2001; 1: 50–52. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2). [Petrishev N.N., Berkovich O.A.,

Vlasov T.D. Diagnostical value of desquamated endothelial cytes in blood. Russian Clinical Laboratory Diagnostics 2001; 1: 50–52. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2) (in Russ)]

10. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С., Алексеева Л.А. Дисбаланс состояния эндотелия и свертывающей системы при гнойных менингитах у детей. В кн.: Гнойные менингиты у детей. Руководство для врачей. Под ред. Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзина, А.А. Вильниц. СПб: СИНЕЛ, 2017; 96–100. [Skripchenko N.V., Egorova E.S., Alekseeva L.A. The imbalance of endothelium and blood coagulation system in children with pure meningitis. In: Pure

meningitis in children. Medical guidelines. N.V. Skripchenko, Yu.V. Lobzin, A.A. Vilnitz (eds). St.Petersburg: SINEL, 2017; 96–100. (in Russ)]

11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. М: «Комментарий» 2016; 352. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Syrovtsseva A.V. Demyelinating diseases of the central nervous system in children. Etiology, clinic, pathogenesis, diagnostics, therapy. M: Kommentarij 2016; 352. (in Russ)]

Поступила 27.03.18

Received on 2018.03.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков

К.И. Григорьев¹, Е.Л. Поважная²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Группа компаний "Медси"», Москва, Россия

The problem of increased meteosensitivity in children and adolescents

K.I. Grigoryev¹, E.L. Povazhnaya²

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Medsi group JSC, Moscow, Russia

Обсуждаются вопросы повышенной метеочувствительности у детей и подростков. Приводится ее частота при различных заболеваниях. За последние 25 лет наблюдается рост повышенной метеочувствительности у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта (гастродуоденит, язвенная болезнь), у детей с аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма). Описываются основные синдромы и симптомы, встречающиеся при специфических и неспецифических реакциях организма на неблагоприятные погодные условия. Обсуждаются вопросы диагностики и профилактики патологических метеотропных состояний, включая меры специфического и неспецифического воздействия. Для детей с повышенной метеочувствительности в целях профилактики патологических метеотропных реакций эффективно моделирование условий, характерных для дозированных субпороговых колебаний атмосферного давления в режиме баротренировок.

Ключевые слова: дети, метеочувствительность, метеопатология, диагностика, метеопрофилактика.

Для цитирования: Григорьев К.И., Поважная Е.Л. Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90

The article discusses the issues of increased meteosensitivity in children and adolescents. Its incidence together with various diseases is given. Over the past 25 years, increased meteosensitivity in children with chronic diseases of the upper digestive tract (gastritis, peptic ulcer disease) and in children with allergic diseases (atopic dermatitis, bronchial asthma) has been becoming more common. The main syndromes and symptoms that occur with specific and nonspecific responses of the body to unfavourable weather conditions are described. The problems of diagnosis and prevention of pathological meteorotropic conditions, including measures of specific and nonspecific effects, are discussed. Simulation of the conditions typical for controlled sub-threshold atmospheric pressure fluctuations in the atmospheric pressure training regime is efficient for children with increased meteosensitivity in order to prevent pathological meteorotropic responses.

Key words: children, meteosensitivity, meteoropathology, diagnosis, prevention of meteoropathology.

For citation: Grigoryev K.I., Povazhnaya E.L. The problem of increased meteosensitivity in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 84–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90

Изучение влияния погоды на организм человека является одним из важнейших международных вопросов в свете глобального изменения климата и представляет собой комплексную междисциплинарную проблему, охватывающую медицинские, экологические и социальные аспекты [1,2]. Реакция на изменения погоды — естественное свойство биологического объекта. У здоровых детей метеотропные реакции не выходят за рамки физиологических колебаний компенсаторных систем, у больных и ослабленных они могут привести к обострению или ухудшению течения заболевания.

Метеочувствительность определяется как способность организма отвечать физиологической

компенсаторной либо при нарушении адаптационных механизмов патологической реакцией на действие неблагоприятных погодных факторов. Повышенная метеочувствительность — это пониженная устойчивость организма к изменяющимся метеорологическим условиям, что, как правило, сопровождается развитием патологических метеотропных (метеопатических) реакций. Способность реагировать на погоду проявляется с рождения ребенка как эволюционно обязательная программа функционирования организма, связанная с защитой от факторов внешней среды. Однако даже в научной литературе под метеочувствительностью часто понимается реализация лишь тех реакций, которые вызывают значительную негативную динамику в показателях здоровья, провоцируют обострения заболеваний. Актуальность проблемы повышенной метеочувствительности в детском возрасте связана с тем, что патологические реакции на неблагоприятную погоду регистрируются у 30–80% детей, в том числе с болезнями системы кровообращения, органов дыхания, диффузными заболеваниями соеди-

© Григорьев К.И., Поважная Е.Л., 2018

Адрес для корреспонденции: Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф., кафедры педиатрии с инфекционными болезнями ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

129329 Москва, ул. Ивовая, д. 3.

Поважная Елена Леонидовна — д.м.н., проф., рук. направления по организационно-методической работе АО «Группа компаний "Медси"»

123056 Москва, Грузинский пер., д. 3А.

нительной ткани, язвенной болезнью, хроническим гастритом, гломерулонефритом, пиелонефритом, сахарным диабетом и др. [3–6].

Длительное время в качестве потенциального причинного фактора развития метеотропных реакций учеными рассматривалась каждая из метеосиноптических и гелиогеофизических величин. Однако интенсивность биотропного воздействия обусловлена не столько абсолютной величиной метеоэлементов, сколько их временным и количественным градиентом — чем быстрее и интенсивнее изменяется тот или иной фактор, тем меньше времени у организма для адаптации и тем острее его ответная реакция. Поэтому важное место в медицинской метеорологии занимает изучение воздушных фронтов, прохождение которых сопровождается резким изменением атмосферного давления, температуры воздуха, осадками, волновыми явлениями.

Отражением динамики воздушных масс являются типовые характеристики погоды и другие интегральные изменения. Все разнообразие погодных условий по сумме и динамике метеосиноптических и гелиогеофизических показателей разделяют на четыре медицинских типа: I тип — весьма благоприятная погода, II тип — благоприятная погода, III тип — неблагоприятная погода, IV тип — особо неблагоприятная погода [7]. Наиболее болезненно переносятся периоды смены типов погоды. Чем контрастнее и резче эта смена, тем отчетливее выражены патологические метеотропные реакции организма, особенно у лиц молодого возраста [8–10]. Важно подчеркнуть, что в целом неблагоприятная погода занимает 14–20% дней в году, а медицинские краткосрочные прогнозы на 24–48 ч в современных условиях оправдываются в 95–97% случаев, что подтверждает целесообразность метеопрофилактики с медико-экономических позиций [11].

Механизмы формирования метеочувствительности. Повышенная метеочувствительность меняет сложную корково-подкорковую архитектуру метаболических пейсмеркеров в ЦНС, последовательность включения мотивационных центров и т.д., приводя к развитию метеотропной реакции [12]. У детей с повышенной метеочувствительностью нарушается взаимодействие основных регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной. Происходит формирование нейропатологического синдрома с дискоординацией функции нервно-гуморальной сферы, кровообращения, дыхания.

В формировании метеотропных реакций имеют значение психоэмоциональные факторы. Практика наблюдения за подростками показывает, что чаще это выглядит как синдром Мюнхгаузена через внушение (*by proxy*). Метеозависимость — один из первых симптомов синдрома вегетативной дистонии. В этиологии и патогенезе нарушенной адаптации и метеочувствительности у детей большое значение придается

влиянию отдаленных последствий перинатального повреждения нервной системы.

Метеотропные реакции/метеочувствительность тесно связаны с чувством времени: «датчики» погоды и времени взаимосвязаны. Обнаружен механизм синхронизации внутренних биоритмов человека с внешними природными биоритмами с помощью меняющегося пульсирующего электромагнитного поля, генерируемого сердцем, выполняющего также функцию электромагнитного насоса крови [13,14].

Метеочувствительность прямо соотносится с представлениями об энергодифицитных состояниях, лежащих в основе большинства патологических процессов в организме человека [15]. Вследствие энергетического дефицита возникает «мультиорганный» недостаток, связанная с истощением энергетических ресурсов клетки и развитием гипоксии тканей.

Механизм взаимодействия организма с внешней средой и метеотропных реакций по существу аналогичен реакциям адаптации и стресса. Наложение стресса и метеотропных реакций в значительной степени дестабилизирует деятельность вегетативной нервной системы, способствуя обострению болезни в *locus minoris resistentiae*. В связи с этим в отдельных случаях используют предложенный нами термин «адаптационно-метеотропный синдром» как более адекватно освещающий суть патофизиологических явлений.

Следует подчеркнуть, что внутренние процессы при возникновении физиологической метеореакции не вызывают у ребенка никаких ощущений, тем не менее их полезность и целесообразность для организма не вызывают сомнения. Выдающееся значение для объяснения причин метеочувствительности имело экспериментальное доказательство в конце XX века гипотезы А.Г. Гурвича и А.С. Пресмана об «информационном» (нетепловом, специфическом) действии факторов внешней среды. Биологические эффекты при этом обусловлены не энергетическим влиянием того или иного физического (метеорологического или космического) фактора, а содержанием информации, получаемой от этих агентов биосистемой. Сверхслабые физические сигналы в условиях биорезонанса у метеочувствительных людей могут вызывать значительные изменения иерархии ритмов энергообеспечения организма [16].

По характеру ответной реакции на постоянное магнитное поле и основываясь на результатах кардиоинтервалографического исследования, выделяют группы магнитоустойчивых, магнитотрицательных и магнитоположительных детей. Магнитотрицательных детей, у которых после воздействия постоянного магнитного поля происходит ухудшение показателей, относят к группе риска по неблагоприятной реакции организма на изменение метеоусловий [10]. Кровь и прежде всего

эритроциты сами по себе являются акцепторами вариаций внешнего магнитного поля [17].

Некоторые авторы в качестве основной причины повышенной метеочувствительности (магнито-метеочувствительности) видят конституциональную предрасположенность. Ожидается расшифровка в хромосомах локусов, ответственных за метеочувствительность, по примеру синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [18].

Клиническая картина патологических метеотропных реакций. У детей при клинической характеристике патологических метеотропных реакций выделяют специфическую (обострение основного заболевания) и неспецифические реакции, связанные с вегетативной симптоматикой, развитием общих симптомов (утомляемость, головная боль, нарушение сна, ухудшение общего самочувствия). В зависимости от характера основного заболевания метеотропные реакции могут сопровождаться клиническими синдромами: вегетоневрастическим, вегетососудистым, бронхоспастическим, диспепсическим, кожно-аллергическим, обменно-дистрофическим, гематологическим и иммунопатологическим.

Вегетоневрастические реакции у детей и подростков проявляются слабостью, раздражительностью, плаксивостью, головной болью, нарушениями сна. Вегетососудистые реакции сопровождаются большим количеством жалоб, связанных с колебанием артериального давления и вегетативными расстройствами. Бронхоспастический синдром характеризуется одышкой, бронхоспазмом, сопровождается кашлем и цианозом. Диспепсический синдром проявляется болевыми ощущениями в области эпигастрия, правого подреберья, по ходу кишечника, тошнотой, изменением аппетита, расстройствами стула.

Кожно-аллергические реакции при повышенной метеочувствительности у ребенка часто приобретают рецидивирующее и хроническое течение. Дети жалуются на периодически возникающий кожный зуд, возможны крапивница и отек Квинке. Примером типичной кожно-аллергической реакции на неблагоприятные погодные условия является так называемая «холодовая крапивница» [19].

Обменно-дистрофические реакции характеризуются нарушениями основных видов метаболизма, которые приводят к дистрофическим изменениям в мышцах и связочно-суставном аппарате, полигиповитаминозам, полимикрозлементозам. Геморрагический синдром, связанный со снижением резистентности сосудистой стенки, нарушениями свертывающей системы крови, проявляется геморрагиями на коже и слизистых, кровотечениями и кровоизлияниями в различные органы и системы, венозными тромбозами. Иммунопатологический синдром, связанный с нарушениями адаптивного иммунитета, сопровождается различными иммунными реакциями в организме ребенка.

Существуют индивидуальные особенности реагирования на погоду. Так, ваготоники преимущественно реагируют на приход холодного фронта, а симпатотоники — теплого фронта. Преобладание у больного того или иного вида реакции дает возможность регламентировать необходимые меры профилактики.

Проявления метеочувствительности связаны с возрастом. Как правило, первые симптомы метеочувствительности отмечаются у детей грудного возраста, затем частота реакций на погоду снижается. Другой пик метеочувствительности характерен для подростков, что обусловлено возрастной динамикой адаптационных механизмов и родством реакций метеoadaptации и вегетативной перестройки. Способствуют развитию повышенной метеочувствительности как в раннем возрасте, так и в период полового созревания наличие метаболического синдрома и эндокринных сдвигов.

Диагностика патологических метеотропных реакций. Отсутствие специфической картины метеотропных реакций создает значительные трудности при их диагностике. Задача врача — их дифференцировать, в противном случае они будут расценены у больных детей исключительно в рамках уже существующих заболеваний. Это побуждает прибегать к оценке как прямых, так и косвенных свидетельств метеотропных реакций и на их основе делать заключение о состоянии метеочувствительности в целом.

При обследовании детей и подростков с повышенной метеочувствительностью учитывают прежде всего неоднократное повторение однообразных симптомов при «плохой» погоде и их исчезновение при «хорошей». У таких детей перед сменой погоды часто возникают субъективные предчувствия ухудшения самочувствия («метеорологическая аура»). Дети при этом становятся малоактивными, ухудшается работоспособность, появляются, на первый взгляд, необоснованные жалобы. Выделяются следующие признаки, совокупность которых указывает на связь ухудшения состояния больного с влиянием погодных факторов: появление дополнительных объективных и субъективных клинических признаков в дни с неблагоприятными погодными условиями, повторяемость таких проявлений у одного и того же больного при аналогичных или близких по генезу погодных типовых характеристиках, отсутствие других факторов, способных вызвать ухудшение состояния больного.

Диагностика состояния повышенной метеочувствительности и метеотропных реакций должна отвечать принципам доказательной медицины, поэтому основывается не только на данных анамнеза, динамического клинко-метеорологического мониторинга, но и на применении диагностических тест-индексов. В частности, проводится вычисление метеопатологического индекса (МИ) по B. de Rudder: $МИ = (n \cdot m) / (N \cdot M)$, где n — период в днях, за которые

собран анамнез; m — общее число клинических симптомов; N — дни неблагоприятной погоды за тот же период; M — число симптомов, связанных с изменением погоды. Если МИ выше 1, то можно говорить о повышенной, или патологической метеочувствительности. Высокодостоверная метеочувствительность считается при МИ = 1,5 и выше [4].

Средний срок наблюдения, позволяющий получить объективную информацию о метеочувствительности ребенка, составляет 45–60 дней и не должен быть менее 3–4 нед. Необходимо, чтобы за период наблюдения было зарегистрировано 3–4 дня с резкой сменой погоды. Важным является отсутствие внепогодных причин метеотропных реакций.

Обычно течение заболевания у детей с повышенной метеочувствительностью противопоставляется метеорезистентным лицам, что позволяет проводить сравнительные исследования, выделять детей группы риска, подверженных влиянию неблагоприятных погодных условий для обоснования необходимости метеопрофилактики [7, 11, 12, 20, 21 и др.].

Следует отметить, что развитие метеотропной реакции может не совпадать с развитием неблагоприятной погоды. Реакция, наступившая раньше видимого изменения погодных условий, называется сигнальной. Сигнальные реакции возникают у метеочувствительных детей за 0–12 ч и более до изменения погоды за счет влияния электрических и электромагнитных возмущений. В противоположность им следовые реакции (эффект запаздывания) являются отсрочен-

ным ответом организма на действие метеорологических факторов и развиваются вслед за изменениями параметров атмосферно-физического комплекса. Синхронные реакции, т.е. совпадающие по времени возникновения с изменениями погодных условий, составляют более 80% всех случаев; до 18% метеотропных реакций у детей приходится на сигнальные и последовые.

Важным принципом клинко-метеорологического мониторинга является применение метода наложения короткопериодических эпох — аналог метода наложения эпох А.Л. Чижевского для гелиосоциологических исследований. Метод наложения короткопериодических эпох предполагает в течение 30–45–60 дней одновременное наблюдение за группой больных или здоровых детей, что позволяет судить об их метеочувствительности, степени ее выраженности, определять тип метеотропных реакций. Без учета сигнальных и последовых реакций и использования методики «короткопериодических эпох» оценка метеочувствительности у конкретного больного часто дает ложноотрицательные результаты [4].

Инструментально-лабораторный контроль метеочувствительности связан с конкретной органной патологией. Кроме того, исследуются показатели иммунограммы, определяется метеорологический индекс здоровья, предлагается скрининг-система «Метеомед» и другие методы объективного контроля [22–24]. Окончательное заключение о метеочувствительности у детей выносится на основании

Таблица. Частота (в %) повышенной метеочувствительности у детей при различных заболеваниях
Table. Frequency (%) of increased weather sensitivity in children with various diseases

Заболевание	Количество детей с повышенной метеочувствительностью, %
Синдром вегетативной дистонии	87,4 ± 4,7
Бронхиальная астма	71,3 ± 4,5
Врожденные пороки сердца	64,1 ± 6,2
Ревматизм	57,2 ± 3,1
Гемофилия	56,7 ± 5,7
Сахарный диабет 1-го типа	55,3 ± 5,2
Тромбоцитопеническая пурпура	54,3 ± 5,5
Язвенная болезнь	54,0 ± 5,4
Гломерулонефрит	53,6 ± 6,5
Атопический дерматит	52,4 ± 6,3
Пневмония	46,1 ± 5,2
Геморрагический васкулит	44,1 ± 6,4
Гастродуоденит	43,8 ± 4,6
Дисфункция билиарного тракта	39,4 ± 4,8
Детский церебральный паралич	39,2 ± 6,1
Обструктивный бронхит	37,5 ± 6,9
Пиелонефрит	30,4 ± 3,8

выявления патологических метеотропных реакций, что служит непосредственной задачей клинико-метеорологических наблюдений.

Распространенность метеочувствительности и метеотропных реакций. Клинико-метеорологические наблюдения (1324 ребенка с различными заболеваниями) показывают, что значительная часть больных детей обладает повышенной метеочувствительностью, особенно часто при сердечно-сосудистой патологии, заболеваниях органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, кровеносной системы, кожи. Наиболее часто метеочувствительность наблюдается у детей с синдромом вегетативной дистонии, бронхиальной астмой (см. таблицу). При этом в 94,3% случаев патологические метеотропные реакции у детей связаны с воздействием всего погодного комплекса (результат оценки влияния неблагоприятной погоды III и IV типов) и лишь в 5,7% случаев возникают как результат влияния конкретного метеорологического или гелиогеофизического фактора ($p < 0,001$).

За последние 25 лет наблюдается рост повышенной метеочувствительности у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта (гастродуоденит, язвенная болезнь) на 4,9%, у детей с аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма) — на 9,0%. В определенной степени это может быть связано с изменениями климата, а также с урбанизацией и ухудшением экологии.

Метеопрофилактика как направление существует с 1963 г., когда прогностические учреждения гидрометеорологической службы СССР приступили к обеспечению врачей и населения медицинскими прогнозами погоды [25]. Широкой клинической апробации метода оценки метеочувствительности при помощи медицинских типов погоды или модифицированных методик послужила разработка межрегиональных схем медицинских характеристик погоды для отдельных регионов: центральных областей Европейской территории РФ, зоны Черноземья, Ленинградской области, Поволжья, Дальнего Востока, Крыма, Киргизии, Узбекистана, Латвии, Литвы и др. [26–29].

Среди метеочувствительных детей с хроническими заболеваниями проводится профилактическая работа, назначают курсы сезонной профилактики, определяют возможности закаливания и т.д. Выявление синдрома вегетативной дистонии (в большинстве случаев аналог повышенной метеочувствительности), систематический учет клинических признаков адаптационных и метеотропных реакций, выявление и профилактика адаптационно-метеотропного синдрома помогают снизить частоту осложнений и рецидивов основного заболевания, повысить эффективность лечения.

Своевременный учет медицинских прогнозов погоды позволяет медицинскому персоналу осуществлять профилактику метеотропных реакций в стационаре, в домашних и поликлинических условиях. Так,

применение в дни с погодой III и IV типов комплекса коллективных и индивидуальных назначений снижает частоту патологических метеотропных реакций при разных заболеваниях на 80–90%, ослабляет выраженность таких реакций, способствует адаптации больного ребенка (если он направлен в санаторий) к смене климатических условий, к резким колебаниям погоды.

Самое главное средство в реституции нарушенных адаптационных механизмов — это их тренировка. Механизмы саморегуляции, имеющие у детей большой стартовый потенциал, обеспечивают если не полное восстановление нарушенных регуляторных функций, то по крайней мере их стабилизацию на физиологически допустимом уровне. Тренировка механизмов адаптации с использованием современных средств профилактики и закаливания — надежное средство повышения защитных сил организма, закрепляется лечебный эффект мерами медицинской реабилитации.

Применительно к детскому возрасту эффективно моделирование условий, характерных для дозированных субпороговых колебаний атмосферного давления. При регулярно повторяющихся баротренировках формируется индивидуальный защитно-приспособительный фон по типу «тренирующей» реакции, направленной на повышение устойчивости организма и купирование повышенной метеочувствительности. Индивидуальные реакции организма на импульсную баротренировку связаны со структурно-функциональными механизмами адаптации. В любом случае формирующаяся адаптационная реакция направлена на оптимальное функционирование различных структур, что приводит к повышению резистентности организма и более экономному энергообеспечению систем гомеостаза. Наряду с метеобарованными разработан и испытан аperiодичный разовый режим метеобаротренировки, получивший название «баропрививка» [7, 12, 20, 30].

Весьма перспективными средствами помощи детям с вегетативными нарушениями зарекомендовали себя адаптол, фезам, метаболические комплексы (коэнзим Q₁₀, L-карнитин) и другие препараты различных классов, средства физического воздействия (массаж, ЛФК, аппаратная физиотерапия), психорегуляции (аутотренинг, методы биологической обратной связи), санаторно-курортное лечение [13, 31–33].

Заключение

Повышенная метеочувствительность у детей имеет возрастные закономерности. Патологические метеотропные реакции в зависимости от действующих факторов и механизмов реализации проявляются различными клиническими синдромами. Возникновение этих синдромов связано с метеорологическими факторами, что отличает метеотропные реакции от сходных с ними по клинике обострений хронических заболеваний.

Труды по метеопатологии в педиатрии на общем фоне профильной научной литературы занимают незначительный объем. Однако накопленные знания

о триггерной роли метеотропных обострений в детском возрасте и методах их профилактики, безусловно, должны использоваться в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменение климата и здоровье населения России. М 2011; 208. [Revich B.A., Maleev V.V. Climate Change and human health in Russia. Moscow 2011; 208. (in Russ)]
2. Parry M.L., Canziani O.F., Palutikof P., van der Linden P.J., Hanson C.E. Climate Change: Impacts, Adaptation and Vulnerability, Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the IPCC. UK, Cambridge: Cambridge University Press; 2007; 163.
3. Воронцов И.М., Кельмансон И.А., Цинзерлинг А.В. Метеофакторы и синдром внезапной смерти. Синдром внезапной смерти грудных детей. СПб: Специальная литература, 1997; 124–130. [Vorontsov I.M., Kelmanson I.A., Zinslerling A.V. Meteorological factors and the sudden infant death syndrome. Sudden infants death syndrome. SPb: Spetsial'naya literatura, 1997; 124–130. (in Russ)]
4. Мазурин А.В., Григорьев К.И. Метеопатология у детей. М: Медицина 1990; 144. [Mazurin A.V., Grigoriev K.I. Meteorological Pathology in children. Moscow: Meditsina 1990; 144. (in Russ)]
5. Никберг И.И., Ревуцкий Е.Л., Сакали Л.И. Гелиометеотропные реакции человека. Киев: Здоровье 1986; 141. [Nikberg I.I., Revutsky E.L., Sakaly L.I. Heliometeotropic man's reaction. Kyiv: Zdorov'e 1986; 141. (in Russ)]
6. Horpe P. Aspects of human biometeorology in past, present and future. Int J Biometeorol 1997; 40 (1): 19–23.
7. Григорьев К.И. Адаптация и стресс в детском возрасте. М: МЕДпресс-информ, 2014; 304. [Grigoriev K.I. Adaptation and stress in childhood. Moscow: MEDpress-inform, 2014; 304. (in Russ)]
8. Иванова Е.С., Уянаева А.И., Мухарьямов Ф.Ю. Проявления метеочувствительности у лиц с мягкой артериальной гипертензией. Физиотерапевт 2012; 3: 9–16. [Ivanova E.S., Uyanayeva A.I., Mukharlyamov F.Yu. Symptoms of weather sensitivity in individuals with mild hypertension. Fizioterapevt 2012; 3: 9–16. (in Russ)]
9. Поважная Е.Л., Белов Г.В. Изменения поверхностно-активных свойств легочного сурфактанта у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой на воздействие погодных факторов низкогорья. Медицина Кыргызстана 2010; 6: 22–28. [Povazhnaya E.L., Belov G.V. Changes in the surface-active properties of pulmonary surfactant in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma on the impact of weather factors of low altitude. Meditsina Kyrgyzstana 2010; 6: 22–28. (in Russ)]
10. Черная Н.Л., Ганузин В.М. К вопросу о метеочувствительности и метеотропных реакциях у детей. Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика (электрон. науч. журн) 2015; 2 (8) [Электронный ресурс]. <http://medpsy.ru/climp> (дата обращения: 10.07.2017) [Chernaya N.L., Ganuzin V.M. To the question of meteosensitivity and meteotropic reactions in children. Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: issledovaniya, obucheniye, praktika 2015; 2 (8) <http://medpsy.ru/climp>. The link is active on 10.07.2017. (in Russ)]
11. Трубина М.А. Влияние космогеофизических факторов на биосферу: проблемы и решения. Вопросы специализированного гидрометеорологического обеспечения. М: Метеоагентство Росгидромета, Метеоспектр № 1. 2006; 55–65. [Trubina M.A. Influence of cosmogeio-physical factors on the biosphere: problems and solutions. Issues of specialized hydrometeorological support. M: Mетеоagentstvo Rosgidrometa, Meteostat No. 1. 2006; 55–65. (in Russ)]
12. Метеобарокоррекция экологозависимых состояний и заболеваний людей: психофизиологические и технические вопросы. Под ред. О.Я. Боксера. М: РАЕН 2007; 144. [Meteorolite ecologically dependent conditions and diseases of people: the physiological and technical issues. O.J. Boxer (ed.). Moscow: RAEN 2007; 144. (in Russ)]
13. Доскин В.А. Биоритмы для здоровья. Как улучшить свое состояние по биологическим часам. М: Эксмо 2015; 224. [Doskin V.A., Biorhythms for health. How to improve your status on the biological clock. Moscow: Eksmo 2015; 224. (in Russ)]
14. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М: МИА 2012; 480. [Chronobiology and chronomedicine. S.I. Rapoport, V.A. Frolov, L.G. Khetagurova (eds). Moscow: MIA 2012; 480. (in Russ)]
15. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез у детей. М: МЕДПРАКТИКА-М, 2009; 28. [Sukhorukov V.S. Energy Deficient diathesis in children. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2009; 28. (in Russ)]
16. Загускин С.Л. Сверхслабые физические сигналы, условия биорезонанса и изменения метеочувствительности. Юбилейные чтения памяти А.Л. Чижевского. СПб: Изд-во Политех. ун-та 2007; 87–96. [Zaguskin S.L. Superweak physical signals bio-resonance conditions and changes of weather sensitivity. Jubilee readings in memory of A.L. Chizhevsky. SPb: Izd-vo Politekh un-ta 2007; 87–96. (in Russ)]
17. Гурфинкель Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. М: Эльф-3 2004; 170. [Gurfinkel Yu.I. Ischemic heart disease and solar activity. Moscow: Elf-3 2004; 170. (in Russ)]
18. Солимене У., Бруньоли А., Минелли Э. Метеопатия: Влияние атмосферных условий на здоровье и настроение. М: Арбеня 2003; 224. [Solimene U., Brugnoli A., Minelli E. The meteodata: the Influence of atmospheric conditions on health and mood. Moscow: Arbenia 2003; 224. (in Russ)]
19. Мачарадзе Д.Ш. Холодовая крапивница: особенности диагностики и лечения. Лечащий врач 2010; 10: 5–8. [Macharadze D.Sh. Cold urticaria: features of diagnosis and treatment. Lechashhij vrach 2010; 10: 5–8. (in Russ)]
20. Войханский В.О., Назаров С.Б. Влияние низкоамплитудного баровоздействия на функциональное состояние вегетативной нервной системы. Естественные и технические науки 2005; 18 (4): 97–98. [Voihanski V.O., Nazarov S.B. Effect of low-amplitude atmosphere pressure on the functional state of the autonomic nervous system. Estestvennye i tekhnicheskie nauki 2005; 18 (4): 97–98. (in Russ)]
21. Любчик В.Н. Развитие медицинской климатологии и климатолечения на евпаторийском курорте. Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации. Ялта: НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова 2014; XXV: 62–67. [Lyubchik V.N. The development of medical climatology and climatotherapy in the Yevpatoriya resort area. Topical issues of balneology, physiotherapy and medical rehabilitation. Yalta: Academic research Institute of physical methods of treatment,

- medical climatology and rehabilitation I.M. Sechenov 2014; XXV: 62–67. (in Russ)]
22. Богаткин О.Г. Метеорологический индекс здоровья. СПб 1997; 8. [Bogatkin O. G. Weather health index. St. Petersburg 1997; 8. (in Russ)]
 23. Артамонова М.С. Автоматизированная система оценки влияния климатических, экологических и геомагнитных факторов на здоровье населения России. Влияние окружающей среды в условиях изменяющегося климата. Под общ. ред. А.И. Григорьева. М.: Наука, 2014; 241–251. [Artamonova M.S. Automated system for assessing the impact of climatic, environmental and geomagnetic factors on the health of the Russian population. Environmental impacts in a changing climate. A.I. Grigoriev (ed.). Moscow: Nauka, 2014; 241–251. (in Russ)]
 24. Мандрыкин Ю.В., Щегольков А.М., Замотаев Ю.Н. Объективизация метеочувствительности человека. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация 2004; 1: 29–32. [Mandrykin Yu.V. Schegolkov A.M., Zamotaev Yu.N. The objectification of human weather sensitivity. Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitatsiya 2004; 1: 29–32. (in Russ)]
 25. Григорьев К.И., Поважная Е.Л. Методике медицинских прогнозов погоды 50 лет. Вopr курортол 2014; 91 (1): 57–62. [Grigoriev K.I., Povazhnaya E.L. Technique of medical forecasts of weather for 50 years. Vopr 2014; 91 (1): 57–62. (in Russ)]
 26. Уянаева А.И., Тупицына Ю.Ю., Турова Е.А., Львова Н.В., Ксенофонтова И.В. Немедикаментозные методы профилактики и лечения больных нейрорегуляторной астенией с повышенной метеочувствительностью. Вopr курортол 2017; 94 (5): 4–9. [Uyanaeva A.I., Tupitsyna Yu.Yu., Turova E.A., Lvova N.V., Ksenofontova I.V. Non-pharmacological methods of prevention and treatment of patients with neurocirculatory asthenia with increased meteosensitivity. Vopr kurortol 2017; 94 (5): 4–9. (in Russ)]
 27. Малиренко М.Е., Быков А.Т., Малиренко Т.Н., Шмалый М.В., Корниенко А.А., Матюхов А.В. Дизрегулирующие влияния погодно-климатических факторов и возможность противостоять им. Мед журн 2009; 27 (1): 14–19. [Malyarenko M.E., Bykov A.T., Malyarenko T.N., Shmaliy M.V., Kornienko A.A., Matyukhov A.V. Disregulating effects of weather and climatic factors and the ability to resist them. Med журн 2009; 27 (1): 14–19. (in Russ)]
 28. Поволоцкая Н.П., Ефименко Н.В., Гранберг И.Г., Жерлицина Л.И. и др. Система медицинского прогноза погоды па федеральных курортах Кавказских Минеральных Вод. Методическое пособие. Пятигорск, 2009; 40. [Povolotskaya N.P., Efimenko N.V., Granberg I.G., Zherlitsina L.I. et al. The System of medical weather forecast on Federal resorts of the Caucasian Mineral Waters. Methodological guide. Pyatigorsk, 2009; 40. (in Russ)]
 29. Разумов А.Н., Уянаева А.И., Бобровницкий И.П., Нагорнев С.Н., Яковлев М.Ю., Банченко А.Д. Разработка и внедрение информационных технологий оценки и прогнозирования влияния неблагоприятных погодных условий на состояние здоровья населения. Здоровье здорового человека. Научные основы организации здравоохранения, восстановительной и экологической медицины. Под ред. А.Н. Разумова, В.И. Стародубова, Ю.А. Рахманина. М: Международный Университет Восстановительной медицины, 2016; 225–234. [Razumov A.N., Uyanaeva A.I., Bobrovnikitsky I.P., Nagornev S.N., Yakovlev M.Yu., Panchenko A.D. Development and implementation of information technologies for assessment and forecasting of influence of adverse weather conditions on the health status of the population. Health of a healthy person. Scientific basis for the organization of health care, regenerative medicine and ecology. A.N. Razumov, V.I. Starodubov, Yu.A. Rakhmanin (eds). Moscow: Mezhdunarodnyj Universitet Vosstanovitel'noj meditsiny, 2016; 225–234. (in Russ)]
 30. Василенко А.М., Агасаров Л.Г., Шарипова М.М. Физические методы профилактики и коррекции метеопатических реакций. Вopr курортол 2016; 93 (5): 58–65. [Vasilenko A.M., Agasarov L.G., Sharipova M.M. Physical methods of prevention and correction of meteorotropic reactions. Vopr kurortol 2016; 93 (5): 58–65. (in Russ)]
 31. Выхристюк О.Ф., Григорьева Н.К., Фомина О.С. Нарушенная адаптация к погодным условиям у детей с хроническими заболеваниями и их предупреждение. Вопросы детской диетологии 2004; 2 (2): 60–61. [Vyhristyuk O.F., Grigorieva N.K., Fomina O.S. Disturbed adaptation to weather in children with chronic diseases and their prevention. Voprosy detskoy dietologii 2004; 2 (2): 60–61. (in Russ)]
 32. Метеочувствительность и здоровье. Под ред. С.В. Дубровской. М: РИПОЛ классик 2011; 256. [Weather sensitivity and health. S.V. Dubrovskaya (ed.). Moscow: RIPOL Klassik 2011; 256. (in Russ)]
 33. Разумов А.Н., Хан М.А. Актуальные проблемы детской курортологии и санаторно-курортное лечение детей. Вopr курортол 2016; 93 (1): 42–47. [Razumov A.N., Khan M.A. Actual problems of children's balneology and health resort treatment of children. Vopr kurortol 2016; 93 (1): 42–47. (in Russ)]

Поступила 23.03.18

Received on 2018.03.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом

С.Н. Борзакова¹, А.Р. Рейзис²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis

S.N. Borzakova¹, A.R. Reyzis²

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia

Лекарственно-индуцированное поражение печени — заболевание, возникающее на фоне приема лекарственных средств, которое купируется или имеет положительную динамику после отмены препарата, повторное назначение препарата вызывает рецидив клинико-лабораторных признаков поражения печени. Единых критериев диагностики не разработано. Мы использовали следующие критерии установления диагноза: любое превышение нормы уровня общего билирубина, прямого билирубина, трансаминаз; временная связь с приемом лекарственных препаратов; исключение других причин поражения печени.

Результаты. Обследованы 114 детей в возрасте от 3 до 14 лет, больных туберкулезом. Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне противотуберкулезной терапии установлено у 77 (67,5%) детей. Почти в половине случаев — у 37 (48%) детей поражение печени протекало бессимптомно и диагностировалось по результатам биохимического исследования крови. Среди клинических проявлений патологии чаще всего (у 42,9% детей) встречался диспепсический синдром, реже (у 29,9%) — абдоминальный болевой синдром. Наиболее частым биохимическим вариантом лекарственно-индуцированного поражения печени (у 64% детей) был смешанный вариант (повышение уровня трансаминаз и билирубина). При этом цитолитический синдром в 54% (у 31 ребенка 57 детей) случаев имел выраженный характер.

Выводы. Необходимо активное выявление лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне приема потенциально гепатотоксических препаратов, контроль биохимического анализа крови 1 раз в 2 нед. Раннее выявление минимальных клинико-лабораторных симптомов поражения печени у больных туберкулезом и своевременное начало лечения позволяют быстро купировать поражение печени, уменьшить число случаев отмены противотуберкулезного лечения, улучшить исход и прогноз в отношении как туберкулезного процесса, так и состояния печени.

Ключевые слова: дети, туберкулез, лекарственно-индуцированные поражения печени, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 91–97. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–91–97

Drug-induced liver injury is a disease that occurs during the administration of medications, which is controlled or has a positive dynamics after the drug administration is discontinued, and the renewed prescription of which causes a relapse of clinical and laboratory signs of liver injury. No unified diagnostic criteria have been developed yet. We used the following diagnosis criteria: any excess of the levels of total bilirubin, direct bilirubin, transaminases; temporary association with administration of medications; ruling out other causes of liver injury.

Results. 114 children with tuberculosis, aged 3 to 14, were examined. Drug-induced liver injury during the anti-TB therapy was diagnosed in 77 (67.5%) children. In almost half of the cases (37 children, 48%), the liver injury was asymptomatic and was diagnosed with a biochemical blood test. The most common clinical manifestation of pathology include dyspeptic syndrome (in 42.9% of children), less frequent one is abdominal pain syndrome (in 29.9%). The most common biochemical variant of drug-induced liver injury (in 64% of children) was a mixed variant (increased levels of transaminases and bilirubin). Also cytolytic syndrome was pronounced in 54% (in 31 of 57 children) of cases.

Conclusions. Drug-induced liver injury during the administration of potentially hepatotoxic drugs should be actively detected by a control biochemical blood test every 2 weeks. Early detection of minimal clinical and laboratory symptoms of liver injury in patients with tuberculosis and timely initiation of treatment will allow controlling quickly liver injury, reducing the number of cases of cancellation of TB treatment, improving the outcome and prognosis for both tuberculosis and hepatic conditions.

Key words: children, tuberculosis, drug-induced liver injuries, ursodeoxycholic acid.

For citation: Borzakova S.N., Reyzis A.R. Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 91–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–91–97

© Борзакова С.Н., Рейзис А.Р., 2018

Адрес для корреспонденции: Борзакова Светлана Николаевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ORCID ID: 0000-0001-5544-204X
105318 Москва, ул. Зверинецкая, д.15

Рейзис Ара Романовна — д.м.н., проф., вед. научн. сотр. клинического отдела инфекционной патологии у детей ЦНИИ эпидемиологии
111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Лекарственно-индуцированное поражение печени — заболевание, возникающее на фоне приема лекарственных средств, которое купируется или имеет положительную динамику после отмены препарата. Повторное назначение препарата вызывает рецидив клинических симптомов и лабораторных маркеров поражения печени. По данным разных

авторов, лекарственно-индуцированные поражения печени развиваются у 7–74% больных, получающих противотуберкулезные препараты. Такой разброс частоты встречаемости можно объяснить отсутствием единых критериев диагностики [1].

Многие противотуберкулезные препараты относятся к лекарственным средствам среднего класса гепатотоксичности и являются одной из причин поражения печени у больных туберкулезом. К наиболее гепатотоксичным относятся изониазид, пиразинамид, рифампицин. Рифампицин и этанол служат индукторами ферментов семейства цитохром Р-450. То есть включение рифампицина в схему противотуберкулезной терапии значительно повышает вероятность поражения печени [2, 3]. Патогенез лекарственно-индуцированных поражений печени представлен на рис. 1 [1, 3–5].

Общепринятой классификации лекарственно-индуцированных поражений печени не существует. По МКБ-10 эта патология относится к токсическим поражениям печени (K71). Выделяют идиосинкратическую (непредсказуемую) и токсическую (предсказуемую) болезнь печени. Практически все потенциально гепатотоксические препараты обладают непрямым (непредсказуемой, идиосинкратической) гепатотоксичностью, причем остаются неизвестными ни доза, ни время возникновения поражения. Это обстоятельство диктует необходимость активного выявления лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне приема потенциально гепатотоксичных лекарственных средств.

Лекарственно-индуцированное поражение может протекать бессимптомно или под маской любого заболевания печени [1, 3, 4, 6]. В исследовании, проведенном ВОЗ, отмечено, что у детей лекарственно-индуцированное поражение печени часто протекает с массивным разрушением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный тип повреждения), вплоть до развития острой печеночно-клеточной недостаточности, требующей трансплантации органа [7].

Единых критериев диагностики лекарственно-индуцированных поражений печени не разработано. По мнению многих исследователей, для постановки

диагноза важны: тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания пациента (предшествующее лечение, оценка временной связи выявленных клиничко-лабораторных синдромов с приемом лекарственного препарата); регресс клиничко-лабораторных признаков поражения печени после отмены лечения; при повторном применении лекарства, ранее уже вызвавшего поражение печени, рецидив рассматривается как результат действия данного лекарства. При этом требуется исключение других причин поражения печени, в первую очередь вирусных, аутоиммунных, метаболических. Основным лабораторным признаком лекарственно-индуцированного поражения печени являются изменения в биохимическом анализе сыворотки крови — повышение уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы. Для исключения печеночно-клеточной недостаточности с нарушением белковосинтетической функции печени показано исследование крови на альбумин, протромбин [1, 6, 8, 9].

В гепатологии для постановки диагноза лекарственно-индуцированного поражения используют шкалу CIOMS (Councils for International Organizations of Medical Sciences), CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), в основе применения которой лежит балльная оценка анамнестических и клинических данных — изменение печеночных проб, временной интервал от начала приема препарата, сведения о гепатотоксичности, факторы риска и др. (см. таблицу) [3]. Постановка диагноза лекарственного поражения печени по-прежнему остается трудной задачей. Между тем своевременная диагностика лекарственного гепатита имеет большое значение, так как продолжающийся прием лекарственных препаратов, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом.

Основой терапии лекарственно-индуцированного поражения печени является отмена препарата, приведшего к развитию токсического гепатита [1, 6, 8–10]. Однако в комплексе многокомпонент-

Таблица. Диагностические критерии поражения печени по шкале CIOMS (Councils for International Organizations of Medical Sciences)

Table. Diagnostic criteria for liver injury on the CIOMS scale (Councils for International Organizations of Medical Sciences)

Название	Критерии
Гепатоцеллюлярные поражения	↑ АЛТ > 2 норм или АЛТ/ЩФ > 5
Холестатические поражения	↑ ЩФ > 2 норм или АЛТ/ЩФ < или = 2
Смешанные поражения	↑ АЛТ и ↑ ЩФ и 2 < АЛТ/ЩФ < 5
Острые поражения	Изменения АЛТ и ЩФ в течение < 3 мес
Хронические поражения	Изменения АЛТ и ЩФ в течение > 3 мес
Хроническое заболевание печени	Подтверждается гистологически

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

ной терапии, которую получает больной туберкулезом, трудно выделить лекарственное средство, вызвавшее патологическую реакцию. Поэтому тактика лечения больных туберкулезом легких определяется возможностью сохранения схем и режимов химиотерапии с учетом лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза, также комплексной патогенетической коррекцией нежелательных эффектов, возникающих в процессе комбинированной химиотерапии.

С профилактической целью, а также при начальных проявлениях отрицательного действия противотуберкулезных препаратов (отсутствие клинических симптомов при незначительном — 1,5–2,0 нормы — повышении уровня трансаминаз) в большинстве случаев достаточно назначения гепатопротекторов. При развитии выраженных побочных реакций (ухудшение общего состояния, отчетливая органная симптоматика, сдвиги в лабораторных показателях с 2–3-кратным их превышением) необходима временная отмена наиболее гепатотоксичного препарата, при неэффективности — отмена всех противотуберкулезных препаратов. Регресс нарушений наступает тем быстрее, чем раньше отменен препарат [10].

С целью восстановления структуры печени, стимуляции процессов регенерации, защиты от токсического воздействия противотуберкулезных средств назначают гепатопротекторы: препараты *урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, препараты янтарной кислоты, фитопрепараты на основе расторопши пятнистой*. При развитии аллергического или аутоиммунного поражения печени показано назначение глюкокортикостероидов.

У пациентов с тяжелыми формами лекарственно-индуцированного поражения печени, кроме назначения гепатопротекторов, симптоматических средств, дезинтоксикационных мероприятий, может возникнуть необходимость в проведении экстракорпоральных методов гемокоррекции (плазмаферез) и даже интенсивной, реанимационной терапии с решением вопроса о возможной трансплантации печени. Повторное назначение лекарств, вызвавших такие осложнения, противопоказано [1, 9, 10].

При рецидивирующем течении лекарственно-индуцированного поражения печени неаллергического характера целесообразно изменение метода и путей введения лекарств (замена перорального приема на внутривенный, применение в виде ультразвуковых аэрозолей, в суппозиториях), использование интермиттирующего метода приема противотуберкулезных препаратов и др. [1, 10].

Применение комплексного патогенетического лечения позволяет у 95–96% больных с побочными реакциями на основные противотуберкулезные препараты устранить нежелательные эффекты. Возобновление лечения возможно после нормализации клинического состояния и лабораторных данных путем последовательного включения каждого противотуберкулезного препарата.

В отечественной литературе можно найти единичные публикации о лекарственно-индуцированных поражениях печени у детей, и их сведения противоречивы [1]. Мы представляем результаты собственных исследований по данной проблеме у детей, больных туберкулезом органов дыхания.

Цель исследования: оптимизация диагностики и лечебной тактики при лекарственно-индуцированных поражениях гепатобилиарной системы у детей,



Рис. 1. Схема патогенеза лекарственно-индуцированных поражений печени (составлено авторами).
Fig. 1. Schema of the pathogenesis of drug-induced liver injury (compiled by the authors).

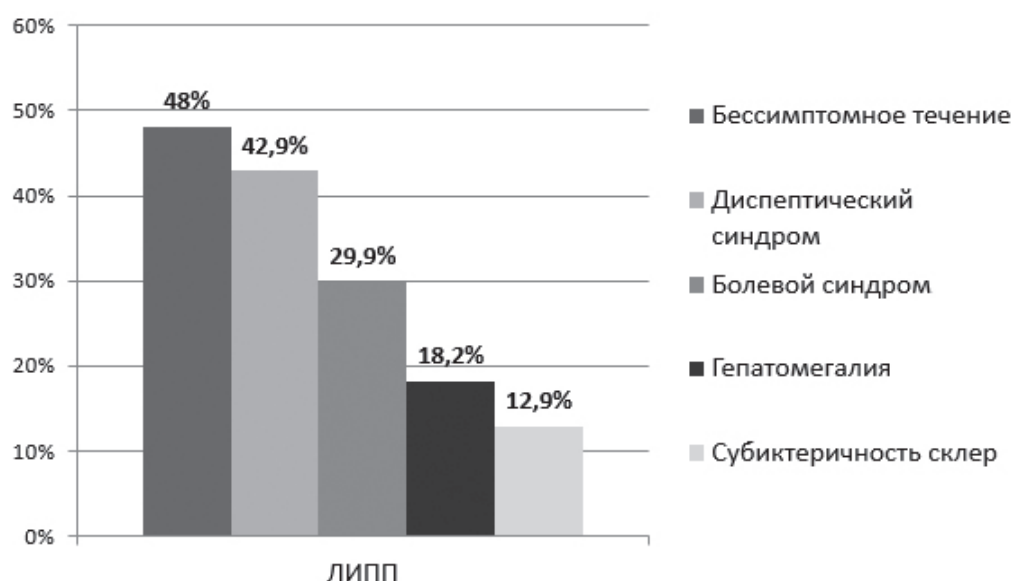


Рис. 2. Частота клинических проявлений лекарственно-индуцированного поражения печени — ЛИПП (составлено авторами).

Fig. 2. Frequency of clinical manifestations of drug-induced liver injury (compiled by the authors).

больных туберкулезом органов дыхания, путем изучения токсического влияния лекарственных средств на морфофункциональное состояние печени.

Характеристика детей и методы исследования

На протяжении 7 лет под нашим наблюдением находились 114 детей в возрасте от 3 до 14 лет, больных туберкулезом органов дыхания. Исследования проведены на базе детско-подросткового отделения научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

На первом этапе исследования всем детям ежемесячно и/или при предъявлении жалоб диспепсического характера проводились биохимические анализы сыворотки крови (билирубин общий и прямой, трансаминазы, общий белок и его фракции). Для уточнения причины поражения печени и дифференциальной диагностики выполнялись дополнительные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерная томография печени, определение аутоиммунных антител (ANA, AMA, LKM-1), anti-HAV IgM, IgG в соответствии с конкретными диагностическими задачами. Исследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, G, TTV (HBsAg, anti-HCV IgM, IgG, ДНК HBV, РНК HCV, ДНК TTV, РНК HGV) осуществлено в центре молекулярной диагностики на базе ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

На втором этапе проводилось изучение влияния препарата урсodeзоксихолевой кислоты (урсосан) на течение лекарственно-индуцированного поражения печени.

Обоснование для выбора гепатопротектора: способность урсodeзоксихолевой кислоты проявлять одновременно гепатопротективное, антихолестатическое, иммуномодулирующее и желчегонное действие. Отсутствие возрастных ограничений и наиболее обширная доказательная база сделали урсodeзоксихолевую кислоту препаратом выбора среди других гепатопротекторов.

Мы применяли модифицированную нами шкалу CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), где были использованы основные (базисные) критерии постановки диагноза лекарственно-индуцированного поражения печени у детей: превышение нормы уровня общего билирубина, прямого билирубина, трансаминаз; временная связь с приемом лекарственных препаратов; исключение других причин поражения печени. Результаты исследований были обработаны с помощью современных методов статистической обработки с использованием стандартного пакета «Biostat, Version 4.03 by Stanton A. Glantz».

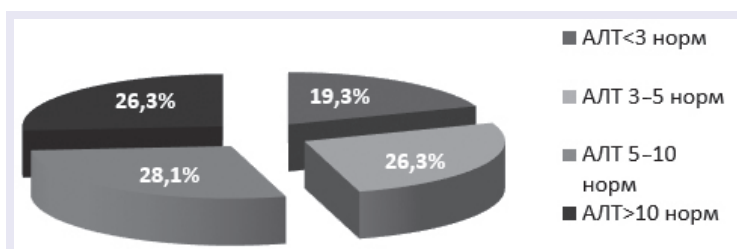


Рис. 3. Распределение детей с лекарственно-индуцированным поражением печени по степени выраженности цитолиза (составлено авторами). АЛТ — аланинаминотрансаминаза.

Fig. 3. Distribution of children with drug-induced liver injury on degree of expressiveness of cytolysis (compiled by the authors).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований лекарственно-индуцированное поражение печени было диагностировано у 77 (67,5%) детей, что доказывает высокую распространенность этой патологии среди детей, больных туберкулезом органов дыхания. Клинически практически у половины — 37 (48,0%) детей лекарственно-индуцированное поражение печени протекало бессимптомно и диагностировалось только по результатам биохимического исследования сыворотки крови. Среди клинических проявлений чаще всего встречался диспепсический синдром — у 33 (42,9%)

детей, болевой абдоминальный синдром отмечался у каждого третьего ребенка — у 23 (29,9%) (рис. 2).

Среди биохимических маркеров наиболее часто — у 49 (63,6%) детей встречался смешанный вариант поражения печени, сопровождающийся повышением уровня и трансаминаз, и билирубина, у 1/4 части детей — у 20 (25,9%) был изолированный холестатический и у каждого десятого ребенка — у 8 (10,4%) изолированный цитолитический вариант. При цитолитическом варианте у 31 (54,4%) ребенка из 57 детей уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышался до 5 и более норм (рис. 3). У подростков выраженность цитолиза была достоверно выше, чем у детей

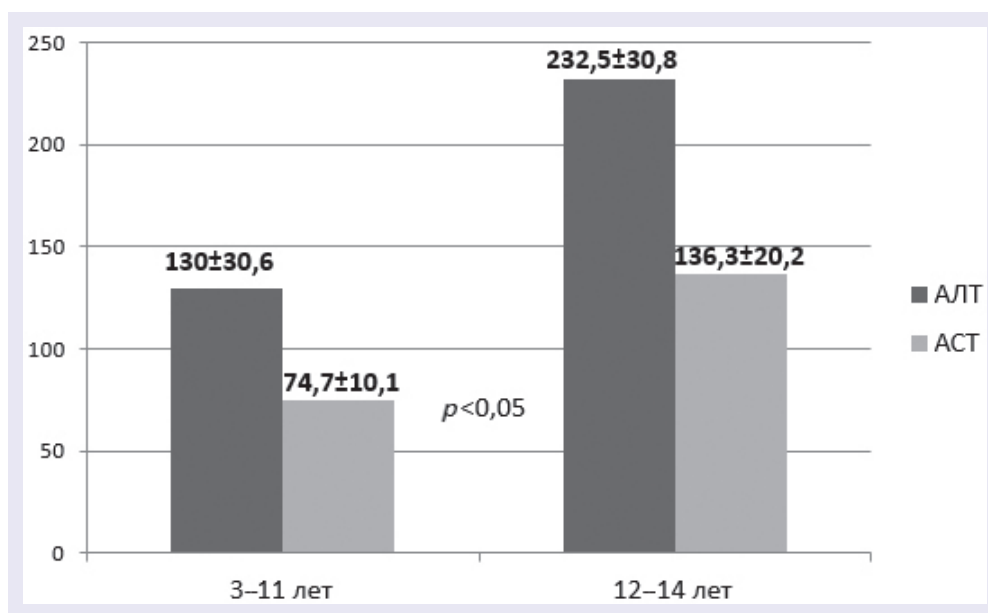


Рис. 4. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у детей разного возраста с лекарственно-индуцированным поражением печени (составлено авторами).

Fig. 4. The level of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase in children of different ages with drug-induced liver injury (compiled by the authors).

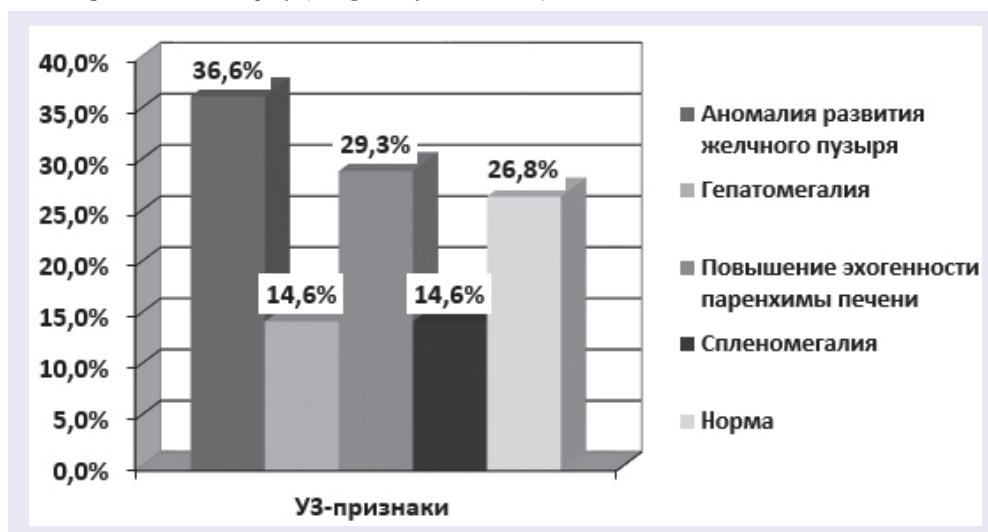


Рис. 5. Результаты ультразвукового (УЗ) исследования органов брюшной полости у детей с лекарственно-индуцированным поражением печени (составлено авторами).

Fig. 5. Ultrasonic signs in children with drug-induced liver injury (compiled by the authors).

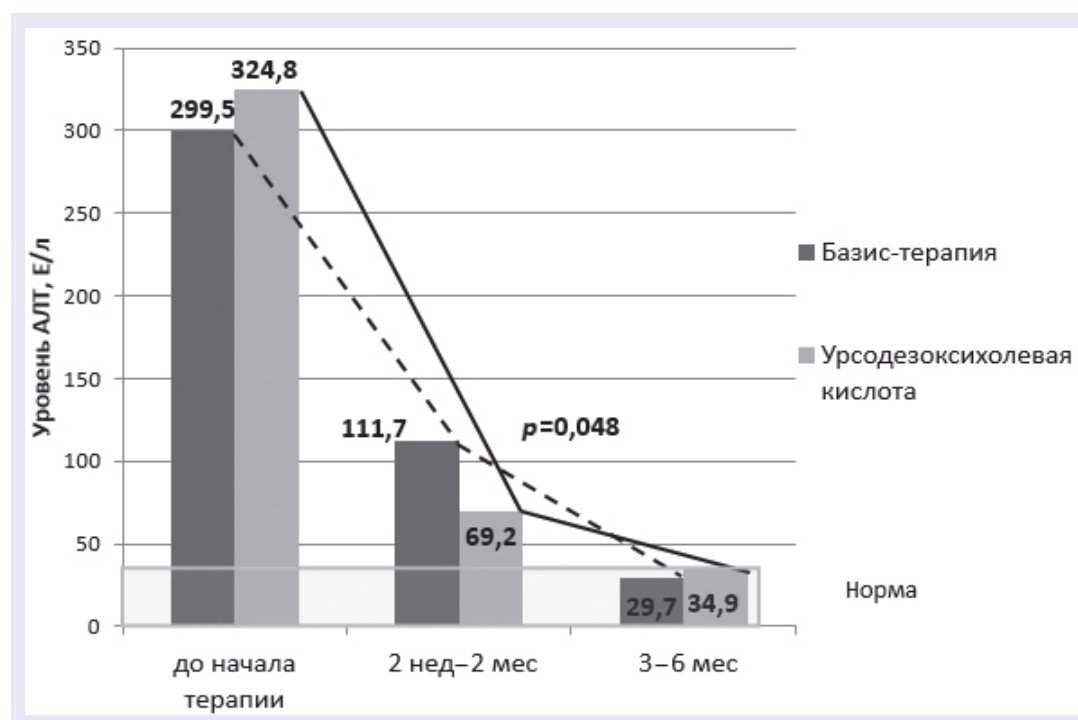


Рис. 6. Динамика показателя аланинаминотрансферазы (АЛТ) у детей с лекарственно-индуцированным поражением печени в зависимости от вида терапии (составлено авторами).

Fig. 6. Dynamics of the alanine transaminase normalization in children with drug-induced liver injury depending on the type of therapy (compiled by the authors).

более младшего возраста (рис. 4). Более чем у 1/3 детей лекарственно-индуцированное поражение печени выявлялось на фоне аномалий желчного пузыря (рис. 5). Нарушение процесса оттока желчи приводило к развитию холестатических процессов и повышало вероятность поражения печени.

В ходе нашего исследования было доказано благоприятное действие препарата урсодезоксихолевой кислоты на течение лекарственно-индуцированного поражения печени. Явления цитолиза купировались достоверно быстрее на фоне приема данного препарата (урсосан), чем при проведении стандартной терапии — карсил, эссенциале (рис. 6).

Заключение

Учитывая, что даже при выраженном цитолитическом синдроме лекарственно-индуцированное

поражение печени может протекать бессимптомно, а также высокую вероятность фатального поражения с развитием острой печеночно-клеточной недостаточности, приводящей к необходимости проведения трансплантации органа, следует осуществлять контроль биохимического анализа сыворотки крови детей, получающих противотуберкулезные препараты, с интервалом в 2 нед. Выявление минимальных клинических симптомов и лабораторных маркеров поражения печени у больных туберкулезом требует назначения гепатопротекторов, например, урсодезоксихолевой кислоты, что позволит значительно уменьшить количество больных, нуждающихся в коррекции или отмене противотуберкулезного лечения, улучшить исход и прогноз в отношении как туберкулезного процесса, так и состояния печени.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Обзор литературы: Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2010; 8: 3–12. [Borzakova S.N., Aksjonova V.A., Rejzis A.R. Literature Review: Drug-induced hepatic injury in children with tuberculosis. Tuberkulyoz i bolezni legkih 2010; 8: 3–12. (in Russ)]
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. Медицинский альянс 2015; 3: 10–23. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis in children. Meditsinskij al'ians 2015; 3: 10–23. (in Russ)]
3. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 3: 38–48. [Galimova S.F. Drug-induced liver injuries (Part 1). Rus J gastroenterol hepatol coloproctol 2012; 3: 38–48. (in Russ)]
4. Кильдиярова Р.Р., Лобанов Ю.Ф. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 84–86. [Kil'dijarova R.R., Lobanov Yu.F. Pictorial pediatric gastroenterology and hepatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 84–86. (in Russ)]
5. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени. Учебное пособие для врачей. Москва:

- Форте-Принт 2012; 23. [Homeriki S.G., Homeriki N.M. Drug-induced liver injury. Training manual for physicians. Moscow: Forte-Print 2012; 23. (in Russ)]
6. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени при туберкулезе у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 58 (6): 74–79. [Borzakova S.N., Aksjonova V.A., Rejzis A.R. Pathogenetic approaches to the treatment of drug-induced hepatic injury in tuberculosis in children. Ros vestn perinatol i pediater 2013; 58 (6): 74–79. (in Russ)]
7. Alam S., Lal B.B., Khanna R., Sood V., Rawat D. Acute Liver Failure in Infants and Young Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India. Ind J Pediatr 2015; 82 (10): 879–883. DOI: 10.1007/s12098-014-1638-6
8. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 1: 21–28. [Galimova S. F. Drug-induced liver injuries (Part 2). Rus J gastroenterol hepatol coloproctol 2014; 1: 21–28. (in Russ)]
9. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. Туберкулез и болезни легких 2015; 8: 48–53. [Balasanjanc G.S. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in phthisiology. Tuberkulez i bolezni legkikh (Tuberculosis and lung diseases) 2015; 8: 48–53. (in Russ)]
10. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях. Тер архив 2011; 8: 21–24. [Balasanjanc G.S., Sukhanov D.S. Some aspects of pathogenetic therapy at tuberculosis in the modern conditions. Ter arkhiv 2011; 8: 21–24. (in Russ)]

Поступила 11.03.18

Received on 2018.03.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей

Л.А. Харитоновна, О.Е. Исрафилова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children

L.A. Kharitonova, O.E. Israfilova

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Представлены материалы по использованию противовирусных и иммуностимулирующих препаратов для лечения инфекционных процессов вирусной этиологии. Показаны возможности применения циклоферона у детей с рекуррентными инфекциями. Патогенетически обосновано назначение в качестве этиотропной и иммуномодулирующей терапии у часто болеющих детей неспецифических иммуномодуляторов местного (деринат) и системного (циклоферон) действия. Представлены результаты собственных исследований по изучению эффективности указанных препаратов у детей с различным состоянием лимфоидного кольца и осложненным течением острой респираторной инфекции. Показано, что частота острых респираторных инфекций у детей зависит от возраста ребенка, иммунного статуса и не зависит от состояния лимфоэпителиального глоточного кольца.

Ключевые слова: дети, рекуррентные инфекции, иммуномодуляторы, стимуляторы интерферона, деринат, циклоферон.

Для цитирования: Харитоновна Л.А., Исрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 98–104. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–98–104

The article contains materials on the use of antiviral and immune stimulating drugs for treatment of infectious processes of viral aetiology. The potential of using Cycloferon in children with recurrent infections are shown. Prescription of nonspecific immune modulators of the topical (derinat) and systemic (cycloferon) effect as etiotropic and immune modulating therapy for sickly children was justified from the pathogenetical point of view. The findings of our studies on the efficacy of the latter in children with different states of the pharyngeal lymphoid ring and complicated course of acute respiratory infection are presented. It is shown that the frequency of acute respiratory infections in children depends on the child's age, immune status, and not on the state of the pharyngeal lymphoid ring.

Key words: children, recurrent infections, immune modulators, interferon stimulants, derinat, cycloferon.

For citation: Kharitonova L.A., Israfilova O.E. Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 98–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–98–104

Частые острые респираторные инфекции (ОРИ) до сих пор занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости и являются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии [1]. На протяжении последних 20 лет наиболее часто обсуждаются различные аспекты патогенеза, клинической картины и диагностики рекуррентных респираторных инфекций в группе детей, которых в отечественной педиатрической практике принято называть часто болеющими. Согласно концепции, сформированной в СССР в 80-х годах прошлого столетия [1], группу часто болеющих составляют дети с частыми респираторными заболеваниями вслед-

ствие транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, не имеющие стойких органических нарушений в них.

Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок, когда под «маской» часто болеющих детей встречаются пациенты с бронхиальной астмой, хроническими заболеваниями рото- и носоглотки, пороками развития бронхолегочной системы, первичными иммунодефицитами, мукоцилиарной недостаточностью, различными ферментопатиями (дефицит α_1 -антитрипсина) и др. [2]. В отечественной педиатрии на основе определения ВОЗ (1980), базирующегося на кратности эпизодов ОРИ в год у детей, стойко сохраняется количественный подход, верифицирующий контингент часто болеющих детей по частоте этих эпизодов в год. Максимальная заболеваемость ОРИ среди детей отмечается в возрасте от 6 мес до 6 лет и составляет от 4 до 8 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2–5 случаев в год, а среди взрослых не превышает 2–4 случаев на протяжении года. Это всеобщая

© Харитоновна Л.А., Исрафилова О.Е., 2018

Адрес для корреспонденции: Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427

Исрафилова Ольга Евгеньевна — аспирант кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 10000-0002-1376-1218

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

закономерность, и она прослеживается у детей во всех странах мира независимо от уровня их экономического развития. За последнее время заболеваемость ОРИ у детей до 17 лет продолжает находиться в районе 20 млн с преобладанием в группе детей до 14 лет [1, 2]. Частота развития осложнений у детей 0–4 лет в 1,7 раза выше, чем у детей в возрасте 5–14 лет. Подобная тенденция сохраняется и по данным 2017 г. [1, 2].

Стратегия лекарственной терапии респираторных заболеваний традиционно ориентирована на использование всего арсенала современных препаратов, в первую очередь этиотропных. В настоящее время выделяются группы препаратов: противовирусные (этиотропные), иммуностимулирующие (патогенетические) и иммуностимуляторы с противовирусным эффектом.

При назначении противовирусных препаратов зачастую предпочтение отдают средствам, избирательно подавляющим репродукцию вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма, однако использование этиотропных химиопрепаратов имеет ряд ограничений [3]. Так, применение препаратов адамантанового ряда (амантадин, ремантадин) ограничено в связи с их избирательной активностью в отношении вируса гриппа А, наличием ряда побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы, появлением резистентных штаммов вируса гриппа А, а также перекрестной резистентности [3, 4]. Ингибиторы нейраминидазы — занамивир и озельтамивир (тамифлю), а также арбидол избирательно подавляют вирусы гриппа типов А и В, не оказывая влияния на репродукцию других этиологических агентов ОРИ, имеют высокую стоимость. Их прием может сопровождаться побочными эффектами (раздражение носоглотки при применении занамивира, появление тошноты и рвоты при приеме озельтамивира), формированием штаммов вирусов гриппа А и В со сниженной чувствительностью или резистентных к ним [3, 4]. Кроме того, они эффективны лишь в первые 24–48 ч от начала заболевания.

При лечении вирусных инфекций широко используются препараты интерфероновой группы. Их действие реализуется на уровне инфицированных клеток, в результате чего предотвращается дальнейшая генерализация инфекции. Однако далеко не всегда исход может быть быстрым и способности интерферона ингибировать репликацию вируса зачастую недостаточно для подавления инфекционного процесса. Так бывает при массивном заражении, сниженной сопротивляемости организма, дефектности систем интерферона и других звеньев иммунитета. В результате возникает повторная ОРИ, сопровождающаяся продукцией каскада ранних цитокинов (естественные киллеры, фактор некроза опухоли), активацией CD4⁺ CD8⁺ Т-клеток с последующим развитием специфического Т- и В-клеточного опосредованного

иммунитета, что и отмечалось у части обследованных нами детей [3–5].

Полноценной заменой экзогенного интерферона стали препараты, способные «включать» синтез собственного эндогенного интерферона, — индукторы интерферонов. Помимо этиотропного действия, эти лекарственные средства обладают выраженной иммуномодулирующей активностью, что позволяет отнести их к бифункциональным препаратам. Индукторы интерферонов обладают способностью активировать макрофаги, цитотоксические клетки, Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры. Формируют стойкую резистентность организма к вирусам в течение длительного времени после их выведения. Синергетический эффект этих препаратов с интерферонами позволяет включать их в комплексную терапию ОРИ у часто болеющих детей [7].

В отличие от рекомбинантных интерферонов индукторы интерферонов не обладают антигенностью. Синтез интерферонов при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом. Наиболее широкое применение в настоящее время получил Циклоферон® (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург) — отечественный синтетический низкомолекулярный препарат, стимулирующий синтез интерферона-альфа, бета и гамма [8]. Циклоферон представляет соль акридонуксусной кислоты (N-метил-глюкаминная соль). Препарат действует в первую очередь на иммунокомпетентные клетки [9]. Интерферон в организме синтезируется макрофагами, В-лимфоцитами, нейтрофилами [10]. Акридонуксусная кислота вызывает дозозависимое специфическое ингибирование внутриклеточного фермента цАМФ-фосфодиэстеразы, что повышает чувствительность клетки к антигенному и митогенному воздействию, снижает интенсивность воспалительных процессов [11–13]. Обладает противовирусной активностью в отношении широкого спектра возбудителей ОРИ, в том числе ортомиксовирусов (вирусов гриппа А и В, а также штаммов, устойчивых к ремантадину, озельтамивиру и другим химиопрепаратам, а также к вирусам птичьего гриппа), парамиксовирусов, аденовирусов, коронавирусов и др. [12, 13].

Ингибирующее влияние препарата проявляется на ранних сроках (1–5-е сутки) инфицирования. При вторичных иммунодефицитах циклоферон приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов: повышается исходно сниженное относительное и абсолютное число общих Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров (CD16⁺); снижается количество CD8⁺ и CD72⁺ лимфоцитов. Кроме того, происходит повышение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) при одновременном снижении уровня иммуноглобулина Е (IgE), нормализуется стимулированный иммунный ответ [14]. Препарат сочетается с симптоматическими лекар-

ственными средствами, вакцинами, химиопрепаратами, интерферонами, усиливая действие последних и уменьшая побочные эффекты от их применения. Циклоферон входит в Федеральный стандарт лечения больных гриппом, включая грипп, идентифицированный как грипп птиц (приказ МЗ РФ № 460 от 07.06.06), а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (Распоряжение Правительства РФ № 376-р от 29.03.07). Таким образом, циклоферон является патогенетически обоснованным лекарственным препаратом при лечении рекуррентных инфекций у детей.

Известно, что респираторные вирусы обладают эпителиотропностью к слизистой оболочке гортани, трахеи и бронхов. Первым барьером на пути вируса является полость носа. Вирус размножается в клетках однослойного многоядного эпителия. Репликация вируса гриппа в эпителии дыхательных путей проходит быстро, что объясняет непродолжительность инкубационного периода. Уже в этом периоде выявляется вирусемия, которая может продолжаться около 2 нед. Именно в верхних отделах респираторного тракта после ингаляционной антигенной стимуляции запускаются локальные защитные реакции. Для обозначения связи между этими реакциями предложен термин «местный иммунитет слизистых оболочек» или «мукозальный иммунитет» [5]. Следовательно, с целью коррекции функционального потенциала мукозальной защиты верхних дыхательных путей необходимо использовать препараты местного действия [15].

Одним из таких лекарственных средств является отечественный природный иммуномодулятор — деринат (ЗАО ФП «Техномедсервис»). Деринат — натриевая соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты, обладает иммуномодулирующим, регенераторным и противовоспалительным свойствами. Стимулирует фагоцитоз, Т- и В-звенья иммунной системы. Оказывает выраженное противовоспалительное действие, уменьшает образование токсинов, способствует элиминации возбудителя инфекции на первом этапе его внедрения [15, 16]. Высокая степень безопасности дерината подтверждена многочисленными результатами доклинического изучения [4]. Доказана его безвредность как профилактического средства у 100% здоровых людей. Показано в эксперименте на животных, что даже в дозе 1000 мг/кг деринат не вызывает их гибели.

Существует мнение, что восприимчивость к респираторным инфекциям не только обусловлена снижением иммунной резистентности организма, но и приводит к срыву компенсаторно-адаптивных механизмов, нарушению физического и нервно-психического развития ребенка, его социальной дезадаптации, формированию хронической патологии органов дыхания. Подтверждением такого предположения является рост хронических заболеваний ЛОР-органов до 42–58% у детей с рекуррентными инфекциями [16].

По мнению многих авторов, осложненное течение ОРИ, а также сама по себе частота рекуррентных инфекций респираторного тракта определяются наличием или отсутствием у ребенка хронических очагов инфекции — хронического аденоидита, хронического тонзиллита [17]. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности сочетанного применения индукторов интерферонов общего и местного действия у детей с различным состоянием лимфоузлов глоточного кольца.

Цель исследования: оптимизация этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей с рекуррентными инфекциями дыхательных путей с помощью включения в терапию низкомолекулярного индуктора интерферона — меглюминакредонацетата — циклоферон и 0,25% раствора для наружного и местного применения натриевой соли нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты — деринат.

Характеристика детей и методы исследования

Для оценки эффективности этиотропной и иммуномодулирующей терапии на фоне базисной терапии проведено лечение индукторами интерферона 124 детей в возрасте от рождения до 15 лет с различным состоянием лимфоэпителиального глоточного кольца. Первую группу составили 57 детей с благоприятным состоянием лимфоэпителиального глоточного кольца; 2-ю группу — 67 детей с хроническими заболеваниями рото- и носоглотки. Из них местное лечение деринатом получили 53 (30 и 23 соответственно) ребенка, лечение циклофероном — 37 (13 и 24 соответственно) детей, сочетанную терапию деринат + циклоферон — 34 (14 и 20 соответственно) ребенка. Лечение осуществлялось согласно инструкции к препаратам.

У всех детей были исследованы показатели интерферонов (сывороточный, спонтанный, альфа и гамма) и иммунного статуса (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, ЕК-Т, CD25, CD56, CD95, С3, С4, IgA, IgM, IgG, IgE, ЦИК, НСТ-тест, НСТ-стим, рассчитывались индексы Лейк/Т-лимф, CD4/CD8) до и через 1 мес после лечения. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета «Statistica 6.0». Различия среднеарифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа рассчитывали соответствующие коэффициенты, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как представлено в табл. 1, при включении в терапию дерината имела место тенденция к снижению частоты ОРИ, однако различия были недостоверными. Такие результаты можно объяснить, с одной стороны, высокой вирулентностью рекуррентных инфекций, массивной инвазией в организованных коллективах, с другой — высокой скоростью распространения инфекции (2–3 ч). В этих условиях местное применение дерината не обеспечивает полную элиминацию

возбудителя. Следовательно, подключение к терапии ОРИ индукторов интерферона с системным действием является необходимым.

Лечение с применением циклоферона, напротив, привело к достоверному снижению частоты ОРИ в обеих группах детей. Незначительное снижение эффективности препарата у детей с хроническими заболеваниями носоглотки можно объяснить наличием у этих детей вирусно-бактериальных ассоциаций *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Наиболее значимых различий удалось добиться при комбинированной терапии как во всех возрастных периодах, так и в зависимости от состояния лимфоэпителиального глоточного кольца. Это обусловлено синергетическим эффектом индуктора интерферонов, где деринат обеспечивает первичный иммунный ответ, а циклоферон активизирует (кроме клеточного звена) В-лимфоциты, которые у детей с хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки переключают выработку иммуноглобулинов с IgM на IgG с формированием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с бактериальными и вирусными антигенами у детей с хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки.

С другой стороны, выработка собственных (эндогенных) интерферонов является процессом индуцированным и с момента индукции вирусом до начала продукции интерферонов в организме ребенка проходит 6–8 ч. К этому времени каскад патофизиологических реакций достигает третьей стадии развития ОРИ. Возникает цитокиновый дефицит, что и определяет тяжесть течения рекуррентных инфекций.

При ежедневном введении циклоферона в сочетании с деринатом создаются условия для активации клетками-мишенями макрофагов, что способствует восстановлению функции фагоцитоза, интерферонов-альфа и гамма, а затем активация В-лимфоцитов приводит к более раннему купированию симптомов.

Изучение показателей интерферонового статуса у наблюдавшихся детей подтвердило высказанные предположения (табл.2.). Анализ полученных данных показал, что практически у всех 114 (91,4%) наблюдавшихся детей произошла нормализация показателей интерферонового статуса как на монотерапии, так и при сочетании иммуномодуляторов, что указывает на высокую противовоспалительную эффективность дерината и циклоферона. Однако более эффективной оказалась монотерапия циклофероном, а максимальный ответ выработки всех классов интерферонов был достигнут на фоне комбинированной терапии деринат+циклоферон. Динамика показателей не зависела от состояния лимфоэпителиального кольца. Это свидетельствует в пользу того, что изменения интерферонового статуса при рекуррентных инфекциях у детей носят вторичный характер. Динамика показателей иммунного статуса на фоне терапии иммуномодуляторами представлена в табл.3.

Как видно из табл. 3, на фоне монотерапии как деринатом, так и циклофероном нормализовались показатели клеточного звена иммунного ответа, а также IgM- и IgA- факторы первичного иммунного ответа. Показатели В-лимфоцитов, ЦИК, IgG достигали референтных значений только при назначении комбинированной терапии циклофероном и деринатом.

Таблица 1. Частота заболеваний ОРИ у наблюдавшихся детей до и после лечения иммуномодуляторами в зависимости от возраста ($M \pm m$, $n=124$)

Table 1. The incidence of acute respiratory infections in children before and after the treatment with immunomodulators, depending on the age ($M \pm m$, $n=124$)

Возраст	Деринат		Циклоферон		Деринат+циклоферон	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа						
13–24 мес	4,86 $\pm$ 1,84	3,0 $\pm$ 1,13				
25–36 мес	4,61 $\pm$ 1,09	2,94 $\pm$ 0,69*	8,0 $\pm$ 1,56	2,94 $\pm$ 0,69	6,33 $\pm$ 3,66*	1,92 $\pm$ 0,69
4–7 лет	6,09 $\pm$ 1,84	3,36 $\pm$ 1,01*	6,57 $\pm$ 1,98	2,14 $\pm$ 0,65	6,67 $\pm$ 2,72*	1,14 $\pm$ 0,65
8–12 лет	8,0 $\pm$ 1,01	2,0 $\pm$ 0,0*	6,25 $\pm$ 3,13	2,50 $\pm$ 1,25	4,4 $\pm$ 0,2	2,50 $\pm$ 1,25
13–15 лет	4,0 $\pm$ 1	5,0 $\pm$ 2,31	00 $\pm$ 00	00 $\pm$ 00	3,6 $\pm$ 0,1	00 $\pm$ 00
2-я группа						
13–24 мес	4,23 $\pm$ 1,32	4,0 $\pm$ 0				
25–36 мес	5,25 $\pm$ 1,24	1,50 $\pm$ 0,4*	8,9 $\pm$ 3,20	5,6 $\pm$ 2,32	4,1 $\pm$ 0,5*	1,8 $\pm$ 0,3
4–7 лет	6,56 $\pm$ 1,97	3,33 $\pm$ 1,00*	6,50 $\pm$ 1,53	1,89 $\pm$ 0,44	5,17 $\pm$ 2,11*	2,83 $\pm$ 1,16
8–12 лет	2,0 $\pm$ 0	1,0 $\pm$ 0*	6,13 $\pm$ 2,17	3,0 $\pm$ 1,06*	6,33 $\pm$ 4,23*	3,0 $\pm$ 1,73
13–15 лет	5,65 $\pm$ 2,0	2,0 $\pm$ 0*	14,2 $\pm$ 3,43	2,0 $\pm$ 0,00*	3,8 $\pm$ 0,03*	2,0 $\pm$ 0,3

Примечание. * $p < 0,02$ достоверные различия до и после лечения.

Тенденции сохранялись в обеих исследуемых группах. Достоверных различий между показателями не выявлено. Это подтвердило вышеизложенное предположение, что состояние иммунного статуса у детей с рекуррентными инфекциями носит вторичный характер и не зависит от состояния лимфоэпителиального глоточного кольца (табл.4.).

Как видно из табл. 4, эффективность лечения циклофероном в целом была выше, чем при монотерапии деринатом, однако максимальной эффективности удалось достичь у детей 1-й группы. У детей 2-й группы более эффективной была схема комбинированной терапии. Обращало на себя внимание, что при монотерапии деринатом купировались вос-

Таблица 2. Показатели интерферонового статуса (в ЕД) в зависимости от возраста у часто болеющих детей на фоне лечения деринатом и циклофероном ($M \pm m$)

Table 2. The interferon status in the sickly children on the background of the derinat and cycloferon treatment, depending on the age ($M \pm m$)

Интерферон	Деринат (n=53)	Циклоферон (n=37)	Деринат+ циклоферон (n=34)	Референтные значения
Сывороточный до лечения после лечения	1,0±0,34* 4,0±0,43	1,4 ± 0,54* 4,4 ± 0,54	1,33 ± 2,4* 6,33 ± 1,4	2–8
Спонтанный до лечения после лечения	0,8±0,11 1,1±0,8	0,8 ± 0,02 0,8 ± 0,2	0,1 ± 0,05 1,90 ± 0,1	0–2
Альфа до лечения после лечения	220,0 ± 80,0* 340,0 ± 80,0	223,5 ± 0,83* 434,5 ± 0,86	216,67±23,3* 526,67 ±93,3	320–640
Гамма до лечения после лечения	36,0±12,0* 55,0± 80,0	25,2 ± 1,83* 95,2 ± 1,83	13,33 ± 2,7* 111,0 ± 2,7	64–128

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к референтным значениям.

Таблица 3. Показатели иммунного статуса у часто болеющих детей до и после терапии деринатом и циклофероном ($M \pm m$)

Показатель	Деринат		Циклоферон		Деринат+циклоферон		Референтные значения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3, абс.	2,76±0,75	2,06±0,05	0,63±0,03*	1,50±0,45	0,50±0,05*	2,1±0,05	0,9–2,2
CD4 абс.	0,12±0,06	1,02±0,36	0,25±0,10	1,28±0,10	1,28±0,10	1,5±0,36	0,6–1,9
CD8 абс.	0,24±0,19	0,74±0,10	0,11±0,02*	0,20±0,27	0,14±0,07*	0,54±0,19	0,3–0,8
CD19 абс.	0,13±0,33	0,16±0,03	0,22±0,37	0,32±0,11	0,22±0,17*	0,32±0,03	0,12–0,45
CD3 DR, абс.	0,08±0,005	0,09±0,005	0,06	0,09	0,06	0,09±0,005	0,1
HLA-DR, абс.	0,24±0,03	0,21±0,03	0,33±0,1	0,3±0,11	0,33±0,14	0,18±0,23	0,15–0,5
CD16 абс.	0,24±0,07	0,34±0,07	0,28±0,05	0,32±0,05	0,27±0,05	0,44±0,07	0,3–0,6
EK–T, абс.	0,08±0,02	0,08±0,02	0,11	0,10	0,12	0,08±0,02	0,10
НСТ-тест, усл.ед.	11±0,1	16,0±0,1	2,0±4,5	13,0±2,0	2,0±4,5	26,0±0,1	12–30
НСТ-стим, усл.ед.	29,0±0,11	49,0±0,13	10,0±0,08	39,0±0,34	10,0±0,11	69,0±0,18	40–95
СЗ, мг/дл	164,0±18	164,0±18	141,0±44,0	132,0±44,0	142,0±44,0	118,0±18	90–180
ЦИК, ед.	164,0±6	184,0±6	226,0±49,0*	129,0±49,0*	229,0±49,0*	154,0±6	50–200
С4, мг/дл	18,0±2	18,0±2	28,0±2,0	38,0±2,0	28,0±2,0	28,0±2	10–40
IgA, г/л	0,64±0,15	0,64±2,15	1,20±0,36	0,82±0,36	1,20±0,36	2,64±2,15	0,7–5
IgM, г/л	0,35±0,11	0,35±0,11	0,85±0,17	0,65±0,17	0,85±0,17	1,35±0,11	0,2–2,0
IgE, u/ml	124,0±16	124,0±16	88,25±13,05	68,25±13,05	99,25±13,05	54,0±16 *	0–100
IgG, г/л	11±0,1	19±1,1	16±0,2	19±0,2	19±0,2	19±1,1	7–20

Примечание. * $p < 0,02$ между показателями до и после лечения.

Таблица 4. Частота осложненного течения ОРИ у наблюдавшихся детей до и после лечения деринатом и циклофероном, абс (%)
 Table 4. The frequency of complicated course of acute respiratory infections in the children before and after the treatment with derinat and cycloferon, n (%)

Заболевания	Деринат		Циклоферон		Циклоферон+ деринат	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа						
Острый ларингит	5 (16,7)	0	3 (20,1)	0	3 (21,4)	0
Пневмония	1 (3,3)	1 (00)	6 (40,2)	2 (8,3)	3 (21,4)	1 (2,7)
Острый средний отит	1 (3,3)	0	0	0	1 (2,7)	0
Острый синусит	2 (6,6)	0	0	0	2 (5,4)	0
Острый средний отит + острый синусит	1 (3,3)	1 (3,3)	0	0	2 (5,4)	0
Итого заболеваний	10 (33,3)	2 (6,7)	9 (69,2)	2 (8,3)	11 (78,6)	1 (7,1)
Нет осложнений	20 (66,7)	28 (93,3)	4 (30,8)	11 (91,7)	3 (21,4)	13 (92,8)
Всего	30 (100,0)	30 (100,0)	13 (100,0)	13 (100,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
2-я группа						
Острый ларингит	0	0	3 (12,5)	0	3 (15,0)	0
Пневмония	4 (17,4)	3 (13,0)	6 (25,0)	2 (8,3)	8 (40,0)	1 (5,0)
Острый средний отит	5 (21,7)	0	7 (29,2)	0	1 (5,0)	0
Острый синусит	7 (30,4)	1 (4,4)	2 (8,3)	0	2 (10,0)	0
Острый средний отит + острый синусит	2 (8,7)	1 (4,4)	2 (8,3)	0	2 (10,0)	0
Итого заболеваний	18 (78,3)	5 (21,7)	20 (83,3)	2 (8,3)	16 (80,0)	1 (5,0)
Нет осложнений	5 (21,7)	18 (78,3)	3 (12,5)	22 (91,7)	4 (20,0)	19 (95,0)
Всего	23 (100,0)	23 (100,0)	24 (100,0)	24 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)

палительные процессы на уровне носо-, ротоглотки, тогда как на разрешение пневмоний деринат практически не оказывал влияния. Такие результаты были, очевидно, обусловлены отсутствием системного действия дерината при его интраназальном применении.

Таким образом, включение циклоферона в комплексную терапию ОРИ позволяет получить терапевтический эффект как при монотерапии, так и при сочетании с деринатом. Циклоферон® хорошо переносится и может применяться как для лечения, так и для профилактики ОРИ у часто болеющих детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Покровский В.И., Львов Д.К., Киселев О.И., Ершов Ф.И. Грипп и гриппоподобные инфекции, включая особо опасные формы гриппозной инфекции. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения: Бюллетень проблемной комиссии. СПб: Роза мира, 2008; 109. [Pokrovskiy V.I., Lvov D.K., Kiselev O.I., Ershov F.I. Influenza and influenza-like infections, including particularly dangerous forms of influenza infection. Fundamental and applied aspects of the studying: Bulletin of the task group. St. Petersburg: Rosa Mira, 2008; 109. (in Russ)].
2. Заплатников А.А., Гирина И.В., Леписева Н.С., Глухарева Н.С. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные возможности иммунопрофилактики. Практика педиатра 2013; 2: 50–54. [Zaplatnikov A.A., Girina I.V., Lepiseva N.S., Glukhareva N.S. Recurrent respiratory infections in children: modern possibilities of immunoprophylaxis. Praktika Pediatria 2013; 2: 50–54. (in Russ)].
3. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 368. [Ershov F.I., Romantsov M.G. Medicinal products used in viral diseases: Guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media 2007; 368. (in Russ)].
4. Ершов Ф.И., Новохватский А.С. Интерферон и его индукторы. М: Медицина 1996; 240 [Ershov F.I., Novokhvatskiy A.S. Interferon and its inducers. Moscow: Meditsina 1996; 240].
5. Vial T., Choquet-Kastylevsky G., Liautard C., Descotes J. Endocrine and neurological adverse effects of the therapeutic interferons. Toxicology 2000; 142: 161–172.
6. Tran T.D., Pryde D.C., Jones P., Adam F.M., Benson N., Bish G. et al. Design and optimisation of orally active TLR7 agonists for the treatment of hepatitis C virus infection. Bioorg Med Chem Lett 2011; 21: 2389–2393. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.02.092

7. Соколова Т.М., Урываев Л.В., Тазулахова Э.Б., Ершов Ф.И., Мальшенкова И.К., Дидковский И.К., Дидковский Н.А. Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона. *Вопр вирусол* 2005; 2: 32–36. [Sokolova T.M., Uryvaev L.V., Tazulahova E.B., Ershov F.I., Mal'shenkova I.K., Didkovskij I.K., Didkovskij N.A. Individual changes in the expression of the interferon genes in human blood cells under the influence of Amixin and Cycloferon. *Problems of virology* 2005; 2: 32–36. (in Russ)]
8. Zohari S., Munir M., Metreveli G., Belak S., Berg M. Differences in the ability to suppress interferon beta production between allele A and allele B NS1 proteins from H10 influenza A viruses. *Virology J* 2010; 7 (1): 376.
9. Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрической практике. Методическое пособие. СПб 2000; 100. [Romantsov M.G. The use of Cycloferon in pediatric practice. Guidance manual. St. Petersburg 2000; 100. (in Russ)]
10. Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е. Циклоферон в клинической практике. СПб 2000; 17–19. [Kovalenko A.L., Alekseeva L. E. Cycloferon in clinical practice. St. Petersburg 2000; 17–19. (in Russ)]
11. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей. *Фундаментальные исследования* 2012; 2: 208–214. [Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Smagina A.N., Shuldyakov A.A. The effectiveness of Cycloferon and evaluation of its safety in respiratory viral infections in children. *Fundamental research (Fundamental'nye issledovaniya)* 2012; 2: 208–214. (in Russ)]
12. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия. Руководство для врачей. СПб 1998; 109. [Ershov F.I., Kovalenko A.L., Romantsov M.G., Golubev S.Yu. Cycloferon. Clinical pharmacology and therapy. Guide for physicians. St. Petersburg 1998; 109. (in Russ)]
13. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Циклоферон в лечении и экстренной профилактике респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Рецепт* 2011; 6: 59–65. [Romantsov M.G., Sologub T.V., Petrov A.Yu., Kovalenko A.L. Cycloferon in the treatment and emergency prevention of respiratory viral infections and influenza. *Recept* 2011; 6: 59–65. (in Russ)]
14. Дидковский Н.А., Наровлянский А.Н., Коваленко А.Л. Циклоферон в клинической практике. СПб 2000; 20. [Didkovskij N.A., Narovlyanskij A.N., Kovalenko A.L. Cycloferon in clinical practice. St. Petersburg 2000; 20. (in Russ)]
15. Мангушев А.Р., Рафаилов В.В. Эффективность Дерината в лечении хронического аденоидита у детей. *Вестн оториноларингол* 2008; 6: 33–34. [The efficacy of Derinat in the treatment of chronic adenoiditis in children. A.R. Mangushev, V.V. Rafailov. *Vestnik Oto-Rino-Laringol (Annals of ENT)* 2008; 6: 33–34. (in Russ)]
16. Кусельман А.И. Клиническая эффективность препарата Деринат в педиатрической практике. *Terra Medica nova* 2006; 3: 21–25. [Kuselman A.I. Clinical efficacy of Derinat in pediatric practice. *Terra Medica nova* 2006; 3: 21–25. (in Russ)]

Поступила 20.03.18

Received on 2018.03.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Миокардит с исходом в дилатационную кардиомиопатию, осложненную рефрактерной сердечной недостаточностью и потребовавшую трансплантации сердца

Л.А. Балыкова¹, И.В. Леонтьева², Н.Н. Урзыева³, Н.В. Щекина⁴, Ю.А. Петрушкина⁴,
Н.В. Ивянская⁴, В.М. Соловьев²

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России», Москва, Россия;

⁴ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия

Myocarditis with outcome in dilated cardiomyopathy complicated by refractory heart failure and requiring heart transplantation

L.A. Balykova¹, I.V. Leontyeva², N.N. Urzyaeva³, N.V. Schekina⁴, Yu.A. Petrushkina⁴,
N.V. Ivyanskaya⁴, V.M. Soloviev²

¹Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴Children's Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia

Приведено описание клинического случая подострого миокардита у ребенка с исходом в дилатационную кардиомиопатию, осложненную застойной сердечной недостаточностью. Обсуждаются трудности диагностики заболевания, манифестировавшего нарушением сердечного ритма. Основными признаками, свидетельствовавшими в пользу постмиокардитической кардиомиопатии, были: снижение вольтажа зубцов и частые желудочковые экстрасистолы с пробежками желудочковой тахикардии в дебюте заболевания, дилатация левого желудочка, значительное снижение фракции выброса, повышение активности натрийуретического пептида, данные перфузионной скintiграфии и магнитно-резонансной томографии. Медикаментозная терапия и имплантация кардиовертера-дефибриллятора оказались неэффективны. Ребенок неоднократно переносил синкопальные состояния с остановкой кровообращения, требовавшие проведения реанимационных мероприятий. В связи с неэффективностью медикаментозной терапии ведущими федеральными центрами было дано заключение о целесообразности трансплантации сердца за пределами РФ.

Ключевые слова: дети, миокардит, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Балыкова Л.А., Леонтьева И.В., Урзыева Н.Н., Щекина Н.В., Петрушкина Ю.А., Ивянская Н.В., Соловьев В.М. Миокардит с исходом в дилатационную кардиомиопатию, осложненную рефрактерной сердечной недостаточностью и потребовавшую трансплантации сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 105–111. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-105-111

The article describes the clinical case of subacute myocarditis in a child with an outcome in dilated cardiomyopathy, complicated with congestive heart failure. Difficulties in diagnosing the disease that manifested with cardiac arrhythmia are discussed. The main signs suggesting postmyocardial cardiomyopathy included a reduced deflection voltage and frequent ventricular extrasystoles with episodes of the ventricular tachycardia in the onset of the disease, left ventricular dilatation, a significant decrease in ejection fraction, increased activity of natriuretic peptide, findings of perfusion scintiography and magnetic resonance imaging. Medical therapy and implantation of a cardioverter defibrillator were ineffective. The child repeatedly suffered from syncopal conditions with circulatory arrest, which required resuscitation. Due to the ineffectiveness of drug therapy conducted in the leading federal centres, considering cardiac transplantation abroad was recommended.

Key words: children, myocarditis, dilated cardiomyopathy, heart failure.

For citation: Balykova L.A., Leontyeva I.V., Urzyaeva N.N., Schekina N.V., Petrushkina Yu.A., Ivyanskaya N.V., Soloviev V.M.. Myocarditis with outcome in dilated cardiomyopathy complicated by refractory heart failure and requiring heart transplantation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(3): 105–111 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-105-111

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Балыкова Лариса Александровна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой педиатрии, дир. Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» ORCID: 0000-0002-2290-0013
430005 Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Соловьев Владислав Михайлович — врач-детский кардиолог НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Урзыева Надежда Николаевна — студентка V курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Щекина Наталья Владимировна — зав. отделением кардиологии Мордовской детской республиканской клинической больницы

Петрушкина Юлия Александровна — врач отделения кардиологии Мордовской детской республиканской клинической больницы

Ивянская Наталья Васильевна — зам. гл. врача Мордовской детской республиканской клинической больницы
430032 Саранск, ул. Р. Люксембург, д. 15

Патология сердечно-сосудистой системы в детском возрасте продолжает оставаться одной из актуальных проблем педиатрии. Непосредственной причиной смерти детей старше года нередко является застойная сердечная недостаточность, представляющая собой печальный исход болезней не только сердечно-сосудистой, но и других органов и систем [1–3]. В этиологии сердечной недостаточности у детей преобладают миокардиты и кардиомиопатии, ее частота при кардиомиопатиях колеблется от 0,65 до 4,0 на 100 000 детей с пятилетней выживаемостью, по данным Педиатрического кардиомиопатического регистра США, не более 50% во всех возрастных группах [4, 5].

Наиболее часто у детей встречается дилатационная кардиомиопатия, составляя 0,57 на 100 000 в год, с преобладанием у лиц мужского пола (62–88%). Дилатационная кардиомиопатия является тяжелым заболеванием с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Время дебюта болезни и тяжесть сердечной недостаточности оказывают влияние на прогноз. Установлено, что выраженная сердечная недостаточность уже в дебюте заболевания ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Средняя продолжительность жизни больных с дилатационной кардиомиопатией после постановки диагноза составляет 3,5–5 лет, а пятилетняя выживаемость после трансплантации сердца – 70–80%. В ряде случаев возможно субклиническое течение болезни с минимальными жалобами, что обуславливает позднее, как правило, случайное ее выявление при профилактических осмотрах или при обращении к врачу по другому поводу. У ряда пациентов заболевание дебютирует с нарушением сердечного ритма, тахикардией, что требует проведения дифференциально-диагностического поиска для уточнения причины заболевания [6, 7].

Уровень натрийуретического пептида служит важным биохимическим маркером дилатационной кардиомиопатии. Выявление пороговых значений мозгового натрийуретического пептида более 200 пг/мл свидетельствует о манифестации сердечной недостаточности, увеличение значений более 1000 пг/мл ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Напротив, снижение показателя свидетельствует об адекватности терапии [8].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, основу коррекции сердечной недостаточности составляет фармакотерапия, при неэффективности которой могут использоваться хирургические методы (кардиоресинхронизирующая терапия, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, баллонная контрапульсация, экстракорпоральная мембранная оксигенация) как мост к трансплантации, с последующей возможностью пересадки сердца [1–3, 9, 10]. Представляем описание клинического случая подострого миокардита с исходом в дилатационную кардиомиопатию, осложненную рефрактерной

сердечной недостаточностью, потребовавшую трансплантации сердца.

Мальчик А., 8 лет, масса 25 кг, рост 128 см. Со слов матери, беспокоит одышка в покое и при незначительной физической нагрузке, быстрая утомляемость, эмоциональная лабильность, плохой аппетит, периодическая головная боль, головокружение, боли в животе и левой половине грудной клетки, сердцебиение, периодически – кашель.

Из анамнеза: первые изменения в сердце в виде экстрасистолии выявлены педиатром 30.09.2014 г. в возрасте 4 лет 10 мес после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). До этого ребенок педиатром осматривался регулярно, стандартная электрокардиография (ЭКГ) проводилась в возрасте 1 года – без патологии. В октябре 2014 г. консультирован кардиологом. Поставлен диагноз «Нарушение ритма сердца типа желудочковой экстрасистолии. Из группы риска по миокардиту с поражением проводящей системы сердца». Назначено дополнительное обследование: общий анализ крови, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование; до получения результатов обследования рекомендованы нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак натрия) с ингибиторами протонной помпы (Омепразол) и препараты калия (панангин).

В общем анализе крови выявлен лимфоцитоз. На ЭКГ – низкий вольтаж *QRS*, частая желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии, на ЭхоКГ – увеличение конечного диастолического размера левого желудочка (38 мм, норма 34 мм) с незначительным снижением его сократительной способности (фракция выброса по Teicholz – 54–56%). Холтеровское мониторирование не проведено. На повторную консультацию к кардиологу с результатами обследования мать с ребенком не явилась. Диклофенак натрия, омепразол и панангин ребенок принимал в течение 10–14 дней. Со слов матери, мальчик чувствовал себя хорошо, не жаловался, хотя быстро уставал при ходьбе и игре, часто покашливал.

В январе 2015 г. вновь осмотрен педиатром по поводу ОРВИ? (без явных катаральных явлений), выявлены частые экстрасистолы. Проведено дополнительное обследование. По данным ЭхоКГ отмечено прогрессирование сердечных изменений (увеличение конечного диастолического размера левого желудочка до 40 мм при норме 29 мм, снижение фракции выброса по Teicholz до 52%), по данным холтеровского мониторирования зарегистрировано 35583 полиморфных желудочковых эктопических комплекса с длительными эпизодами три- и бигеминии, а также парные (1947 за сутки), групповые (79 за сутки) экстрасистолы и пробежки неустойчивой (по 4–7 *QRS*) желудочковой тахикардии (9 за сутки). Ребенок направлен к кардиологу поликлиники на осмотр, к которому мать с ребенком не явилась.

В марте осмотрен кардиологом консультативной поликлиники и в апреле 2015 г. впервые госпитализирован в профильное отделение Мордовской детской республиканской клинической больницы с диагнозом «Миокардит с поражением проводящей системы сердца. Нарушение ритма типа полиморфной желудочковой экстрасистолии с эпизодами бигеминии и желудочковой тахикардии. Осложнение: хроническая сердечная недостаточность IIА-І ст.». Объективно выявлена одышка до 26 в покое и 28–30 после нагрузки, небольшое увеличение печени +1,5 см, пастозность голеней. В ходе обследования в биохимических анализах крови обнаружено повышение натрийуретического пептида до 843 пг/мл (норма 0–125 пг/мл), лактатдегидрогеназы до 430 Е/л (норма до 295 Е/л). На ЭКГ регистрировалась склонность к брадикардии (частота сердечных сокращений 75–90 в минуту), низкий вольтаж *QRS*, частые одиночные и парные желудочковые экстрасистолы, нарушение процессов реполяризации (отрицательные зубцы *T* в V_4 – V_6 , блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса). ЭхоКГ: конечный диастолический размер левого желудочка – 46 мм, конечный систолический размер левого желудочка – 38 мм; увеличилась фракция выброса по Teicholz – 46%.

На фоне проведенной комплексной терапии с использованием противовоспалительных средств (преднизолон), внутривенного иммуноглобулина, препаратов для коррекции сердечной недостаточности (дигоксин, верошпирон, фуросемид, эналаприл), комбинированной антиаритмической терапии (аллапинин, амиодарон) отмечалась положительная динамика. На стандартной ЭКГ выявлялись только единичные желудочковые экстрасистолы, улучшились процессы реполяризации. По данным холтеровского мониторирования увеличилась средняя дневная (с 86 до 96 в минуту) и ночная (с 62 до 70 в минуту) частота сердечных сокращений, уменьшилась продолжительность *QT*max (с 527 до 514 мс), а также снизилось число одиночных полиморфных (до 1675 за сутки), парных (до 190) и групповых (до 6) экстрасистол, пробежки тахикардии не выявлялись. По данным ЭхоКГ уменьшились размеры левого желудочка (конечный диастолический размер до 42 мм, конечный систолический размер до 32 мм) и увеличилась фракция выброса (до 48–52% по Teicholz). Направлен в Научный центр здоровья детей (НЦЗД) для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

В октябре 2015 г. проведено комплексное обследование в условиях кардиологического отделения ФГАУ НЦЗД Минздрава РФ. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с технецием-99mTc выявила умеренное расширение полости левого желудочка и снижение фракции выброса по Teicholz до 45%, гипокинезию апикальных отделов, небольшие, но затрагивающие все слои миокарда дефекты перфузии

в апикальных отделах. Заключение: косвенные признаки воспалительных изменений миокарда. Проведена магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием. Выявлены множественные участки гиперинтенсивного сигнала в стенках левого (до 70–90% толщины стенки) и правого желудочков без замедления перфузии миокарда, что соответствует постмиокардитическим фиброзным изменениям и исключает аномалию строения и патологические изменения сосудов грудной полости.

Диагноз был пересмотрен в пользу аритмогенной дисфункции миокарда, терапия хронической сердечной недостаточности значительно редуцирована. 21.10.15 г., на фоне смены антиаритмической терапии, во время прогулки при активной игре отмечалось синкопальное состояние длительностью до 7 мин с генерализованным цианозом, судорогами и непроизвольным актом мочеиспускания. Отмечалась глухость сердечных тонов, брадикардия до 25–30 ударов в минуту. После проведения базовой сердечно-легочной реанимации и ингаляции кислорода состояние улучшилось. Позже в отделении реанимации и интенсивной терапии развилась желудочковая тахикардия с частотой сердечных сокращений 202 ударов в минуту с переходом в фибрилляцию желудочков. После купирования и стабилизации состояния мальчик переведен в отделение кардиологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева с диагнозом: «Нарушение ритма сердца: желудочковая аритмия IVb-V градации по Lown. Аритмогенная дисфункция миокарда. Фибрилляция желудочков 21.10.2015 г. Угрожаем по синдрому внезапной смерти. Хроническая сердечная недостаточность IIА стадии».

В Институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева проведено повторное обследование. На ЭКГ диагностирована умеренно выраженная синусовая брадиаритмия, низкий вольтаж *QRS* в стандартных отведениях, выраженное нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков, неполная блокада правой и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, замедление атриовентрикулярного проведения. По данным ЭхоКГ выявлены дилатация полости левого желудочка, с локальным повышением его трабекулярности на уровне нижних и латеральных сегментов с соотношением зон компакт/некомпакт 1:2, неоднородность миокарда, усиление эхосигнала от эндокарда на уровне латеральных и нижних сегментов левого желудочка, увеличение объема правого предсердия, умеренное снижение систолической функции левого желудочка, незначительное – правого, диастолическая дисфункция обоих желудочков по 1-му типу. Глобальный индекс продольной деформации левого желудочка снижен до – 4.

По данным холтеровского мониторирования: в дневное время умеренная, в ночное время выраженная синусовая брадикардия. В течение суток регистрируются редкие одиночные полиморф-

ные (4 морфологии) желудочковые экстрасистолы с различным интервалом сцепления, периодически вставочные, 8 парных мономорфных и полиморфных желудочковых экстрасистол. В 10:50 на фоне учащения синусового ритма до 147 ударов в минуту зарегистрировано 3 залпа мономорфной желудочковой тахикардии длительностью 3–8 QRS с частотой сердечных сокращений 150–178 в минуту (по дневнику — истерический плач). Во время ночного сна документирован эпизод медленной желудочковой тахикардии из 3 QRS с частотой сердечных сокращений 68–69 в минуту. Всего зарегистрировано 1728 эктопических желудочковых комплексов за сутки (представленность — 1,6%). Максимальная пауза ритма, включая постэкстрасистолические, составляет 1528 мс, за счет синусовой аритмии — 1408 мс. По результатам обследования поставлен диагноз: «Дилатационная кардиомиопатия (постмиокардитическая). Желудочковая тахикардия/экстрасистолия. Аритмогенное синкопальное состояние. Хроническая сердечная недостаточность IIА стадии. Функциональный класс II (NYHA)».

Проведена коррекция терапии: дигоксин отменен, эналаприл заменен на каптоприл, фуросемид на торасемид, дополнительно назначена ацетилсалициловая кислота 50 мг/сут. С противоаритмической целью назначен анаприлин по 20 мг/сут. в сочетании с финлепсином по 300 мг/сут.

После выписки по месту жительства не наблюдались. Состояние ребенка, со слов матери, было стабильным. 14.12.15г. отмечен рецидив синкопе (с предшествующими жалобами на сердцебиение, одышку) с судорогами длительностью до 4 мин. Госпитализирован в Мордовскую детскую республиканскую клиническую больницу. При обследовании выявлено повышение натрийуретического пептида (1170 пг/мл), увеличение конечного диастолического размера до 46 мм (при норме 35,5 мм) и снижение фракции выброса левого желудочка по Teichholz до 42%, частые желудочковые экстрасистолы и пробежки (до 15 в сутки) желудочковой тахикардии по данным холтеровского мониторирования. Проведено дополнительное обследование (электроэнцефалография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга). Исключены цереброваскулярные причины синкопе. После коррекции противоаритмической терапии (анаприлин и финлепсин заменены на соталол), терапии хронической сердечной недостаточности (подключен дигоксин в поддерживающей дозе и карведилол), назначения препаратов для подавления хронического воспаления (азатиоприн) и некоторой стабилизации состояния мать с ребенком самостоятельно покинули стационар. Учитывая

наличие повторных аритмогенных синкопе на фоне органического поражения миокарда и высокий риск внезапной сердечной смерти, ребенок направлен в НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева для решения вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Во время лечения в институте 7.03.16 г. вновь развилось аритмогенное синкопе с остановкой сердца, потребовавшее реанимационных мероприятий. Учитывая отрицательную динамику в виде рецидивов синкопе, прогрессирования степени дилатации левого желудочка (увеличения конечного диастолического размера до 50 мм) и снижения его систолической функции (фракция выброса 30% по Simpson), наличия желудочковой тахикардии по данным холтеровского мониторирования до 1849 желудочковых экстрасистол разных морфологий и 18 пробежек (3–15 QRS) желудочковой тахикардии за сутки, в отделении хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и электрокардиостимуляции имплантирован кардиовертер-дефибриллятор Protecta DR D 364 DRG, дигоксин отменен, карведилол заменен на метопролол. Из-за невозможности исключить течение аутоиммунного воспалительного процесса в миокарде рекомендовано продолжение курса иммуносупрессивной терапии азатиоприном в течение 6 мес. На протяжении этого времени, со слов матери, состояние ребенка было относительно стабильным, к педиатру и кардиологу по месту жительства не обращались.

В декабре 2016 г. после перенесенной ОРВИ отмечено прогрессирование признаков сердечной недостаточности. Мальчик госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии Мордовской детской республиканской клинической больницы с жалобами на чувство нехватки воздуха, резкую слабость, бледность кожных покровов, пресинкопе.



Рис. 1. Дилатация левого желудочка по данным ЭхоКГ.

Fig1. Dilatation of the left ventricle according to the ECHO-KG.

Выявлены высокие показатели натрийуретического пептида (24 523 пг/мл), лейкоцитоз (до $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$), значительная дилатация левого желудочка (конечный диастолический размер 60 мм при норме 36 мм), снижение фракции выброса левого желудочка (до 23% по Teicholz или 10% по Simpson), выраженная гипокинезия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (рис. 1).

По результатам холтеровского мониторирования зарегистрировано одиночных желудочковых экстрасистол 10 681. При ультразвуковом исследовании установлена гепатомегалия, реакция сосудов печени и селезенки. Проведен курс негликозидных кардиотоников (допамин), курс кардиопротекторной поддержки креатинфосфатом (неотон), скорректированы дозы антиаритмических препаратов, аспирин заменен на варфарин. На фоне комплексной терапии хронической сердечной недостаточности (дигоксин, соталол, метопролол, каптоприл, варфарин, верошпирон, торасемид) состояние оставалось относительно стабильным до августа 2017 г.

27.09.2017 г. ребенок госпитализирован в Мордовскую детскую республиканскую клиническую больницу с клиникой отека легких. По данным ЭКГ: брадиаритмия, частота сердечных сокращений 76–84 в минуту, частая желудочковая экстрасистолия, низкоамплитудный и деформированный QRS. По данным ЭхоКГ снижение фракции выброса до 14% по Teicholz (8% по Simpson), по результатам холтеровского мониторирования – частота сердечных сокращений со склонностью к брадикардии, ригидный ритм – циркадный индекс 109% (норма 121–144%), эпизоды полной атриовентрикулярной блокады, одиночная желудочковая экстрасистолия – 7698 в сутки (рис. 2).

Проведена коррекция патогенетической и симптоматической терапии: с кардиотонической целью назначен короткий курс левосимендана, повторный курс неотона. Но состояние мальчика оставалось тяжелым. Динамика фракции выброса по Teicholz и конечного диастолического размера левого желудочка по данным ЭхоКГ и натрийуретического пептида ребенка А.

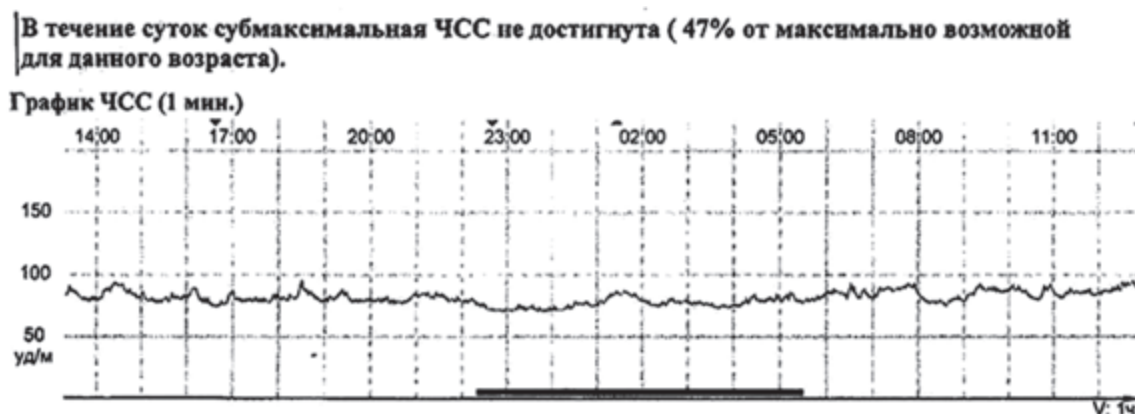


Рис. 2. Ригидный циркадный профиль сердечного ритма по данным холтеровского мониторирования.

Fig. 2. Rigid circadian profile of cardiac rhythm according to Holter monitoring.

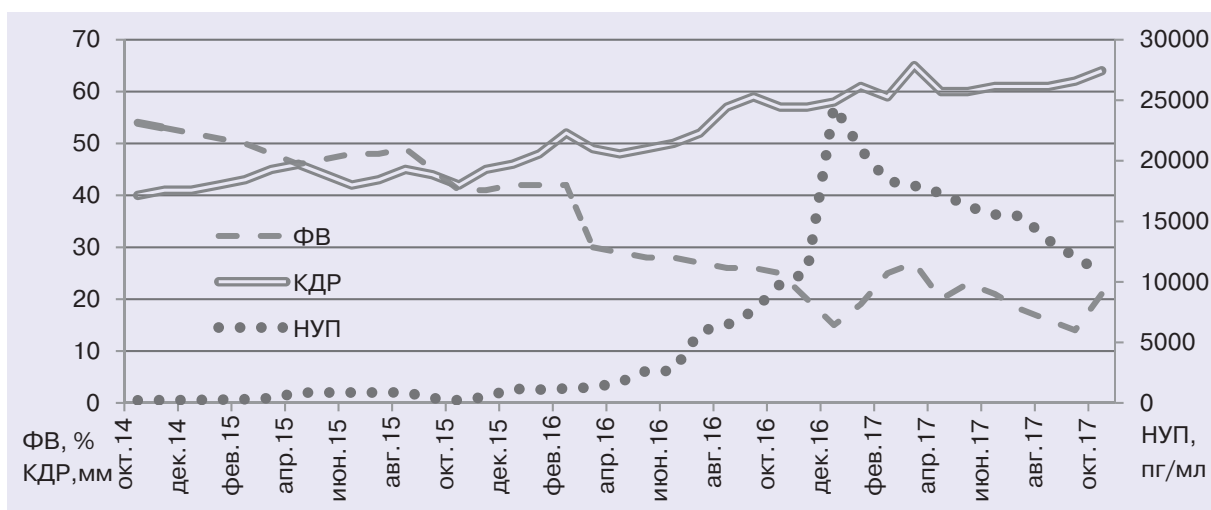


Рис. 3. Динамика фракции выброса (ФВ) по Teicholz и конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка по данным ЭхоКГ (левая шкала) и натрийуретического пептида (НУП) (правая шкала) ребенка А.

Fig. 3. Dynamics of the ejection fraction (EF) by Teichholz and the final diastolic size of the left ventricle according to ECHO-KG (left scale) and natriuretic peptide (NOP) (right scale) of child A.

представлена на рис. 3. Обращали на себя внимание дефицит массы, атрофия мышц конечностей, значительное снижение толерантности к физической нагрузке. Масса 25 кг, рост 128 см, аппетит снижен, эмоционально лабилен. Кожные покровы чистые, бледные, «тени под глазами». В проекции правой дельтовидной мышцы послеоперационный рубец после имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Периферических отеков нет, в легких дыхание проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются, частота дыханий 28 в минуту. Верхушечный толчок слева разлитой, границы сердца расширены вниз и влево, тоны сердца глухие, ритм неправильный за счет экстрасистолии от 4 до 20 в минуту, частота сердечных сокращений 84–88 в минуту. Артериальное давление на руках 82–76/54–52 мм рт.ст. Печень выступает на 2–2,5 см из-под края реберной дуги. Диурез достаточный на фоне приема мочегонных. Ребенок по системе телемедицины консультирован специалистами трех ведущих федеральных центров — НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ФГБОУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова».

С учетом основного диагноза: «Дилатационная кардиомиопатия (постмиокардитическая), желудочковая тахикардия/экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность III стадии, функциональный класс III–IV (NYHA). Синкопальные (аритмогенные) состояния. Состояние после имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Высокий риск внезапной сердечной смерти» были получены рекомендации по направлению пациента на лечение за пределы Российской Федерации для проведения педиатрической трансплантации сердца. Ребенок в течение полугода находился под наблюдением специалистов госпиталя г. Чиннай (Индия), ожидая донорское сердце. В течение этого времени состояние прогрессивно ухудшалось. Нарастали застойные явления в малом и большом кругах кровообращения, рецидивировали синкопальные состояния. Было проведено 2 курса милринона и левосимендана, в течение 3 нед был подключен к аппарату экстракорпоральной мембранной оксигенации. 7 января 2018 г. проведена трансплантация сердца. Послеоперационный период осложнился развитием тромбоэмболических, инфекционных осложнений, нарушениями ритма сердца и синко-

пальным состоянием с тонико-клоническими судорогами, которые потребовали нахождения ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 16 дней. После чего мальчик был переведен в специализированное отделение.

Данный пример демонстрирует нам подострое, неуклонно прогрессирующее течение миокардита, вероятно вирусной этиологии с исходом в дилатационную кардиомиопатию, осложненную рефрактерной сердечной недостаточностью. К сожалению, биопсия сердца и генетическое тестирование для верификации диагноза не были проведены по экономическим показаниям, а затем — по тяжести состояния ребенка. Малосимптомный характер дебюта с появления желудочковых аритмий определил сложности диагностики миокардита, а тяжелое социально-экономическое положение семьи (мать воспитывает ребенка одна и не работает) — невысокий комплайнс на начальных этапах болезни и недостаточный эффект от лечения. Возможно, именно несвоевременное обращение за специализированной кардиологической помощью (отчасти вследствие недооценки участковым педиатром и кардиологом поликлиники тяжести состояния ребенка, отсутствия единого утвержденного алгоритма диагностики и лечения миокардита с поражением проводящей системы сердца) способствовали его трансформации в дилатационную кардиомиопатию с застойной сердечной недостаточностью.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться. Отрицательное заключение ведущих федеральных центров о возможности применения в России пациенту 5 лет хирургических методов лечения хронической сердечной недостаточности (ресинхронизирующей терапии, механического искусственного левого желудочка, экстракорпоральной мембранной оксигенации и т.д.) и отсутствие нормативно-правового обеспечения педиатрической кардиальной трансплантации в России сделали трансплантацию сердца за пределами нашей страны единственным возможным методом лечения [1–3, 9, 10]. Вместе с тем только самоотверженность и профессионализм сотрудников НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева и Мордовской детской республиканской клинической больницы, принимавших участие в лечении мальчика, позволили спасти ему жизнь.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Белозеров Ю. М., Дегтярева Е.А., Балыкова Л.А., Котлукова Н.П., Леонтьева И.В., Садыкова Д.И., Ковалев И.А., Яковлева Л.В., Федорова Н.В. Хроническая сердечная недостаточность у детей. Клинические рекомендации. Профессиональные ассоциации: Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. М 2016; 16.

- [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Belozorov Yu.M., Degtareva E.A., Balykova L.A., Kotlukova N.P., Leont'eva I.V., Sadykova D.I., Kovalev I.A., Jakovleva L.V., Fedorova N.V. Chronic heart failure at children. Clinical recommendations. Professional associations: Union of pediatricians of Russia, Association of children's cardiologists of Russia. Moscow 2016; 16. (in Russ)]

2. Masarone D., Valente F., Rubino M., Vastarella R., Gravino R., Rea A., Russo M.G., Pacileo G., Limongelli G. Pediatric Heart Failure: Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol* 2017; 58 (4): 303–312. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001
3. Rossano J.W., Jang G.Y. Pediatric heart failure: current state and future possibilities. *Korean Circ J* 2015; 45 (1): 1–8. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.1.1
4. Rossano J.W., Kim J.J., Decker J.A., Price J.F., Zafar F., Graves D.E. et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail* 2012; 18: 459–470. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.03.001
5. Everitt M.D., Sleeper L.A., Lu M., Canter C.E., Pahl E., Wilkinson J.D. et al. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1405–1413. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.059
6. Alexander P.M., Daubeney P.E., Nugent A.W., Lee K.J., Turner C., Colan S.D. et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 128: 2039–2046. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002767
7. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D., Sleeper L.A., Orav E.J., Clunie S. et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 1867–1876. DOI: 10.1001/jama.296.15.1867
8. Wong D.T., George K., Wilson J., Manthiot C., McCrindle B.W., Adeli K., Kantor P.F. Effectiveness of serial increases in amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to indicate the need for mechanical circulatory support in children with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 573–578. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.10.015
9. Kantor P.F., Loughheed J., Dancea A., McGillion M., Barbosa N., Chan C. et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2013; 29 (12): 1535–1552. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.008
10. Kirk R., Dipchand A.I., Rosenthal D.N., Addonizio L., Burch M., Chrisant M. et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33 (9): 888–909. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.002

Поступила 20.03.18

Received on 2018.03.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Бартонеллез (болезнь кошачьих царапин) у детей

Л.Н. Мазанкова¹, Ф.С. Харламова², И.М. Османов³, Л.Н. Шпак³, Л.А. Павлова¹,
Э.Р. Самитова³, М.А. Анцупова³, С.Д. Соловьева³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования»
Минздрава РФ, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава
РФ, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Москва, Россия

Bartonellosis (cat-scratch disease) in children

L.N. Mazankova¹, F.S. Kharlamova², I.M. Osmanov³, L.N. Shpak³, L.A. Pavlova¹, E.R. Samitova³,
M.A. Antsupova³, S.D. Solovyova³

¹Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Children's Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyayeva, Moscow, Russia

Бартонеллезы — группа заболеваний человека, вызываемых грамотрицательными, аэробными, факультативно внутриклеточными бактериями, нуждающимися для своего роста в присутствии крови или продуктов расщепления эритроцитов. Заболевания отличаются полиморфизмом клинических проявлений, обусловленным системным поражением внутренних органов. Представленный авторами клинический случай демонстрирует трудности диагностического поиска при бартонеллезе у детей. Цель демонстрации — привлечь внимание к проблеме бартонеллезов не только инфекционистов, но и педиатров. Следует помнить, что любое атипичное проявление болезни является поводом для исключения инфекционной патологии. Учитывая высокую распространенность бартонелл среди домашних и диких животных, общепопуляционный иммунодефицит, увеличение числа ВИЧ-инфицированных пациентов, неблагоприятную экологическую и миграционную ситуацию, проблема бартонеллезов приобретает высокую социальную значимость для населения России.

Ключевые слова: дети, Bartonella, болезнь кошачьих царапин, лимфаденит, эндокардит, дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Харламова Ф.С., Османов И.М., Шпак Л.Н., Павлова Л.А., Самитова Э.Р., Анцупова М.А., Соловьева С.Д. Бартонеллез (болезнь кошачьих царапин) у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(3): 112–117. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-112-117

Bartonellosis are a group of human diseases caused by gram-negative, aerobic, facultative intracellular bacteria, which only grow in the presence of blood or erythrocyte cleavage products. The diseases are characterized with multiple forms of clinical manifestations due to by systemic damage to internal organs. The clinical case presented by the authors demonstrates the difficulties of the bartonellosis diagnosis in children. The purpose of the demonstration is making aware of the problem of bartonellosis not only specialists in infectious diseases, but also pediatricians. It should be kept in mind that any atypical manifestation of the disease is the reason to rule out infectious pathology. In view of high prevalence of Bartonella among both domestic and wild animals, general immunodeficiency of the population, an increase in the number of HIV-infected patients, an unfavourable environmental and migration situation, the problem of Bartonellosis acquires great social importance for the population of Russia.

Key words: children, Bartonella, cat-scratch disease, lymphadenitis, endocarditis, differential diagnosis.

For citation: Mazankova L.N., Kharlamova F.S., Osmanov I.M., Shpak L.N., Pavlova L.A., Samitova E.R., Antsupova M.A., Solovyova S.D. Bartonellosis (cat-scratch disease) in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63(3): 112–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-112-117

Бартонеллезы — группа заболеваний человека, вызываемых грамотрицательными, аэробными, факультативно-внутриклеточными бактериями, нуждающимися для своего роста в присутствии

крови или продуктов расщепления эритроцитов [1, 2]. К бартонеллам, патогенным для человека, относятся «классические» бартонеллы (*B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. Henselae*, *B. elizabethae*, *B. clarridgeia*) и пред-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования
Павлова Людмила Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования

123242 Москва, ул. Баррикадная, д.2

Харламова Флора Семеновна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач ДГКБ им. З.А. Башляевой

Шпак Лариса Николаевна — врач 5-го инфекционного отделения ДГКБ им. З.А. Башляевой

Самитова Эльмира Растямовна — к.м.н., зам.гл. врача по инфекциям ДГКБ им. З.А. Башляевой

Анцупова Маргарита Александровна — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ДГКБ им. З.А. Башляевой

Соловьева Светлана Даниловна — зав. 5-м инфекционным отделением ДГКБ им. З.А. Башляевой

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28

ставители появившихся клинически-значимых бартонелл (*B. grahamii*, *B. vinsonii* subsp. *vinsonii*, *arupensis*, *berkhoffii*, *B. washoensis*, *B. koehlerae*, *B. alsatica*, *B. tamii*) [1]. Филогенетически бартонеллы родственны роду *Brucella*, что объясняет полиморфизм и идентичность их клинических проявлений и оправдывает название «эритроцитарные риккетсиозы» [3].

Факторами риска развития бартонеллеза являются:

- ослабление иммунной системы, в том числе на фоне трансплантации органов, противоопухолевой терапии, ВИЧ-инфекции;
- неблагоприятная экологическая и миграционная ситуация;
- бедность, антисанитария;
- распространенность *Bartonellae* во всем мире.

Морфологически это короткие плеоморфные, оксиданзонегативные, грамотрицательные, неподвижные, немного изогнутые аэробные палочки размером 0,3–0,5 мкм в ширину, 1,0–1,7 мкм в длину, которые широко распространены среди диких и домашних животных в мире, в том числе в России (рис. 1). Зараженность животных разнообразна: грызунов – от 15 до 80%; домашних кошек – от 3 до 30% (бездомных – до 100%), собак домашних – более 5% (бездомных – 20%), енотов – до 50%. Пути передачи инфекции: контактный (контакт, укус, царапина кошки, реж с белки, собаки, козы и др.) и трансмиссивный (блохи, вши).

Терминология заболеваний обусловлена разнообразием бартонелл и путей передачи:

- траншейная (окопная) лихорадка,
- болезнь кошачьих царапин,
- болезнь Карриона (лихорадка Оройя),
- бацилярный ангиоматоз,
- рохалимический бартонеллезный синдром с бактериемией,
- бацилярный пурпурный гепатит,
- бацилярный эндокардит.

Болезнь кошачьих царапин (синоним – лимфогенеритический доброкачественный) характеризуется односторонним лимфаденитом, регионарным к месту входных ворот, и благоприятным исходом. Этиология – *B. henselae*, *B. clarrigeia*. Инкубационный период длится от 3 до 20 дней (чаще 7–14 дней). По клинической симптоматике можно выделить типичные

формы (около 90%), проявляющиеся первичным аффектом и регионарным лимфаденитом, и атипичные формы, которые включают: а) глазные формы; б) поражение ЦНС; в) поражение прочих органов (проявления генерализованной формы – эндокардит, миокардит, хроническая бактериемия, артрит, бацилярный ангиоматоз, гепатит, гломерулонефрит, остеомиелит); г) болезнь кошачьих царапин у ВИЧ-инфицированных. Болезнь может протекать как в острой, так и в хронической форме.

У некоторых больных (у 5%) появляется экзантема (краснухоподобная, папулезная, по типу узловатой эритемы), которая через 1–2 нед исчезает. Морфологическую основу кожных проявлений бартонеллеза составляет аномальная пролиферация разбухших эндотелиальных клеток, часто выступающих в просвет сосудов в микроциркуляторном русле сосудистой системы. В организме чувствительных хозяев бартонеллы растут на поверхности клеток, а также внедряются и заселяют эритроциты и эндотелиальные клетки сосудистой системы и эндокарда. Биологической особенностью бартонелл является их уникальная способность стимулировать пролиферацию клеток эндотелия и рост мелких сосудов в их капиллярной части, что приводит к ангиоматозу [4, 5].

К осложнениям болезни кошачьих царапин относятся тромбоцитопеническая пурпура, первичная атипичная пневмония, абсцесс селезенки, миокардит [6]. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

Диагноз бартонеллеза подтверждается:

- микробиологическим исследованием крови с высеваем на кровяной агар,
- иммунохимическим исследованием биоптата с использованием акридина оранжевого,
- анализом крови методом реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на антитела к *Bartonella henselae* (диагностический титр 1:40).

Дифференциальная диагностика осуществляется с кожно-бубонной формой туляремии, туберкулезом лимфатических узлов, лимфогранулематозом, бактериальными лимфаденитами.

Этиотропная терапия бартонеллезной инфекции проводится антибиотиками группы макролидов, тетрациклином, доксициклином, рифампицином,

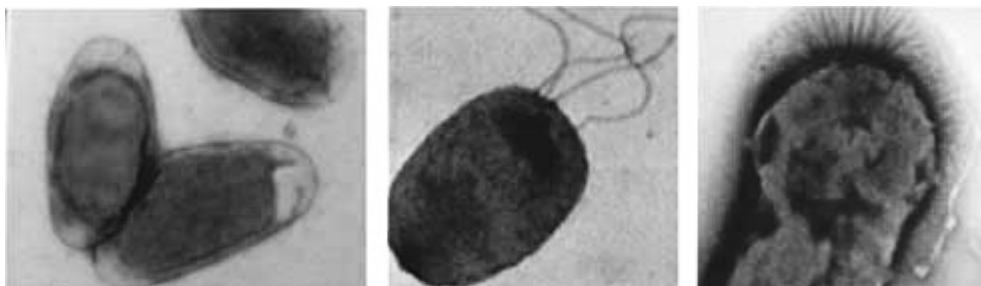


Рис. 1. Электронограмма бартонелл (семейство *Bartonellaceae*, род *Bartonella*).

Fig. 1. Electronogram of *Bartonella* (*Bartonellaceae*, genus *Bartonella*).

фторхинолонами (ципрофлоксацин). Наибольший санирующий эффект достигается при применении доксициклина. Курс лечения составляет 2–4 нед. Профилактические мероприятия включают личную гигиену, исключение контакта с грызунами и представителями семейства кошачьих, изолированное содержание домашних животных, защиту от нападения кровососущих членистоногих на человека и домашних животных.

Представляем случай бартонеллеза у ребенка 11 лет. Ребенок поступил 27.12.2016 г в ДГКБ им. З.А. Башляевой с жалобами на лихорадку, боли в горле, сыпь, увеличение шейных лимфатических узлов, потемнение мочи.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, первых родов в срок, протекавших без патологии. Масса тела при рождении 3570 г, длина – 52 см. Профилактические прививки проведены по возрасту. Специалистами не наблюдался. Детскими инфекциями не болел, ОРЗ болел редко. Занимается спортом. Аллергоанамнез и наследственность не отягощены.

Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными отрицает. Проживает в г. Москве, место проживания последние 6 мес не менял. Летом выезжал на дачу в Подмосковье, где контактировал с уличными и домашними кошками.

Анамнез заболевания: болен с 23.12.16, когда появились жалобы на повышение температуры тела до 39,5°C, рвота до 10 раз в сутки, боль в горле.

24.12.16 – сохраняются жалобы на боль в горле и температуру тела до 39,7°C. Осмотрен педиатром на дому – диагностирована лакунарная ангина, назначен сумамед, супрастин. 25.12.16 появилась геморрагическая сыпь на лице, шее. Повторно осмотрен педиатром – диагноз: скарлатина, продолжена антибактериальная терапия сумамедом. 26.12.16 (4-й день болезни): присоединился кашель, появилось мелкопластинчатое шелушение на стопах, крупнопластинчатое на ладонях, увеличение шейных лимфатических узлов, больше слева. 27.12.16 – сохраняется лихорадка до 38,5°C, вялость, слабость, снижение аппетита, появилась темная моча.

Госпитализирован 27.12.16 с направляющим диагнозом: скарлатина. Абсцедирующий левосторонний лимфаденит. Гематурия неясного генеза?

При госпитализации: состояние средней тяжести. Лихорадка 38,4–38,7°C, вялость, отсутствие аппетита. Кожа субиктеричная; на лице, туловище, конечностях, в паховой области, на ягодицах сыпь обильная, сливная, папулезная с геморрагическим пропитыванием единичных элементов. Мелкопластинчатое шелушение на стопах, крупнопластинчатое на ладонях. Бледный носогубный треугольник, периорбитальные тени. Зев гиперемирован, миндалины увеличены до 2-й степени, обильные наложения белого цвета с двух сторон. Язык сосочковый, «малиновый». Проявления кератоконъюнктивита с обеих сторон.

Отмечается пастозность кожи в области голеностопных суставов, одутловатость лица. Лимфатические узлы: увеличены подчелюстные справа до 1 см, слева подвижный конгломерат лимфатических узлов до 3 см, чувствительный при пальпации, кожа над ним не изменена. В легких дыхание ослабленное в нижнебоковых отделах с двух сторон. Хрипов нет. Кашель редкий, малопродуктивный. Частота дыхания – 25 в минуту. Тоны сердца приглушены, пульс 102 в минуту, ритмичный. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень +5 см, плотной консистенции; селезенка +1 см. Стула не было. Диурез снижен: не мочился в течение 6 ч.

Лабораторные данные. Общий анализ крови от 27.12.16 г.: Нв – 127 г/л, эр. – 4,4·10¹²/л, тр. – 187·10⁹/л, л. – 25,1·10⁹/л, с – 71%, лимф. – 11%, мон. – 18%; СОЭ – 5 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1010, pH 6,0, белок – положительный, лейкоциты – 10–12 в поле зрения. Стрепто-тест – положительный.

Биохимический анализ крови от 27.12.16: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 124 Ед/л (0–41 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 93 Ед/л (0–37 Ед/л), лактатдегидрогеназы – 945 Ед/л (0–480 Ед/л), С-реактивного белка (СРБ) – 93,4 мг/л (0–10 мг/л); общий билирубин – 55 мкмоль/л (0–21 мкмоль/л), прямой билирубин – 46 мкмоль/л (0–4 мкмоль/л), креатинин – 91 мкмоль/л (44–115 мкмоль/л), мочевины – 10,6 ммоль/л (2,9–8,3 ммоль/л), снижение уровня общего белка – 51 г/л (54–87 г/л).

28.12.16. Антистрептолизин О (АСЛ-О) – отрицательно; анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 2100 в 1 мл (до 2000), эр. – 200 в 1 мл (до 1000); полимеразная цепная реакция (ПЦР) на вирусы простого герпеса 1, 2-го типов, Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, грибы рода *Candida* (кровь) – отрицательно; ПЦР (мазок носа и зева) на респираторные вирусы – отрицательно.

Коагулограмма: протромбин – 63,3% (60–130%), фибриноген – 5,2 г/л (1,8–3,5 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 34,9 с (26–36 с), тромбиновое время – 17,9 с (14–21 с).

Учитывая данные анамнеза и клинико-лабораторного обследования: острое начало, лихорадка, интоксикация, проявления ангины, «малиновый язык», экзантема с геморрагическим компонентом, лимфаденопатия, нейтрофильный лейкоцитоз, положительный анализ на стрептотест, был предположен предварительный клинический диагноз: скарлатина, тяжелая форма? Острый кератоконъюнктивит. Гепатит? Дифференциальный диагноз проводить с псевдотуберкулезом, исключить герпесвирусные инфекции.

Лечение: инфузионная терапия глюкозосолевыми растворами в объеме 1,2 л/с. Антибактериальная терапия: цефтриаксон 2 г в сутки внутривенно. Фенкарбол 10 мг·2 раза/день. Кагоцел по 6 мг·3 раза в день.

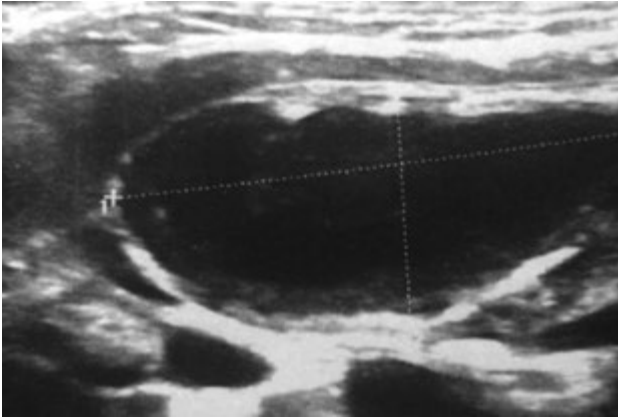


Рис. 2. Ультразвуковое исследование: картина серозного шейного лимфаденита.

Fig. 2. Ultrasonography: picture of serous cervical lymphadenitis.

Ципрофлоксацин по 2 капли 3 раза в день в оба глаза. Полоскание горла раствором фурацилина 3 раза в день.

Несмотря на проводимую терапию, у ребенка сохранялась лихорадка, интоксикация, субиктеричность кожи с нарастанием отеочного синдрома (отеки голеней, стоп, коленных суставов), лимфаденит. Отмечалось ухудшение лабораторных показателей: лейкоцитоз ($29,1 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($162 \cdot 10^9/\text{л}$); СРБ — 123,6 мг/л. (0–10 мг/л), прокальцитонин — 7,4 нг/мл (0,5 нг/мл), мочевины — 13,9 ммоль/л (2,9–8,3 ммоль/л).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: гепатоспленомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы и стенок почечных лоханок, увеличение размеров внутрибрюшных лимфатических узлов, свободная жидкость в брюшной полости. УЗИ подчелюстных лимфоузлов: серозный шейный лимфаденит слева в стадии инфильтрации без признаков абсцедирования (рис. 2). Эхокардиография (ЭхоКГ): поперечные трабекулы в левом желудочке, сеть Хиари в правом предсердии, размеры полостей и систолическая функция левого желудочка в норме, выпота в полости перикарда нет. Рентгенография органов грудной клетки: инфильтративных теней нет, легочный рисунок обогащен с двух сторон, значительно больше справа, правый корень широкий.

К 3-му дню госпитализации у ребенка установлена генерализованная вирусно-бактериальная инфекция (длительная лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, геморрагическая экзантема, кератоконъюнктивит, гепатит, отеочный синдром на фоне гипоальбуминемии, воспалительные изменения в общем анализе крови, нарушение гомеостаза, повышение уровня прокальцитонина) предположен риск развития синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Наличие длительной лихорадки, интоксикации, поражения кожи и слизистых, лимфопролиферативного синдрома, системного характера изменений гомеостаза требовало исключения синдрома Кавасаки.



Рис. 3. ЭхоКГ: картина вальвулита (утолщение створок аортального клапана).

Fig. 3. US picture of valvulitis (thickening of the aortic valve cusps).

Ребенок по тяжести состояния переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где на фоне инфузионной и комбинированной антибактериальной терапии мерексидом 60 мг/кг в сутки и линезолидом 200 мг 3 раза в сутки сохранялось тяжелое состояние, тем не менее с **4-го дня** лечения стал уменьшаться отеочный синдром, по данным УЗИ уменьшилось количество свободной жидкости в брюшной полости, размеры печени и селезенки уменьшились. Однако на 5-е сутки появилось учащение и разжижение стула до 7 раз в день, с примесью зелени при отрицательном обследовании кала на токсины А и В *Cl. difficile*.

На 8-й день госпитализации на фоне сохраняющегося нейтрофильного лейкоцитоза до $22,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и повышенной СОЭ до 30 мм/ч в биохимических показателях сыворотки крови значительно снизился уровень прокальцитонина — 0,19 нг/мл и СРБ — 29,6 мг/л, нормализовались показатели общего белка, альбумина, билирубина и трансаминаз. Реакция пассивной гемагглютинации с иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностикумами в динамике сохранялась отрицательной. Посевы крови на стерильность роста микрофлоры не дали. Диагноз псевдотуберкулеза был снят. Кожа очистилась от сыпи.

На 13-й день госпитализации появился систолический и диастолический шум в сердце, тахикардия до 104 в минуту. Ребенок осмотрен кардиологом проф. И.И. Труниной. Заподозрена инфекционно-токсическая кардиопатия. Рекомендовано повторное проведение ЭхоКГ и исследование крови на АСЛ-О (отрицательный результат). Дополнительно назначен левокарнитин.

ЭхоКГ в динамике (рис. 3). Умеренный стеноз аортального клапана, утолщение створок аортального клапана, аортальная регургитация 1-й степени. Утолщение межжелудочковой перегородки. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Поперечные трабекулы в левом желудочке. Показатели систоличе-

ской функции левого желудочка в пределах нормы. Выпота в полости перикарда не выявлено. Коронарные сосуды интактны.

Консультация кардиолога проф. Н.П. Котлюковой: у ребенка с генерализованной бактериальной инфекцией имеет место инфекционная кардиопатия в виде вальвулита аортального клапана с риском развития бактериального эндокардита. Рекомендовано усилить антибактериальную терапию (ванкомицин, цефуроксим парентерально), продолжить противовирусную терапию (виферон по 500 000 МЕ 2 раза в день). Показан курс габриглобина по 50 мл № 3.

Заключение консилиума: учитывая наличие клинического синдрома комплекса, характеризующегося длительной лихорадкой, интоксикацией, лимфаденопатией с односторонним поражением лимфоузлов, экзантемой, геморрагическим синдромом, гепатоспленомегалией, развитием гепатита, вальвулита аортального клапана, а также данные эпидемиологического анамнеза — контакт ребенка с кошками, нельзя исключить бартонеллез (болезнь кошачьих царапин). Рекомендовано продолжить антибактериальную терапию кларитромицином из расчета 15 мг на 1 кг массы тела курсом до 14 дней. Назначено исследование крови в лаборатории риккетсиозов НИИМиЭ им. Н.Ф. Гамалеи: РНИФ к *Bartonella henselae*.

С 15-го дня госпитализации лихорадка купирована. Лимфоузлы несколько уменьшились в размерах, но сохранялось увеличение подчелюстных лимфоузлов слева до 26 x 15 x 20 мм и печени до +3 см. Биохимические показатели сыворотки крови нормализовались. В общем анализе крови сохранялась эозинофилия до 8–18%, тромбоцитоз 415–500·10⁹/л и повышение СОЭ до 55 мм/ч. **24-й день** госпитализации: получен результат исследования крови: РНИФ к *Bartonella henselae* — 1:640 (диагностический титр больше 1:40).

Клинический диагноз

Основной: бартонеллез (болезнь кошачьих царапин), тяжелая, генерализованная форма.

Осложнения: инфекционно-токсическая кардиопатия. Вальвулит аортального клапана, недостаточность аортального клапана 2-й степени, Недостаточность кровообращения 0 степени.

Сопутствующие заболевания: острый тонзиллит стрептококковой этиологии; малые аномалии развития сердца.

Выписан на 35-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии. Аппетит хороший. Температура тела стойко нормальная. Кожа обычной окраски, чистая, шелушения нет. Катаральные явления отсутствуют. Шейные лимфоузлы слева до 0,5 см в диаметре, безболезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 22 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 84 в минуту, выслушивается

нежный систолический и протодиастолический шум. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Данные лабораторного исследования при выписке: Нв — 115 г/л, эр. — 4,3·10¹²/л, тр. — 275·10⁹/л, л. — 7,9·10⁹/л, п. — 4%, с. — 42%, э. — 4%, лимф. — 38%, мон. — 10%, плазмоциты — 2%; СОЭ — 28 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологии. УЗИ органов брюшной полости — гепатомегалия, реактивные изменения поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря. ЭхоКГ — утолщение правой коронарной створки аортального клапана, аортальная регургитация 1 степени (градиент давления выходного отдела левого желудочка 7,5 мм рт.ст.). ЭКГ — синусовая аритмия, нормальное положение электрической оси сердца, удлинение электрической систолы желудочков.

Рекомендации при выписке:

Наблюдение участкового педиатра, кардиолога, инфекциониста.

Домашний режим 1 мес, домашнее обучение.

Ибупрофен 1 таблетка 3 раза в день — 3 нед.

Доксициклин 100 мг в сутки — 7 дней.

УЗИ органов брюшной полости, шейных лимфатических узлов — через 1 мес.

Контроль общего анализа крови, общего анализа мочи, ЭКГ через 2 недели. Контроль ЭхоКГ — через 1 мес. Анализ крови методом РНИФ на бартонеллез через 2–3 нед.

Медицинский отвод от занятий физкультурой, в спортивных секциях на 6 мес.

Катамнез. Через 1 мес после выписки — размеры лимфоузлов и печени уменьшились до нормы. Выслушивается неинтенсивный систолический шум на верхушке, исчезает в положении стоя после физической нагрузки (физиологический шум, обусловленный поперечными трабекулами в левом желудочке). Анализ крови на маркеры бартонеллеза — отрицательные.

ЭхоКГ от 15.09.2017 г.: удлинение правой коронарной створки аортального клапана без его стенозирования. Аортальная регургитация 1 степени. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Поперечные трабекулы в левом желудочке. Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка в пределах нормы.

Данный клинический случай указывает на трудности диагностического поиска при бартонеллезе у детей. Дифференциальный диагноз у ребенка 11 лет с полиморфной клинической картиной в дебюте заболевания проводился с иерсиниозом (псевдотуберкулезом), скарлатиной, синдромом Кавасаки

Данные за псевдотуберкулез: длительная лихорадка, интоксикация, кератоконъюнктивит, прогрессирующая экзантема, генерализованная лимфадено-

нопатия, гепатоспленомегалия, иктеричность кожи, билирубинемия, нейтрофильный лейкоцитоз, зимняя сезонность, возраст 11 лет. *Данные против псевдотуберкулеза*: отсутствие выраженных болей в животе.

Данные за скарлатину: острое начало, лихорадка, интоксикация, проявления ангины, лимфаденопатия, экзантема, положительный стрептотест, нейтрофильный лейкоцитоз, зимняя сезонность. *Данные против скарлатины*: иктеричность кожи, сливной

характер сыпи, папулезные элементы, шелушение с 4-го дня болезни, гепатолиенальный синдром, отсутствие эффекта от лечения дома азитромицином.

Цель демонстрации — привлечь внимание к этой проблеме не только инфекционистов, но и педиатров, а также врачей общей практики. Следует помнить, что любое атипичное проявление болезни служит поводом для исключения риккетсиозов, в том числе бартонеллеза [7].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Харламова Ф.С., Гусева Н.А., Гусева Л.Н., Егорова Н.Ю., Бойцов В.П. Бартонеллез у детей. Часть 1. Лечащий врач 2015; 11. <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436336/> [Kharlamova F.S., Guseva N.A., Guseva L.N., Egorova N.Yu., Boitsov V.P. Bartonellosis in children (part 1) Lechaschij Vrach 2015; 11. <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436336/> (in Russ)]
2. Харламова Ф.С., Гусева Н.А., Егорова Н.Ю., Рогова Л.А., Легкова Т.П., Фомина В.Л. Бартонеллез у детей. Детские инфекции 2011; 4: 9–14. [Kharlamova F.S., Guseva N.A., Egorova N.Yu., Rogova L.A., Legkova T.P., Fomina V.L. Bartonellosis in children. Detskije Infekcii 2011; 4: 9–14. (in Russ)]
3. Тарасевич И.В., Сайфуллин М.А., Лучиев А.В., Пантюхина А.Н., Мазанкова Л.Н., Дудина К.Р., Макарова В.А., Шпынов С.Н. Завозные риккетсиозы, выявленные в Москве у туристов из эндемических очагов. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; 3: 55–61. <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/31492> [Tarasevich I.V., Sajfullin M.A., Luchshev A.V., Pantyuhina A.N., Mazankova L.N., Dudina K.R., Makarova V.A., Shpynov S.N. Imported rickettsiosis, identified in Moscow among tourists from endemic foci. EHpidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2015; 3: 55–61. <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/31492> (in Russ)]
4. Amer R., Tugal-Tutkun I. Ophthalmic manifestations of bartonella infection. Curr Opin Ophthalmol 2017; 28 (6): 607–612. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000419
5. Ouellette C.P., Joshi S., Texter K., Jaggi P. Multiorgan Involvement Confounding the Diagnosis of Bartonella henselae Infective Endocarditis in Children With Congenital Heart Disease. Pediatr Infect Dis J 2011; 36 (5): 516–520. DOI: 10.1097/INF.00000000000001510
6. Georgievskaya Z., Nowalk A.J., Randhawa P., Picarsic J. Bartonella henselae endocarditis and glomerulonephritis with dominant C3 deposition in a 21-year-old male with a Melody transcatheter pulmonary valve: case report and review of the literature. Pediatr Dev Pathol 2014; 17 (4): 312–320. doi: 10.2350/14-04-1462-CR.1
7. Харламова Ф.С., Гусева Н.А., Гусева Л.Н., Егорова Н.Ю., Бойцов В.П. Бартонеллез у детей. Часть 2. Лечащий врач 2015; 2. <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436361/> [Kharlamova F.S., Guseva N.A., Guseva L.N., Egorova N.Yu., Boitsov V.P. Bartonellosis in children (part 2). Lechaschij Vrach 2015; 2. <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436361/> (in Russ)]

Поступила 11.03.18

Received on 2018.03.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Роль пробиотических продуктов в профилактике алиментарно-зависимой патологии у детей

А.И. Сафронова, Е.А. Пырьева

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

The role of probiotic products in the prevention of nutrition-dependent pathology in children

A.I. Safronova, E.A. Pyryeva

Federal Research Centre for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Обсуждаются вопросы возможной связи между развитием ожирения и состоянием кишечной микробиоты у детей, рассматриваются пути профилактики ожирения коррекцией микрофлоры кишечника с использованием пробиотиков. Приводится информация о новых видах молочных продуктов прикорма, содержащих пробиотические микроорганизмы, и данные их использования у детей первого года жизни. Представлены результаты клинических исследований продуктов, содержащих пробиотики *L. rhamnosus* GG и BB12 у детей.

Ключевые слова: дети, алиментарно-зависимые заболевания, кишечная микробиота, пробиотики.

Для цитирования: Сафронова А.И., Пырьева Е.А. Роль пробиотических продуктов в профилактике алиментарно-зависимой патологии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 118–123. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-118-123

The issues of possible correlation between the development of obesity and the state of the intestinal microbiota in children are discussed, and the ways of preventing obesity by correcting the intestinal microflora using probiotics are studied in the article. Information on new types of complementary dairy products containing probiotic microorganisms as well as the data on their use in children of the first year of life is given. The findings of clinical studies of products containing *L. rhamnosus* GG and BB12 probiotics in children are presented.

Key words: children, nutrition-dependent diseases, intestinal microbiota, probiotics.

For citation: Safronova A.I., Pyryeva E.A. The role of probiotic products in the prevention of nutrition-dependent pathology in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 118–123 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-118-123

В последние годы наблюдается непрерывное увеличение распространенности ожирения среди детского населения. По данным ВОЗ, в 2016 г. ожирением и избыточной массой тела страдали 41 млн детей в возрасте до 5 лет и 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет. Избыточная масса тела и ожирение, ранее считавшиеся характерными для стран с высоким уровнем дохода, теперь становятся все более распространенными в странах с низким и средним уровнем дохода, преимущественно среди городского населения. Особую обеспокоенность вызывает увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения в детском и подростковом возрасте в связи с угрозой инвалидизации пациентов трудоспособного возраста и снижения общей продолжительности жизни за счет частого развития тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемии, атеросклероз и др. [1, 2]. Чрезвычайно важно, что детское ожирение в большин-

стве случаев сохраняется и во взрослом возрасте [3]. Мультицентровое исследование, проведенное в 2012 г. в 5 городах РФ, показало рост распространенности избыточной массы тела и ожирения у обследованных детей (в среднем 19,9 и 5,6% соответственно), что подтверждает серьезность проблемы ожирения у детей для нашей страны [4].

Ожирение относится к мультифакториальным заболеваниям с полигенным типом наследования. На развитие ожирения влияет ряд факторов — как генетических, так и факторов окружающей среды (питание, физическая активность и др.). Генетические факторы не претерпели резких изменений за последние несколько тысяч лет. Однако значительно изменились факторы внешней среды (например, высококалорийное питание, низкая физическая активность). Тем не менее конкретные причины резкого роста ожирения у детей и взрослых на современном этапе неясны. В частности, в последние годы все больший интерес вызывают данные о роли микробиоты в развитии ожирения, а также других неинфекционных заболеваний у детей [5, 6].

Кишечной микробиоте принадлежит существенная роль в реализации одной из важнейших функций детского организма — иммунной, с которой связаны не только протективный эффект от инфекционных заболеваний (кишечных, респираторных и др.),

© Сафронова А.И., Пырьева Е.А., 2018

Адрес для корреспонденции: Сафронова Адиля Ильгизовна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии

Пырьева Екатерина Анатольевна — к.м.н., зав. лабораторией возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии
109240 Москва, Устьинский пр., д. 2/14

но и возможность влиять на процессы сенсибилизации к чужеродным белкам и развитие аллергических реакций, широко распространенных среди детей первого года жизни. Наряду с этим кишечная микробиота участвует в завершении метаболизма ряда нутриентов, в первую очередь углеводов, а также липидов (холестерина, желчных кислот) и ксенобиотиков (их детоксикация). Кишечная микробиота играет важную роль в регуляции кишечной перистальтики, в значительной мере связанной с ее участием в метаболизме углеводов [7]. Сведения о различии в составе кишечной микробиоты у людей с недостаточным и избыточным питанием легли в основу гипотезы о ее роли в регуляции массы тела [8].

Более 90% бактерий нашей микробиоты принадлежит только к трем типам: фирмикуты, бактероиды и актинобактерии. Известно, что в кишечнике людей с ожирением находится меньше бактерий семейства бактероидов и соответственно больше бактерий семейства фирмикутов по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Эти данные позволяют предположить, что кишечная микробиота способна влиять на процессы извлечения, накопления и расхода энергии, по крайней мере, частично [9].

Гипотеза нашла подтверждение в серии экспериментов по пересадке кишечной флоры безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде. В результате у подопытных животных наблюдалось увеличение массы жировой ткани за две недели на 60%, которое сопровождалось развитием инсулинорезистентности, гипертрофией адипоцитов, повышением уровня лептина и глюкозы в крови без каких-либо изменений в питании [10].

Еще в одном исследовании проводилась пересадка безмикробным мышам кишечной флоры от худых и от толстых сородичей. Оказалось, что безмикробные мыши, которым пересадили кишечную флору от толстых мышей, набирают массу гораздо быстрее, чем те, кому пересадили флору от худых особей [11]. Эти данные также свидетельствуют о возможности рассматривать изменения кишечной микробиоты в качестве одного из звеньев в патогенезе ожирения и требуют дальнейшего изучения.

Становление кишечной микробиоты происходит с рождения. Начиная с небольшого разнообразия в раннем возрасте, в дальнейшем количество видов микроорганизмов постепенно увеличивается и достигает уровня микробиоты взрослого к 3–5 годам [12]. Разнообразие и состав микробиоты ребенка подвержены различным воздействиям, таким как способ родоразрешения, вид вскармливания, введение продуктов прикорма. Доказана программирующая роль микробиоты в возникновении заболеваний у детей и взрослых. Показано, что нарушение состава кишечной микробиоты у детей грудного возраста влияет на развитие иммунологических и метаболических расстройств в старшем возрасте. Так, снижение количества пред-

ставителей *Bifidobacterium* и увеличение количества *Staphylococcus aureus* в образцах кала младенцев коррелируют с избыточной массой тела и ожирением у детей в дошкольном возрасте [13]. В недавно проведенном большом исследовании в Дании с участием 330 детей в возрасте от 9 до 36 мес была отмечена положительная корреляция между увеличением индекса массы тела и ростом количества клостридий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты [14].

Связь микробиоты и ожирения подтверждается в длительных эпидемиологических исследованиях, выполненных на больших группах населения в США и Великобритании. Показано, что назначение антибиотиков детям раннего возраста может способствовать увеличению риска развития ожирения у детей в дальнейшем. А наблюдение 436 пар мать–ребенок выявило увеличение риска ожирения у детей в семилетнем возрасте в 84% случаев, если их матери получали антибактериальную терапию во II и III триместрах беременности [15, 16].

В последнее время частота случаев оперативного родоразрешения значительно увеличилась, особенно в странах со средним и высоким уровнем жизни. Эта операция может иметь как текущие, так и отдаленные последствия. Некоторые авторы считают, что дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют больший риск развития аллергических заболеваний, бронхиальной астмы и диабета 1-го типа в дальнейшем [17, 18]. Другие авторы связывают с оперативным родоразрешением риск развития метаболических нарушений и ожирения и рекомендуют информировать об этом женщин, которые планируют рождение ребенка путем кесарева сечения, не имея на это медицинских показаний [19–21].

Одно из исследований, указывающих на более высокий риск развития ожирения в дошкольном возрасте у детей, рожденных путем кесарева сечения, выполнено в Китае. Масштабное наблюдение, осуществленное в США, учитывающее сопутствующие факторы, такие как избыточная масса тела матерей и масса при рождении, показало, что дети, рожденные при помощи кесарева сечения, в 3 года имели в 2 раза более высокий риск ожирения по сравнению с детьми, рожденными вагинально [22]. В качестве одного из возможных механизмов подобного эффекта называют различия в составе кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения и вагинально. Различия в составе микрофлоры новорожденного в зависимости от способа родоразрешения изучались давно. Показано, что дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют более высокое содержание в кале представителей семейства фирмикутов и меньшее количество представителей семейства бактероидов. Одним из факторов является рутинное использование антибиотиков при проведении оперативного родоразрешения, что может нарушить формирование интестинальной микрофлоры новорожденного и в свою очередь повысить риск развития ожирения в дальнейшем [23].

В связи с представленными научными данными, одним из путей профилактики и лечения ожирения может служить воздействие на микрофлору кишечника, в частности путем использования кисломолочных и пробиотических продуктов.

Впервые о роли кисломолочных продуктов заявил Илья Мечников, открывший положительное влияние процессов кисломолочного брожения на желудочно-кишечный тракт и организм человека в целом. Его исследования были продолжены уже во второй половине XX века, когда появились термины про- и пребиотики и были открыты более широкие возможности их воздействия на состояние здоровья человека.

Определение было сформулировано в 2002 г. рабочей группой ФАО/ВОЗ — Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организации здравоохранения. **Пробиотики** — живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина [24]. **Пребиотики** — неперевариваемые вещества, которые при пероральном потреблении обеспечивают благоприятное физиологическое действие на организм хозяина путем селективного стимулирования роста или активности ограниченного числа бактерий-представителей защитной микробиоты кишечника (бифидобактерии, лактобактерии). Пребиотики представляют собой углеводы класса олигосахаридов, среди которых наиболее известны фруктоолигосахариды (олигофруктоза), инулин, галактоолигосахариды.

К пробиотическим микроорганизмам относятся бифидо- и лактобактерии, а также некоторые виды стрептококков. Среди распространенных пробиотических микроорганизмов:

- бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. thermophilus*);
- лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus GG* и др.);
- грамположительные кокки (*Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus diacetylactis*, *Enterococcus faecium*) [25].

Пробиотические штаммы должны соответствовать определенным критериям:

- быть человеческого или животного происхождения в зависимости от их предполагаемого использования;
- выживать в достаточном количестве, проходя через барьеры желудка и двенадцатиперстной кишки (быть кислото- и желчустойчивыми);
- обладать антагонизмом к патогенным бактериям и препятствовать транслокации бактерий через кишечную стенку;
- быть способными активно прилипать к кишечному эпителию (обладать адгезивностью);
- стимулировать иммунную систему [26].

Многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов действия пробиотиков, позволили установить следующие основные точки приложения их действия. Первым и наиболее известным эффектом действия пробиотиков является нормализация состояния кишечной микробиоты, за счет стимуляции роста полезных микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий) и угнетения условно-патогенной флоры. В основе этого эффекта лежат различные механизмы, среди которых следует прежде всего выделить способность пробиотических штаммов конкурировать с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами за связывание с рецепторами энтероцитов. Другим механизмом может служить снижение внутрикишечного pH за счет продукции молочной кислоты бифидо- и лактобактериями, а также образование ими короткоцепочечных жирных кислот. Кроме того, показана способность пробиотиков к выделению ряда специфических антимикробных веществ (бактериоцинов). Наконец, пробиотические микроорганизмы могут конкурировать с условно-патогенными микроорганизмами за нутриенты, необходимые для их роста [27].

Существуют данные, которые говорят о положительном влиянии пробиотических и кисломолочных продуктов на развитие и течение ожирения у детей и взрослых. В систематическом обзоре, включающем 22 исследования, была показана связь между употреблением йогурта и снижением избыточной массы тела, прибавки массы, объема талии и содержания жира [28]. Особое значение имеет дополнительное включение в состав кисломолочных продуктов пробиотических штаммов с доказанной эффективностью.

Среди пробиотических штаммов, используемых в детском питании, наиболее изученными являются *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 и *Lactobacillus rhamnosus GG*. Опубликовано более 300 работ, в том числе 130 клинических исследований, в которых доказано благоприятное действие BB-12 на здоровье взрослых и детей, в том числе на состояние гастроинтестинальной и иммунной функций. Основными механизмами пробиотического действия BB-12 являются ингибирование роста патогенных микроорганизмов, повышение барьерной функции эпителия кишечника и коррекция иммунного ответа.

Подавление роста патогенных микроорганизмов осуществляется с помощью ряда механизмов, включая продукцию ингибиторных веществ (органические кислоты, H₂O₂, бактериоцины), удаление или деградацию токсинов, конкуренцию за места связывания с клеточными рецепторами и эпителием слизистой. Изучение *in vitro* действия 4 различных микроорганизмов, включая BB-12: *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* TYPE A, *Escherichia coli* ATCC 4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Typhimurium, *S. enterica subsp. enterica* serovar

Typhi, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Candida albicans*, показало, что только BB-12 и еще одна линия микроорганизмов ингибировали рост патогенных микроорганизмов. BB-12 проявляют антагонистическую активность против 8 из 12 изученных патогенов [29].

Для организации питания детей раннего возраста разработана серия продуктов, содержащих пробиотический штамм бифидобактерий — *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12. К числу таких продуктов принадлежат instantные адаптированные молочные смеси для искусственного вскармливания детей (пресные и кисло-молочные); различные группы продуктов прикорма, в частности сухие instantные каши, питьевые йогурты. В последние годы отечественный производитель продуктов детского питания АО «ПРОГРЕСС» (Россия) создал и выпускает две группы продуктов, обогащенных *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12: питьевые йогурты (для детей старше 8 мес жизни) и биотворожки (для детей старше 6 мес жизни) под торговой маркой «ФрутоНяня». Питьевой йогурт «ФрутоНяня» содержит в своем составе молоко цельное и молоко сухое обезжиренное, натуральные фруктовые наполнители (вода, пюре фруктовое, загуститель — крахмал кукурузный, сок лимонный концентрированный, ароматизатор натуральный, сок фруктовый или овощной концентрированный), пребиотики — инулин (пищевые волокна), закваску молочнокислых культур (*L. bulgaris* и *S. Thermophilus*), а также пробиотическую культуру *B. animalis subsp. lactis* BB-12. В состав биотворожков «ФрутоНяня» входят нормализованное молоко, закваска молочнокислых культур и пробиотическая культура *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

Lactobacillus rhamnosus GG также имеет длительный опыт использования в мире. В исследованиях у человека, а также в экспериментах на подопытных животных изучали возможность его разнообразного применения. *L. rhamnosus* GG был выделен из организма взрослого человека в 1985 г. и с 1990 г. его активно используют в производстве пищевых продуктов. Штамм обладает большинством характеристик, свойственных пробиотическому штамму, среди них — высокая выживаемость и транзитная колонизация желудочно-кишечного тракта, основой которых является способность к адгезии к интестинальной слизи и эпителиальным клеткам. Получены доказательства многочисленных положительных влияний *L. rhamnosus* GG на здоровье — в частности способность нормализовать состояние кишечной микробиоты у детей, в том числе у получавших антибактериальную терапию [30].

Также продемонстрировано, что введение матери *L. rhamnosus* GG на поздних сроках беременности может оказывать благотворное влияние на раннее формирование микробиоты кишечника младенца, благодаря развитию профиля бифидобактерий, аналогичного профилю у здорового грудного ребенка. Положительное влияние *L. rhamnosus* LGG на микробиоту кишечника продемонстрировано и у недоношенных детей. В группе детей, получавших плацебо, был выявлен более высокий процент бактерий группы *Clostridium histolyticum* по сравнению с группой, получавшей пробиотик *L. rhamnosus* (13,9% против 8,9%, $p=0,5$). [31].

Для оценки влияния пробиотиков на профилактику развития избыточной массы тела и ожирения было проведено двойное слепое рандомизированное проспективное исследование. Большая группа женщин ($n=159$) получала пробиотическую культуру *L. rhamnosus* GG, ATCC 53103 или плацебо в течение 7 мес (1 мес до и 6 мес после родов). Дети наблюдались с рождения до 10 лет, антропометрические измерения выполнялись в возрасте 3, 6, 12 и 24 мес и в 4, 7 и 10 лет у 113 (72%) обследуемых. Установлено, что избыточное увеличение массы было двухэтапным: начальная фаза чрезмерного набора массы во время эмбрионального периода, которая продолжилась до 24–48 мес, и вторая фаза — начиная с 24–48 мес. Введение пробиотиков матерям до и после родов, по-видимому, смягчило начальную фазу избыточной прибавки массы, особенно у детей, у которых избыточная масса тела появилась позднее. Наиболее выраженным этот эффект был у детей в возрасте 4 лет ($p=0,063$). Сделан вывод, что воздействие пробиотиков на микробиоту кишечника в раннем возрасте может изменить картину роста ребенка, сдерживая чрезмерный набор массы в течение первых лет жизни. Наблюдение призывает к проведению дальнейших эпидемиологических и клинических исследований для получения точных данных о ранних моделях роста и о сопутствующих факторах, влияющих на набор массы [32].

Таким образом, использование пробиотических продуктов в детском питании представляет несомненный интерес и имеет широкие перспективы с учетом полученных новых научных данных об их способности оказывать положительное влияние на показатели здоровья детей путем нормализации состояния кишечной микробиоты. Это может служить одним из способов профилактики социально-значимых заболеваний и, в частности, ожирения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- ВОЗ: глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Избыточный вес и ожирение среди детей. Мир медицины. Питер 2001; 3–4: 28. [WHO: global strategy for a delivery, physical activity and health. Overweight and obesity among children. World of medicine. Piter 2001; 3–4: 28. (in Russ)]
- Litwin S.E. Childhood Obesity and Adulthood Cardiovascular Disease: Quantifying the Lifetime Cumulative Burden of Cardiovascular Risk Factors. Journal of the American College of Cardiology (JACC) 2014; 64 (15): 1588–90. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.962

3. Павловская Е.В., Багаева М.Э., Сурков А.Г., Строкова Т.В., Каганов Б.С. Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления. *Вопр детск диетол* 2012; 10 (3): 18–22. [Pavlovskaya E.V., Bagaeva M.E., Surkov A.G., Strokhova T.V., Kaganov B.S. Obesity in children: diagnostic criteria and clinical manifestations. *Vopr detsk dietol* 2012; 10 (3): 18–22. (in Russ)]
4. Тутельян В.А., Батурин А.К., Мартинчик А.Н., Конь И.Я., Углицких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия* 2014; 93 (5): 28–31. [Tutelyan V.A., Baturin A.K., Kon' I.Ya., Martinchik A.N., Uglickikh A.K., Korostel'eva M.M. et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatriya* 2014; 93 (5): 28–31. (in Russ)]
5. Nader P.R., O'Brien M., Houts R., Bradley R., Belsky J., Crosnoe R. et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics* 2006; 118 (3): e594–e601. DOI: 10.1542/peds.2005-2801
6. Di Baise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R., Decker G.A., Rittmann B.E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (4): 460–469. doi: 10.4065/83.4.460
7. Сафронова А.И., Конь И.Я., Георгиева О.В. Обогащение продуктов детского питания пребиотиками: достижения и проблемы. *Вопр соврем педиатр* 2013; 12 (1): 87–92. [Safronova A.I., Kon' I.Ya., Georgieva O.V. Enrichment of products for children food with prebiotics: achievements and challenges. *Vopr sovrem pediater* 2013; 12 (1): 87–92. (in Russ)]
8. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Marsdis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444 (7122): 1027–1031. DOI:10.1038/nature05414
9. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (44): 15718–15723. DOI:10.1073/pnas.0407076101
10. Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (3): 979–984. DOI:10.1073/pnas.0605374104
11. Rodrigues J.M., Murphy K., Stanton C., Ross R.P., Kober O., Juge N. et al. The composition of the gut microbiota throughout life with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050
12. Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (3): 534–538. DOI:10.1093/ajcn/87.3.534
13. Bergström A., Skov T.H., Bahl M.I., Roager H.M., Christensen L.B., Ejlerskov K.T. et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80 (9): 2889–2900. DOI:10.1128/AEM.00342-14
14. Bailey L.C., Forrest C.B., Zhang P., Richards T.M., Livshits A., DeRusso P.A. et al. Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity. *JAMA Pediatrics* 2014; 168 (11): 1063–1069. DOI:10.1001/jamapediatrics.2014.1539
15. Scott F.I., Horton D.B., Mamtani R., Haynes K., Goldberg D.S., Lee D.Y. et al. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterol* 2016; 151 (1): 120–129. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.006
16. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 634–642. DOI:10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
17. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., Shields M.D., Cardwell C.R. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629–633. DOI:10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x
18. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G., Cinek O., Svensson J., Goldacre M.J. et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51: 726–735. DOI:10.1007/s00125-008-0941-z
19. Mesquita D.N., Barbieri M.A., Goldani H.A., Cardoso V.C., Goldani M.Z., Kac G. et al. Caesarean section is associated with increased peripheral and central adiposity in young adulthood: Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8: e66827. DOI:10.1371/journal.pone.0066827
20. Zhou L., He G., Zhang J., Xie R., Walker M., Wen S.W. Risk factors of obesity in preschool children in an urban area in China. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1401–1406. DOI:10.1007/s00431-011-1416-7
21. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Zera C.A., Edwards J.W., Oken E., Weiss S.T., Gillman M.W. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2012; 97 (7): 610–616. DOI:10.1136/archdischild-2011-301141
22. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015; 73 (Suppl 1): 32–40. DOI:10.1093/nutrit/nuv039
23. Yadav S., Bajagai A.V., Dart K.P., Bryden W.L. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Probiotics in animal nutrition – Production, impact and regulation. *FAO Animal Production and Health Paper* 2016; 179: 108.
24. Позожеева А.В., Шевелева С.А., Маркова Ю.М. Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека. *Лечащий врач* 2017; 5: 67–72. [Pogozheva A.V., Sheveleva S.A., Markova Yu.M. Role of probiotics in nutrition of healthy and ill person. *Lechashij vrach* 2017; 5: 67–72. (in Russ)]
25. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444 (7122): 1022–1023. DOI:10.1038/4441022a
26. Сафронова А.И., Конь И.Я., Георгиева О.В. Пробиотические продукты в питании детей. *Практическая медицина* 2016; 7 (99): 74–77. [Safronova A.I., Kon' I.Ya., Georgieva O.V. Probiotic foodstuffs in children's nutrition. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 7 (99): 74–77. (in Russ)]
27. Сафронова А.И., Конь И.Я., Абрамова Т.В. Пробиотические продукты и кисломолочные напитки в питании детей раннего возраста: необходимость персонализации. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62 (1): 109–113. DOI: http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-109-113. [Safronova A.I., Kon' I.Ya., Abramova T.V. Probiotic foods and fermented milk drinks in infant nutrition: A need for personalization. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62 (1): 109–113. DOI: http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-109-113 (in Russ)]
28. Sanz Y., Olivares M., Moya-Pérez Á., Agostoni C. Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. *Pediatric Research* 2015; 77 (1): 236–244. DOI:10.1038/pr.2014.170
29. Eales J., Lenoir-Wijnkoop I., King S., Wood H., Kok F.J., Shamir R. et al. Is consuming yoghurt associated with weight management outcomes? Results from a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40 (5): 731–746. DOI:10.1038/ijo.2015.202
30. Ismail I.H., Oppedisano F., Joseph S.J., Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23 (3): 255–258. DOI:10.1111/j.1399-3038.2011.01239.x
31. Pärtty A., Luoto R., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation

on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 163 (5): 1272–1277. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.05.035

32. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1531–1537. DOI:10.1038/ijo.2010.50

Поступила 28.03.18

Received on 2018.03.28

Источник финансирования:

Научно-исследовательская работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема № 529-2018-0111).

Source of financing:

This work was supported by the program of fundamental research of the Russian Academy of Sciences (№ 529-2018-011).

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article have confirmed the absence of any other possible conflict of interests to be reported.

Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества)

Н.А. Геппе¹, Н.Г. Колосова¹, О.В. Зайцева², И.Н. Захарова³, А.Л. Заплатников³, Ю.Л. Мизерницкий⁴, А.Б. Малахов¹, В.А. Ревякина⁵, Е.Г. Кондюрина⁶, С.А. Царькова⁷, Н.А. Иванова⁸, Е.Г. Фурман⁹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ОСП «НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия;

⁵ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Новосибирск, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁸ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. Place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the Council of experts of the Pediatric respiratory society)

N.A. Geppe¹, N.G. Kolosova¹, O.V. Zaytseva², I.N. Zakharova³, A.L. Zaplatnikov³, Yu.L. Mizernitsky⁴, A.B. Malakhov¹, V.A. Revyakina⁵, E.G. Kondyurina⁶, S.A. Tsarkova⁷, N.A. Ivanova⁸, E.G. Furman⁹

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

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Russian Federation;

⁴Yu.E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

⁶Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, Russia;

⁷Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

⁸S.M. Kirov Military medical Academy, Saint-Petersburg, Russia;

⁹E.A. Wagner State Medical University, Perm, Russia

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., директор клиники детских болезней, зав. кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Колосова Наталья Георгиевна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Малахов Александр Борисович — д.м.н., проф. кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, гл. внештатный детский специалист пульмонолог ДЗ г. Москвы

19991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр.4

Зайцева Ольга Витальевна — д.м.н., проф., рук. Университетской клиники педиатрии, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

107014 Москва, ул. Рубцовско — Дворцовая, д. 1/3

Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н.Сперанского РМАНПО Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии, декан педиатрического факультета РМАНПО

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

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., рук. детского науч-

но-практического пульмонологического центра МЗ РФ, рук. отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ревякина Вера Афанасьевна — д.м.н., проф., зав. отделением аллергологии Клиники «ФИЦ питания и биотехнологии», председатель Союза детских аллергологов РФ

109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Кондюрина Елена Геннадьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии ФПК и переподготовки врачей НГМУ, проректор по постдипломному образованию

630091 Новосибирск, Красный просп., д.52

Царькова Софья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП УГМУ

620028 Екатеринбург, ул. Нагорная, д. 48

Иванова Наталья Александровна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Фурман Евгений Григорьевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Пермского государственного медицинского университета

614066 Пермь, ул. Баумана, д. 22

Несмотря на распространенность бронхиальной астмы в детской популяции сохраняются трудности ранней диагностики заболевания у детей дошкольного возраста в связи с частым возникновением бронхиальной обструкции в этой возрастной группе. В статье рассматриваются основные положения резолюции Совета экспертов педиатрического респираторного общества о стандартизации подхода к диагностике и терапии бронхообструктивных состояний с учетом причины заболевания, возраста ребенка и тяжести состояния, определении места небулайзерной терапии — будесонид суспензии — в базисной терапии бронхиальной астмы и ее обострений.

Ключевые слова: дети, бронхиальная обструкция, небулайзерная терапия, будесонид суспензия, бронхиальная астма, базисная терапия, обострения, острый стенозирующий ларингит

Для цитирования: Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мизерницкий Ю.Л., Малахов А.Б., Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г., Царькова С.А., Иванова Н.А., Фурман Е.Г. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества). Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 125–132. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–125–132

Although bronchial asthma is a widespread disease in pediatric population, physicians still face difficulties in early diagnostics of bronchial asthma in preschool children due to a high frequency of bronchial obstruction in this age group. This article covers key points of the resolution adopted by the Panel of Experts of Pediatric Respiratory Society regarding standardization of the approach to diagnostics and therapy of broncho-obstructive conditions, considering a cause of the disease, child's age and condition severity, as well as a place of nebulized budesonide suspension in maintenance treatment of bronchial asthma and acute exacerbations therapy.

Key words: bronchial obstruction, nebulizer therapy, budesonide suspension, bronchial asthma, maintenance treatment, bronchial asthma exacerbations, croup.

For citation: Geppe N.A., Kolosova N.G., Zaytseva O.V., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Mizernitsky Yu.L., Malakhov A.B., Revyakina V.A., Kondyurina E.G., Tsarkova S.A., Ivanova N.A., Furman E.G. Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. Place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the Council of experts of the Pediatric respiratory society). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(3): 125–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–125–132

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний мира. В настоящее время в мире бронхиальной астмой страдают около 334 млн человек, 14 % из них — дети [1]. В то же время есть несоответствие между распространенностью бронхиальной астмы среди детской популяции в РФ и реальным числом диагностированных больных, что может стать причиной неадекватной и отсроченной антиастматической терапии [2]. Несоответствие данных официальной медицинской статистики с реальной картиной распространенности заболевания обусловлено различными причинами, в частности такими, как недостаточный уровень информированности поликлинических врачей о симптомах бронхиальной астмы у детей раннего возраста, низкий уровень выявляемости больных с легким течением.

Поскольку роль врача педиатра в своевременном выявлении пациентов с высоким риском бронхиальной астмы, правильной постановке диагноза и дальнейшем введении таких пациентов трудно переоценить, необходимо повышать осведомленность врачей-педиатров о небулайзерной терапии заболевания и обеспечить их алгоритмом диагностики и четкими схемами лечения и профилактики обостре-

ний. В связи с вышеизложенным 2 апреля 2018 г. при поддержке компании Астра Зенека был проведен совет экспертов Педиатрического респираторного общества для разработки консенсусного мнения о создании стандартизированного подхода к диагностике и терапии бронхообструктивных состояний с учетом причины заболевания, возраста ребенка и тяжести состояния, определении места небулизированной терапии в стратегии лечения бронхообструктивных заболеваний, а также создании краткого информационно-образовательного материала для врачей педиатров первичного звена.

У большинства детей раннего возраста бронхиальная обструкция возникает на фоне вирусной инфекции, что связано с анатомо-физиологическими особенностями строения респираторного тракта (узость просвета дыхательных путей, склонность к отеку и гиперсекреции при развитии воспаления). В этой возрастной группе бронхиальная обструкция может сопровождать различные заболевания бронхов и не всегда является проявлением бронхиальной астмы. С другой стороны, повторные проявления обструкции могут быть начальными симптомами бронхиальной астмы и требуют своевременного распознавания [2, 3]. В Международном консенсусе по педиатрической

Таблица 1. Индекс предрасположенности к астме (Asthma Predictive Index — API)

Table 1. Asthma Predictive Index — API

Риск развития бронхиальной астмы после 5 лет считается высоким, если у детей 2-3 лет наблюдается >3(4) эпизодов свистящих хрипов за последний год и один большой или два малых критерия	
Большие критерии	Малые критерии
У одного из родителей подтвержденный диагноз астмы	Аллергический ринит
Подтвержденный диагноз атопического дерматита	Чувствительность к пищевым аллергенам
Пищевая аллергия	Эозинофилия в крови (>4%)
Чувствительность к аэроаллергенам	Бронхообструктивный синдром на фоне вирусной инфекции, отличной от риносинтициального вируса

астме [4] подчеркивается существенная роль индекса риска бронхиальной астмы (Asthma Predictive Index) в диагностике этого заболевания у детей раннего возраста (табл.1). Дети с повторными эпизодами бронхиальной обструкции до 3 лет и одним большим или двумя малыми факторами риска имеют высокий индекс предрасположенности к бронхиальной астме. Наличие у пациентов повторных эпизодов бронхиальной обструкции (более 3 в год) может быть основным маркером предположительного диагноза бронхиальной астмы [4].

Диагноз бронхиальной астмы у детей является клиническим и основан в первую очередь на анамнезе и оценке симптомов: экспираторные свистящие хрипы, кашель, затруднение дыхания, одышка [2, 3]:

- повторяющиеся более 3 в год;
- возникающие в ответ или ухудшающиеся после физической нагрузки или других триггеров, таких как воздействие холодного или влажного воздуха, или после эмоций или смеха;
- возникающие вне связи с респираторной инфекцией;
- наблюдающиеся ночью и в ранние утренние часы;
- в анамнезе имеется атопическое заболевание;
- в семейном анамнезе — атопические заболевания и/или астма;
- регресс симптомов или улучшение легочной функции наблюдаются в ответ на противоастматическую терапию.

Врачу первичного звена, постоянно наблюдающему пациента, важно фиксировать каждый эпизод обструкции в амбулаторной документации поскольку именно персистирование на протяжении последнего года является ключевым фактором в дифференциальной диагностике БА у детей дошкольного возраста [2]. На рисунке представлен алгоритм диагностики бронхиальной астмы, который позволит верифицировать диагноз у детей первых 6 лет жизни и назначить своевременное противоастматическое лечение.

Целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля заболевания и профилактика обострений. Воспалительный процесс в бронхах является не только во время обострения, но и сохраняется в фазе ремиссии, в связи с чем необходимым является длительное применение противовоспалительных препаратов для профилактики обострений. Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля бронхиальной астмы, возрастом пациента, характером сопутствующей патологии [2-4]. Ингаляционные глюкокортикостероиды в качестве препаратов для ежедневного контроля персистирующей астмы облегчают симптомы и улучшают легочную функцию. Согласно многочисленным исследованиям, указанные препараты снижают частоту обострений, количество госпитализаций по поводу обострений астмы у детей всех возрастов и улучшают качество жизни [5].

Благодаря противовоспалительной активности ингаляционные глюкокортикостероиды являются наиболее эффективными лекарственными средствами и составляют первую линию терапии для контроля бронхиальной астмы любой степени тяжести в виде монотерапии или в комбинации с бронхолитиками длительного действия, антигонистами лейкотриеновых рецепторов [2, 3]. Согласно исследованиям позднее начало терапии ингаляционными глюкокортикостероидами приводит к более выраженному изменению функции внешнего дыхания и может способствовать ремоделированию стенки бронхов, что влияет на течение заболевания [6]. Важным положением является продолжительность базисной терапии, которая составляет 2-3 мес. при легкой бронхиальной астме, при среднетяжелой и тяжелой — от 4 и более месяцев. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть альтернативой низким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов при базисной терапии легкой бронхиальной астмы [2, 4]. У детей со среднетяжелой и тяжелой астмой возможно комбинирование ингаляционных глюкокортикостероидов с антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

Эффективность ингаляционной терапии зависит как от свойств препарата, так и от ингаляционного устройства. В настоящее время имеются различные системы доставки ингаляционных лекарственных средств: небулайзеры, дозированные аэрозольные и порошковые ингаляторы [7]. Согласно рекомендациям, обозначенным в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», у детей раннего возраста в качестве устройств доставки ингаляционных препаратов рекомендовано использовать дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсером и небулайзеры [2]. Положительными моментами использования небулайзеров является возможность применения у пациентов любого возраста, а также отсутствие необходимости координации действий пациента и соблюдения техники дыхания. Небулайзеры — устройства выбора у детей раннего возраста и у пациентов с тяжелыми нарушениями функции дыхания. Недостатками небулайзеров являются необходимость подключения к источнику энергии (кроме mesh-небулайзеров), достаточно большие размеры, продолжительность ингаляции (5-15 мин.), необходимость ухода за прибором, в том числе при индивидуальном использовании [2, 7].

К основным факторам, определяющим эффективность небулайзерной терапии, относится размер частиц аэрозоля. Для проникновения в нижние дыхательные пути размер аэрозольных частиц составляет 1,0-5,0 мкм [8-10]. Среди факторов, влияющих на эффективность ингаляционной терапии, важное значение имеет приверженность к лечению, обучение пациента и родителей соблюдению техники ингаляции [11]. Показано, что у детей раннего возраста

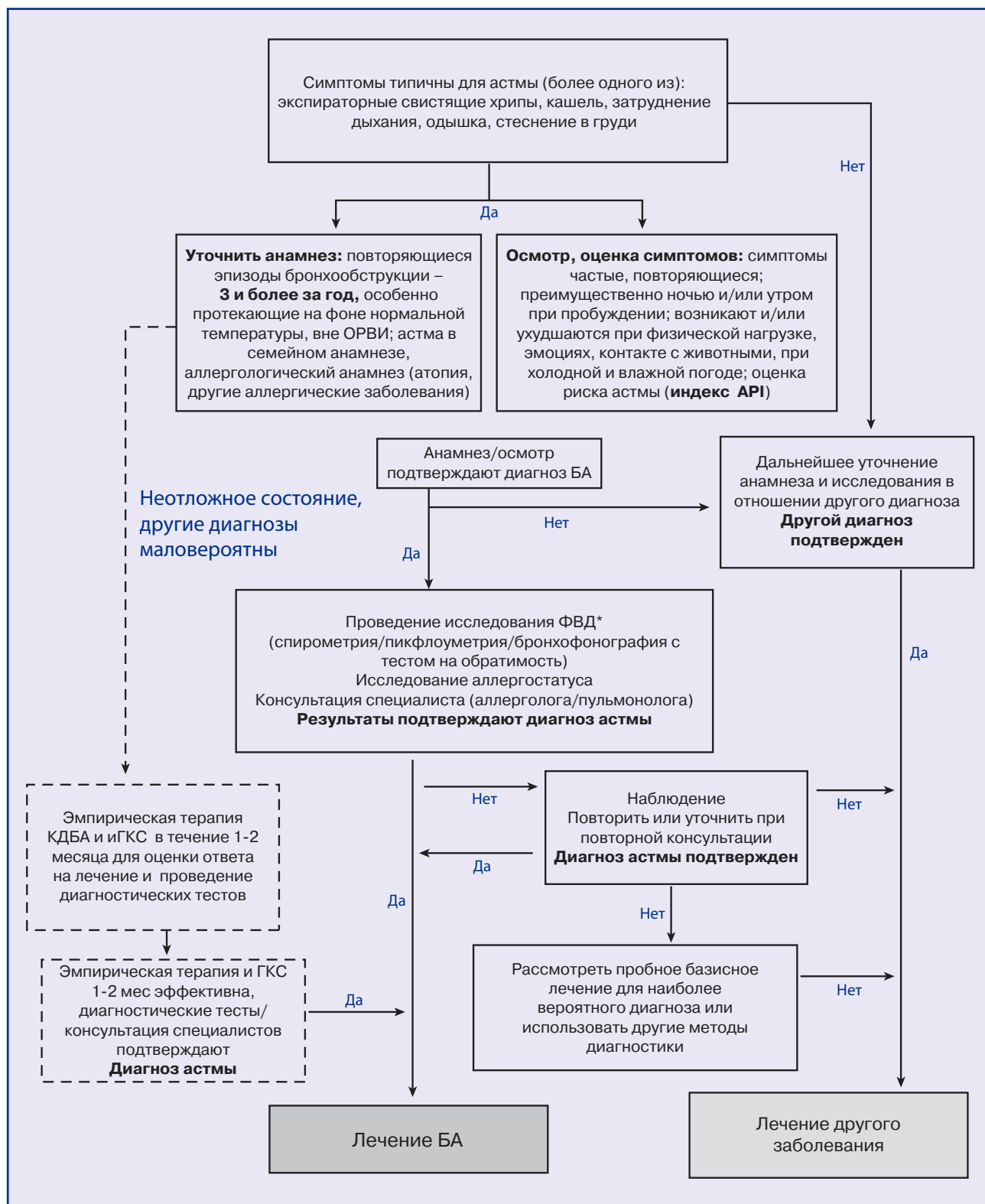


Рисунок Алгоритм диагностики бронхиальной астмы (разработан авторами).

Figure The algorithm of diagnosis of bronchial asthma (developed by the authors).

БА – бронхиальная астма;

КДБА – коротко действующие бета агонисты;

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;

ФВД – функция внешнего дыхания.

*Исследование ФВД затруднительно у детей до 5 лет.

ста доля лекарственного препарата, доставляемого в нижние отделы респираторного тракта, снижается при плаче ребенка, а также при неплотном прилегании маски к лицу [12]. Кроме того, величина депозиции частиц аэрозоля в дыхательных путях зависит от типа дыхания и показателей скорости инспираторного потока, объема вдоха, частоты дыхания, соотношения продолжительности вдоха/выдоха [10, 11]. Необходимо совершенствовать знания врачей-педиатров об ингаляционной терапии для возможности разъяснения пациенту и родителям, а также контроля правильности ингаляции. У детей до 6-летнего возраста врач-педиатру следует отдавать приоритет небулайзерной терапии в связи с невозможностью или трудностями соблюдения техники ингаляций с помощью других устройств, а также в связи с отсутствием выбора ингаляционных глюкокортикостероидов, за исключением небулизированной суспензии будесонида, который можно применять с 6 месяцев. Рекомендуется в процессе ингаляции делать глубокие вдохи, что способствует более высокой депозиции частиц респираторной фракции в нижних отделах дыхательных путей. Использование небулайзеров в качестве ингаляционных устройств также предпочтительно у пациентов при обострении бронхиальной астмы [2, 10].

Для поддерживающей базисной противовоспалительной терапии доза ингаляционных глюкокортикостероидов подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от тяжести заболевания. Небулизированными ингаляционными глюкокортикостероидами, зарегистрированными на территории Российской Федерации, являются будесонид и беклометазон.

Беклометазон — ингаляционный глюкокортикостероид с высокой местной противовоспалительной активностью. Препарат выпускается в форме суспензии для ингаляций по 400 мкг/мл. Беклометазон в виде суспензии для небулайзерной терапии назначается для терапии бронхиальной астмы с 6 лет 2 раза в сутки [2].

Будесонид — ингаляционный глюкокортикостероид, обладающий выраженной противовоспалительной активностью, с возможным однократным назначением в сутки. Исследования дозозависимого эффекта при титровании дозы показывают быстрый клинический эффект и улучшение функциональных показателей на низких дозах препарата. Будесонид в виде микронизированной суспензии (Пульмикорт®) применяют для ингаляции с 6 месяцев с помощью небулайзера с мундштуком или маской 1-2 раз/сут [2].

Анализ исследований по изучению различных режимов дозирования небулизированного будесонида у детей с бронхиальной астмой показал, что его применение в широком диапазоне доз приводило к статистически значимому клиническому улучшению. Самая низкая доза, используемая при бронхиальной обструкции составила 0,25 мг/мл 1 раз/день. Клиническая эффективность будесонида в низкой дозе (0,25 мг 1 раз в сутки) также подтверждена, однако, при данном режиме дозирования показатели эффективности были самыми низкими среди всех изученных в исследованиях режимах [13]. Режим дозирования будесонида 0,5 мг 2 раза в сутки статистически значимо увеличивал долю дней, свободных от симптомов бронхиальной астмы. Частота возникновения нежелательных явлений, а также показатели лабораторных исследований функционального состояния надпочечников были сопоставимы в группах, принимавших будесонид 1 мг/сут, и в группе плацебо [14].

Характер нежелательных явлений, возникающих у детей на фоне приема глюкокортикостероидов, зависит от конкретного препарата, дозы и продолжительности приема [15]. Принято считать, что назначение коротких курсов системных глюкокортикостероидов является безопасным, тем не менее даже кратковременное применение этих препаратов следует рассматривать как потенциальный риск побочных эффектов. На фоне применения системных глюкокортикостероидов отмечаются такие нежелательные явления как изменения настроения и поведения, по-

Таблица 2. Практические рекомендации при терапии обострений бронхиальной астмы у детей первых 5-6 лет жизни

Table 2. Practical recommendations for treatment of acute exacerbation of bronchial asthma in children of 5-6 years old

Тяжесть обострений	Терапия обострения: доза, кратность, длительность	
Легкое	КДБА по потребности, или в комбинации с ипратропия бромидом при необходимости будесонид суспензия 0,5 мг 2 р/день	5-7 дней, далее уменьшение дозы на 50% до разрешения симптомов
Средней тяжести	КДБА или в комбинации с ипратропия бромидом 3 раза в течение первого часа и далее по потребности будесонид суспензия 0,5 мг 2 р/день (первые 2 ингаляции с интервалом 1 час). При положительной динамике — последующие через 6-8 ч.	До разрешения симптомов
Тяжелое	Госпитализация КДБА или в комбинации с ипратропия бромидом 3 раза в течение первого часа и далее по потребности будесонид суспензия 1 мг 2 раза в день. Системные глюкокортикостероиды (дексаметазон, преднизолон)	До разрешения симптомов

давление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, рвота, повышение артериального давления, нарушения сна. В недавно опубликованном обзоре были проанализированы результаты 38 клинических исследований, в ходе которых дети и подростки (от 28 дней до 18 лет) получали короткие курсы глюкокортикостероидов (до 14 дней). У 3200 пациентов, включенных в данный анализ, развилось 850 случаев нежелательных реакций. Чаще всего возникали рвота — 5,4%, изменения поведения — 4,7%, нарушения сна — 4,3%. При проведении измерений, выходящих за рамки рутинного обследования, были выявлены нежелательные явления у значительной части пациентов: у 39% — повышение артериального давления (144 из 369 пациентов), у 28% — увеличение массы тела (21 из 75 пациентов), у 81% (43 из 53 пациентов) — признаки угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы по данным биохимического анализа крови [15]. Таким образом, даже короткие курсы системных глюкокортикостероидов сопровождаются развитием нежелательных явлений. С другой стороны, в Кокрановском систематическом обзоре анализ безопасности применения коротких курсов системных глюкокортикостероидов у детей с острыми заболеваниями дыхательной системы показал, что назначение коротких курсов пероральных глюкокортикостероидов не сопровождается синдромом отмены [16, 17].

Небулайзерные ингаляционные глюкокортикостероиды имеют благоприятный профиль безопасности по сравнению с системными кортикостероидами. Частота возникновения нежелательных явлений связана с низкой биодоступностью небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов за счет непосредственного действия на слизистую бронхов и минимального всасывания, а также времени нахождения в системном кровотоке [2].

Изучение безопасности разных доз небулизированного будесонида, показало, что он не оказывает существенного ингибирующего воздействия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, имеет небольшое влияние на уровень глюкозы в крови и минеральную плотность костной ткани. При применении будесонида суспензии 0,5 мг/сут или 1 мг/сут у детей первого года жизни с персистирующей среднетяжелой бронхиальной астмой или проявлениями

бронхиальной обструкции на протяжении 6 месяцев не выявлено влияния на функцию надпочечников [19]. Большинство долгосрочных и краткосрочных исследований по воздействию небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов на рост продемонстрировали отсутствие такового [18].

Кандидоз слизистых оболочек полости рта относится к одному из возможных местных побочных эффектов небулайзерных ингаляционных глюкокортикостероидов, хотя в последние годы встречается крайне редко. Тем не менее крайне важно после каждого применения препарата соблюдать определенные правила: умывать лицо, полоскать рот или дать ребенку еду или питье. Эту информацию врач должен обязательно донести до родителей.

Доказана эффективность и безопасность применения небулизированного будесонида у пациентов первых шести лет жизни с обострениями легкой, средней и тяжелой степени тяжести [19]. Во многих рандомизированных исследованиях показано, что эффективность высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов, назначаемых с помощью небулайзера или дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером, не уступает системным глюкокортикостероидам, и даже превосходит их по безопасности и скорости наступления улучшения бронхиальной проходимости. Результаты клинических исследований свидетельствуют о более быстром действии глюкокортикостероидов при ингаляционном назначении по сравнению с системными препаратами [20].

Накапливается все больше доказательств, в том числе и у детей, что высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов снижают прогрессирование обострений при ухудшении течения астмы [3]. Согласно исследованию по оценке сравнительной эффективности, комбинация будесонида суспензии в дозе 2 мг и сальбутамола так же эффективна, как и прием преднизона внутрь в отношении влияния на симптомы и показатели сатурации крови у детей в возрасте от 2 до 7 лет с обострениями бронхиальной астмы [22]. В другом исследовании был сделан вывод о том, что небулизированный будесонид в дозе 2 мг каждые 8 часов при тяжелых обострениях астмы у детей по меньшей мере так же эффективен,

Таблица 3. Практические рекомендации по использованию небулизированного будесонида-суспензии при поддерживающей терапии бронхиальной астмы у детей первых 5-6 лет жизни

Table 3. Practical recommendations for nebulized budesonide in the maintenance therapy of bronchial asthma in children of 5-6 years old

Тяжесть бронхиальной астмы	Доза/длительность небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов
Легкая	0,25 мг 1-2 раза в день 2-3 месяца. Если контроль достигнут через 1-2 месяца, то возможно снижение дозы до 0,25 мг 1 раз в сутки
Средне-тяжелая и тяжелая	0,5 мг 1-2 раза в день, при достижении контроля через 1-3 месяцев необходим пересмотр терапии до 0,5 мг 1 раз в сутки. Длительность терапии при среднетяжелой астме 4-6 мес, при тяжелой 6-8 мес и более

Таблица 4. Практические рекомендации по использованию небулизированного будесонида-суспензии при терапии острого стенозирующего ларингита

Table 4. Practical recommendations for nebulized budesonide in croup treatment

Тяжесть	Доза, кратность	Длительность
1-я степень	1 мг однократно, при необходимости повторить ингаляцию в течение суток	1-2 дня. Постепенного снижения дозы не требуется
2-3 степень	2 мг однократно или 1 мг дважды в сутки	2-5 дней. Постепенного снижения дозы не требуется

как системные глюкокортикостероиды. Комбинация небулизированного будесонида с небулизированным салбутамолом оказалась предпочтительнее для купирования тяжелых обострений у детей с астмой, не получавших ранее глюкокортикостероиды системно или ингаляционно [23]. Таким образом, результаты рандомизированных клинических исследований подтверждают необходимость использования высоких доз небулизированного будесонида в стартовой терапии среднетяжелых/тяжелых обострений у пациентов первых шести лет жизни с бронхиальной астмой.

Эффективность небулизированного будесонида показана также у детей с легкими и среднетяжелыми обострениями бронхиальной астмы при применении в течение 5 дней в двойном слепом, рандомизированном, плацебо контролируемом исследовании. Для купирования обострений применялись средние дозы будесонида в дополнение к терапии бронхолитиками.

У пациентов, которые принимали небулизированный будесонид, по сравнению с плацебо реже возникала необходимость в назначении системных глюкокортикостероидов (2 из 33 пациентов в группе будесонида и 7 из 34 пациентов в группе плацебо) [24]. Таким образом, согласно мнению экспертов, небулизированный будесонид является стартовым средством при терапии обострений бронхиальной астмы.

Особую группу составляют пациенты первых шести лет жизни с бронхиальной астмой, которые часто болеют ОРВИ. Известно, что ОРВИ являются основным триггером бронхиальной обструкции и при обострении бронхиальной астмы на фоне ОРВИ используют общие принципы терапии обострений [2]. Ведущими являются короткодействующие β_2 -агонисты Сальбутамол и комбинация Фенотерол + Ипратропия бромид 3 раза в день через небулайзер в возрастной дозе. Также необходимо если ребенок получал базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, с первых дней ОРВИ увеличить дозу препаратов этой группы на 50%. В раннем возрасте используют ингаляции микронизированной суспензии будесонида через небулайзер. Если пациент не получал базисной терапии, то необходимо наряду с короткодействующими β_2 -агонистами назначить ингаляционный глюкокортикостероид — будесонида суспензию в дозе 0,5 мг 2 раза в день

на 5-7 дней или на все время течения ОРВИ. В тяжелых случаях назначаются системные глюкокортикостероиды.

Препараты для поддерживающей терапии необходимо принимать ежедневно и длительно как минимум 2-3 месяца при легкой бронхиальной астме после обострения, так как благодаря противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями болезни. Если на фоне регулярной базисной терапии в течение 3 месяцев сохраняются симптомы астмы или неадекватный контроль, то до принятия решения о пересмотре тяжести и оценки следующих факторов следует [2, 3]:

- убедиться, что симптомы соответствуют бронхиальной астме, а не другим заболеваниями;
- оценить и скорректировать технику ингаляции;
- удостовериться, что препарат применяется регулярно и в предписанных дозах;
- выявить наличие факторов риска (аллергены, поллютанты, табачный дым).

При достижении контроля заболевания необходимо каждые 3 месяца проводить коррекцию терапии [2, 14].

При любой тяжести бронхиальной астмы необходим контроль эффективности терапии через 1 месяц, если терапия неэффективна — пересматривается оценка тяжести бронхиальной астмы, проводится коррекция коморбидных заболеваний и возможно увеличение дозы ингаляционного глюкокортикостероида или комбинация с другими препаратами.

Согласно алгоритму базисной фармакотерапии бронхиальной астмы у детей, применяющих монотерапию ингаляционным глюкокортикостероидом, при решении вопроса о снижении дозы предлагается придерживаться определенных правил. При сохранении контроля заболевания через 1-2 месяца при легкой и через 1-3 месяцев при среднетяжелой/тяжелой астме, возможен пересмотр терапии в сторону снижения дозы на 50%.

Острый обструктивный ларингит

Острый обструктивный ларингит — острое заболевание, которое наиболее часто встречается у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, в основе которого лежит стенозирование верхних дыхательных путей, прежде всего за счет воспалительного отека подскладочного пространства гортани [25]. Тяжесть обструктивного ларингита и тактика ведения определяется степенью стеноза гортани [25, 26].

К настоящему моменту накоплена доказательная база эффективности применения глюкокортикостероидов, как системных, так и ингаляционных, при остром стенозирующем ларингите [26-28]. В Российской Федерации приоритетное место в лечении острого обструктивного ларингита принадлежит ингаляционной терапии глюкокортикостероидами: назначается будесонид суспензия через небулайзер в дозе 2 мг однократно или 1 мг дважды в сутки. При неэффективности ингаляционной терапии или невозможности ее проведения, согласно клиническим рекомендациям, применяют парентеральное введение дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг или преднизолона в дозе 2-5 мг/кг [25].

Одним из базовых принципов ведения детей с острым стенозирующим ларингитом является создание для пациента условий физического и психоэмоционального покоя, что представляется маловероятным при парентеральном введении препарата [25, 27, 28]. Необходимо помнить также, что у детей первых 6 лет жизни клинические проявления острого стенозирующего ларингита могут рецидивировать, что требует повторного введения глюкокортикостероидов. Для того, чтобы уменьшить вероятность возникновения нежелательных явлений, связанных с их приемом, предпочтительно использовать ингаляционные глюкокортикостероиды [30].

При невозможности адекватного проведения ингаляции (чрезмерное беспокойство ребенка младшего возраста) или недостаточной эффективности будесонида рекомендуется дексаметазон 0,6 мг/кг в/м (или в/в). При отсутствии дексаметазона пациенту может быть назначен преднизолон парентерально

в эквивалентной дозировке (1 мг преднизолона соответствует 0,15 мг дексаметазона).

Критерием отмены терапии является полное исчезновение основных симптомов стеноза: лающий кашель, стрidor, одышка в покое. Пациент, которому по клиническим критериям требуется продление терапии будесонидом более 4-5 дней, а также пациент со стенозирующим ларингитом в возрасте старше 6 лет, нуждается в дообследовании (по показаниям, аллергологическом, эндоскопическом, оценке функции внешнего дыхания и др.) и проведении дифференциального диагноза.

Бронхиальная астма до сих пор остается одним из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста. Ведущая роль в выявлении пациентов с БА среди всех детей с бронхообструктивными состояниями, назначении своевременной и адекватной терапии, контроле заболевания и профилактике обострений принадлежит врачам-педиатрам первичного звена. Создание стандартизированного подхода к диагностике и терапии бронхообструктивных состояний с учетом причины заболевания, возраста ребенка и тяжести состояния, а также алгоритма диагностики для врачей первичного звена позволит улучшить раннюю диагностику БА и усовершенствовать подходы к терапии обструктивных заболеваний у детей первых 6 лет жизни. Своевременное назначение ингаляционных глюкокортикостероидов, применение адекватных доз и длительности лечения позволяет не только значительно снизить частоту обострения и госпитализаций, но и улучшить функцию легких и качество жизни детей с бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease Study, 2014. <http://www.globalasthma-report.org/burden/burden.php>
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: 2017; 160. [Local recommendations: "The National Program of Bronchial Asthma in Children". Moscow, 2017; 160. (in Russ)]
3. GINA Report 2018, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
4. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., Custovic A., Gern J., Lemanske R. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67(8): 976-997. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
5. Camargo J. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(10): 1054-1061.
6. Selroos O., Lofroos A. B., Rietinalho A. Riska H. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study. *Respir Med* 2004; 98: 254-262.
7. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине. Пульмонология 2011; 6: 17-41. [Novel inhalation devices for the treatment of respiratory diseases: report of the working group of the European respiratory society and the International society for the use of aerosols in medicine. *Pul'monologiya (Pulmonology)* 2011; 6: 17-41. (in Russ)]
8. Nikander K., Sanders M. The early evolution of nebulizers. *Medica Mundi* 2010; 54: 47-53.
9. Sheth P., Stein S.W., Myrdal P.B. The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers [J]. *Int J Pharm*, 2013, 455 (1-2):57-65. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.07.061
10. Michotte J.B., Jossen E., Roeseler J., Liistro G., Reyhler G. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27(6): 430-440. DOI: 10.1089/jamp.2013.1070
11. Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R., Anderson P., Dhand R., Rau J.L. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127(1): 335-371. DOI: 10.1378/chest.127.1.335
12. Erzinger S., Schuepp K.G., Brooks-Wildhaber J., Devadason S.G., Wildhaber J.H. Facemasks and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med* 2007; 20(Suppl 1): S78-S83. DOI: 10.1089/jam.2007.0572

13. Baker J.W., Mellon M., Wald J., Welch M., Cruz-Rivera M., Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999; 103(2): 414-421.
14. Зайцева О.В. Современные аспекты базисной терапии бронхиальной астмы у детей в возрасте до 6 лет. *Пульмонология* 2014; 5: 94-100. [Zaitseva O. V. Novel aspects of maintenance therapy of bronchial asthma in children under 6 years old. *Pul'monologiya (Pulmonology)* 2014; 5: 94-100. (in Russ)]
15. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of shortcourse oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child* 2016; 101: 365-370. DOI: 10.1136/archdis-child-2015-309522.
16. Fernandes R.M., Oleszczuk M., Woods C.R., Rowe B.H., Cates C.J., Hartling L. The Cochrane Library and safety of systemic corticosteroids for acute respiratory conditions in children: an overview of reviews. *Evid Based Child Health* 2014; 9(3): 733-747. DOI: 10.1002/ebch.1980
17. Richards R.N. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg* 2008; 12(2): 77-81.
18. Agertoft L., Andersen A., Weibull E., Pedersen S. Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. *Arch Dis Child* 1999; 80(3): 241-247.
19. Hvizdos K.M., Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs* 2000; 60(5): 1141-1178.
20. Berger W.E. Budesonide Inhalation Suspension for the Treatment of Asthma in Infants and Children. *Drugs* 2005; 65(14): 1973-1989.
21. Milani G.K., Rosário Filho N.A., Riedi C.A., Figueiredo B.C. Nebulized budesonide to treat acute asthma in children. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(2): 106-112.
22. Matthews E.E., Curtis P.D., McLain B.I. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88(8): 841-843.
23. Volovitz B. Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: A review of the evidence. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 685-695.
24. Sekerel B.E., Sackesen C., Tuncer A., Adalioglu G. The effect of nebulized budesonide treatment in children with mild to moderate exacerbations of asthma. *Acta Paediatr* 2005; 94(10): 1372-1377.
25. Круп у детей (острый обструктивный ларингит) МКБ-10 J 05.0: клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2016; 32. [Croup in children (acute obstructive laryngitis) IDC-10 J 05.0: Clinical recommendations. Moscow, 2016; 32. (in Russ)]
26. Bjornson C.L., Johnson D.W. Croup in children. *CMAJ* 2013; 185: 1317-1323.
27. Cherry J.D. Clinical practice: croup. *N Engl J Med* 2008; 358: 384-391. DOI: 10.1056/NEJMcп072022.
28. Russell K.F., Liang Y., O'Gorman K., Johnson D.W., Klassen T.P. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19(1): CD001955.
29. Toward Optimized Practice. Diagnosis and Management of Croup. Clinical Practice Guideline, 2008; www.topalbertadoctors.org/download/252/croup_guideline.pdf
30. Cetinkaya F., Tufekci B.S., Kutluk G. A comparison of nebulized budesonide, and intramuscular, and oral dexamethasone for treatment of croup. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68:453-456.

По материалам Экспертного Совета, проведенного 2 апреля 2018 г. при поддержке компании Астра Зенека

Конфликт интересов:

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

In accordance with consensus of Advisory Board April 2, 2018, supported by Astra Zeneca

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of any other possible conflict of interest, which should be reported.

27–29 июня 2018 года

РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

Мать и Дитя

XI



**Пленум Правления
Российского общества
акушеров-гинекологов**



**КЗЦ «Миллениум»
г. Ярославль**

Контактная информация

Участие в выставке регионального форума

Князева Анастасия
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)
Моб.: +7 (926) 611-23-94
E-mail: knyazeva@mediexpo.ru

Менеджер по работе с клиентами регионального форума

Гудзь Екатерина
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (118)
Моб.: +7 (926) 612-91-28
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru

Участие в научной программе регионального и московского форумов «Мать и Дитя»

Баранов Игорь Иванович
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Регистрация делегатов

Сизова Мария
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов

Лазарева Елена
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

Участие в выставке московского форума

Ранская Светлана
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
Сайт: www.mediexpo.ru



М+Э МЕДИ Экспо

Подробнее на сайтах:
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru



IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

11 октября 2018 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»
При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,
БУДЕТ ВЫДАН СЕРТИФИКАТ!**

☎ + 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

✉ doc@mrt24.ru
🌐 www.neurology-msk.ru



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23-25 октября 2018 года состоится

XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии. Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 20 июня 2018 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru

2018

Москва, 23-25 октября

SMART ORAL CARE*

ЗДОРОВЫЕ УЛЫБКИ БУДУЩИХ ЧЕМПИОНОВ

Саша Плющенко выбирает
зубные пасты и щетки R.O.C.S.® KIDS*



Зубные пасты R.O.C.S.® kids* 3-7 с комплексом MINERALIN kids®

БЕЗ ФТОРА

- Укрепляют эмаль молочных и первых постоянных зубов

Зубные пасты R.O.C.S.® kids* 4-7 с комплексом AMIFLUOR®

- Укрепляют эмаль молочных и первых постоянных зубов
- Предотвращают воспаление десен

Зубные щетки R.O.C.S.® kids* 3-7

- Экстремая щетина с идеально закругленными кончиками
- Ручка из высокопрочного и безопасного пластика PET



Уникальная форма ручки с фигурками героев R.O.C.S.®, выполненная в виде волшебной палочки, превратит чистку зубов в увлекательную игру

ООО «Диарс Центр» ОГРН 106746306495, юр. адрес: 125080, Россия, Московская область, Ступинский район, Автодорога Ступино-Малино 5-й км, вл. 1, стр. 1
Товар сертифицирован. На правах рекламы. * Для детей. **Подтверждено клиническими исследованиями. • Умная гигиена полости рта.

