

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 64

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2019

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

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ФГНБНУ Научный центр неврологии, г. Москва, Россия

Научный редактор

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

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия
Асманов А.М. к.м.н., г. Москва, Россия
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белюсова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Войнова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Геше Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., 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
Малаявская 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
Памира А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Н. к.м.н., г. Москва, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьникова М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redakciya@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 № 310
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 64

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

1.2019

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 «Russian Association of Pediatric Centers»

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

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

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

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

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers

Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 310

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., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Center of Neurology, 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

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

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

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

Degtyareva A.B., MD, PhD, 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

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

Kuchero 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

Rykov M.V., MD, Cand. Med. Sci., 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

Л.Т. Теблоева (к 90-летию со дня рождения)

Л.С. Балева (к 80-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ

Балева Л.С., Сипягина А.Е.

Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей — актуальная проблема современности

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Леонтьева И.В.

Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков

Калагина Л.С.

Витамин D у детей при аллергических заболеваниях

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б., Невмерзницкая О.В., Чупаева О.Ю., Селиверстова А.А., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Пилюгов Н.Г., Терешенко О.Ю., Попова Л.Л., Андреев М.С.

Особенности гемодинамического статуса у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде

Малышкина А.И., Матвеева Е.А., Филькина О.М., Ермакова И.С.

Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения

Разумовский А.Ю., Дегтярева А.В., Куликова Н.В., Рачков В.Е., Ратников С.А., Филиппова Е.А., Пучкова А.А., Албегова М.Б.

Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией

Кравченко Е.Н., Ларькин В.И., Ларькин И.И.

Перинатальные повреждения центральной нервной системы и факторы, способствующие их формированию

Мамедов И.С., Сухоруков В.С., Золкина И.В., Савина М.И., Николаева Е.А.

Оценка масс-спектрометрических показателей для дифференциальной диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот у детей

Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Закирова З.А., Корнеева Т.Ю., Шевлякова А.А., Лапунова Т.Я., Архипова О.П., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Савченко О.А., Демченко В.И.

Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом

Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Вицелли Е.А.

Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков

Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Ясаков Д.С., Леоненко С.Н., Макарова С.Г.

Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами

ANNIVERSARIES

5 L.T. Tebloeva (to the 90th anniversary)

6 L.S. Baleva (to the 80th anniversary)

FRONT-RANK

7 Baleva L.S., Sipyagina A.E.

Urgent problem of our time: the risk of developing radiation-induced stochastic diseases in the generations of children from irradiated parents

LITERATURE REVIEW

15 Leontyeva I.V.

Treatment of hypertension in children and adolescents

25 Kalagina L.S.

Vitamin D in children with allergy

ORIGINAL ARTICLES

30 Khubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B., Nevmerzhtskaya O.V., Chupaeva O.Yu., Seliverstova A.A., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Pilyugov N.G., Tereshenko O.Yu., Popova L.L., Andreev M.S.

Peculiarities of hemodynamic status of healthy newborns in early neonatal period

39 Malyshkina A.I., Matveeva E.A., Filkina O.M., Ermakova I.S.

The health status of children born after in vitro fertilization in their first 12 months of life

46 Razumovskiy A.Yu., Degtyareva A.V., Kulikova N.V., Rachkov V.E., Ratnikov S.A., Filippova E.A., Puchkova A.A., Albegova M.B.

Remote results of treatment of biliary atresia in children

56 Kravchenko E.N., Lar'kin V.I., Lar'kin I.I.

Perinatal injuries of the fetal nervous system and contributory factors

61 Mamedov I.S., Sukhorukov V.S., Zolkina I.V., Savina M.I., Nikolaeva E.A.

Evaluation of mass spectrometric indicators for the differential diagnosis of inherited disorders of organic acid metabolism in children

68 Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Safonova T.I., Kirshina I.A., Zakirova Z.A., Korneeva T.Yu., Shevlyakova A.A., Lapunova T.Ja., Arkhipova O.P., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A., Savchenko O.A., Demchenko V.I.

Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children

76 Ovsyankina E.S., Panova L.V., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A.

Reasons for late diagnostics of tuberculosis in adolescents

81 Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Jasakov D.S., Leonenko S.N., Makarova S.G.

Rationale for intake of vitamin-mineral complexes by children vegetarians

Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф.,
Каши́нская Т.С.

Распространенность аллергической и неаллергической
бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди
детей дошкольного возраста, проживающих в город-
ских условиях Алтайского края: популяционное одно-
моментное исследование

Рыков М.Ю.

Основные показатели, характеризующие качество ме-
дицинской помощи детям с онкологическими заболева-
ниями в 2013–2017 гг. в Москве и Московской области

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Харченко Г.А., Кимирилова О.Г.

Синдром Лайелла у детей – клинические проявления,
лечение

ОБМЕН ОПЫТОМ

Воинова В.Ю., Николаева Е.А., Щербаклова Н.В.,
Яблонская М.И.

Высокопроизводительное секвенирование ДНК для
идентификации генетически детерминированных за-
болеваний в педиатрической практике

Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В., Туркина Т.И.,
Сухоруков В.С.

Анализ экспрессии генов по технологии *nCounter*
Nanostring в медицинских исследованиях: опыт ис-
пользования у детей с нефротическим синдромом

Сухарева Г.Э.

Сердечно-сосудистые осложнения синдрома Марфана
у детей Крымского региона

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Фуголь Д.С., Шошин К.А., Пампура А.Н.

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками

Колосова Н.Г., Геппе Н.А., Дронов И.А.

Подходы к терапии бактериальных инфекций дыха-
тельных путей с учетом современных данных о микро-
биоме

Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В.

Новые продукты в питании детей раннего возраста и их
роль в формировании пищевого поведения

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора М.Г. Романцова

88 Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F.,
Kashinskaya T.S.

The prevalence of allergic and non-allergic bronchial asth-
ma and the spectrum of sensitization among children of pre-
school age living in urban areas of the Altai Territory: a mo-
mentary population study

94 Rykov M. Yu.

Main indicators characterizing medical care quality for chil-
dren with cancer in 2013–2017 in Moscow and Moscow
Region

CLINICAL CASE

99 Kharchenko G.A., Kimirilova O.G.

Lyell's syndrome in children – clinical features, treatment

EXPERIENCE EXCHANGE

103 Voinova V. Yu., Nikolaeva E.A., Shcherbakova N.V.,
Yablonskaya M.I.

High-performance DNA sequencing to identify genetically
determined diseases in pediatric practice

110 Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V., Turkina T.I.
Sukhorukov V.S.

Analysis of gene expression by *nCounter Nanostring* tech-
nology in medical research: experience with children with
nephrotic syndrome

116 Sukhareva G.E.

Cardiovascular complications of Marfan syndrome in chil-
dren in the Crimea

FOR THE PRACTITIONER

120 Fugol D.S., Shoshin K.A., Pampura A.N.

Food Protein-Induced Proctocolitis

125 Kolosova N.G., Geppe N.A., Dronov I.A.

Approaches to the treatment of bacterial infections of the
respiratory tract based on current data of the microbiome.

130 Pyryeva E.A., Safronova A.I., Gmshinskaya M.V.

New foods in the nutrition of young children and their role
in eating behavior

OBITUARY

136 In memory of the professor M.G. Romantsov

Л.Т. Теблоева (к 90-летию со дня рождения)

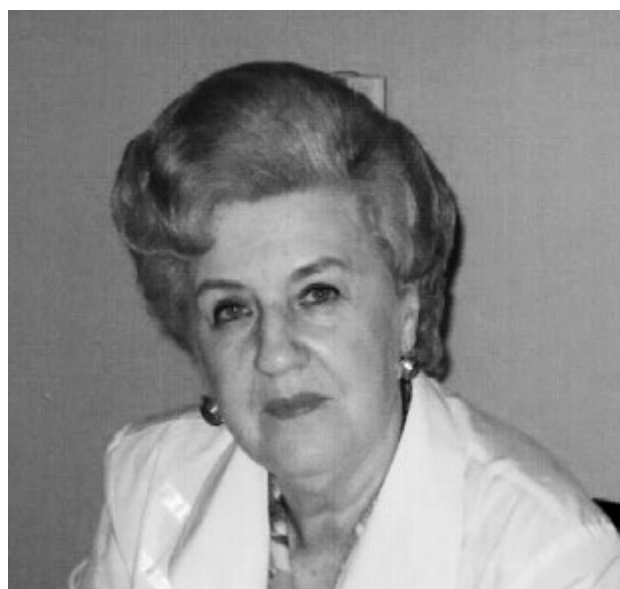
28 декабря 2018 г. исполнилось 90 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации Лидии Тимофеевны Теблоевой, внесшей существенный вклад в решение многих проблем нефрологии детского возраста.

Лидия Тимофеевна прошла славный путь становления, начиная с практикующего педиатра, продолжив последипломное образование в ординатуре и аспирантуре, став ассистентом, доцентом, профессором. Более 20 лет Л.Т. Теблоева заведовала кафедрой детских болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Коллеги знают Лидию Тимофеевну как прекрасного клинициста, глубоко разбирающегося в практических вопросах педиатрии, талантливого исследователя и наставника молодежи. Об этом свидетельствует более двух десятков успешно завершенных научных работ ее учеников. Докторская диссертация самой Лидии Тимофеевны, защищенная в 1984 г., была в то время признана лучшей в педиатрии. Профессор Л.Т. Теблоева — яркий педагог, умеющий заинтересовать аудиторию и дать исчерпывающие ответы на возникающие вопросы.

Под руководством Лидии Тимофеевны Теблоевой создан центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДКГБ св. Владимира, на базе которого проведены уникальные исследования по патогенезу гемолитико-уремического синдрома, разработаны многие методики лечения почечной заместительной терапии при острых и хронических заболеваниях почек.

Лидия Тимофеевна является инициатором иммунологического направления в детской нефрологии, затрагивающего изучение основ развития, течения и новых подходов в лечении воспалительных заболеваний почек. Она — автор более 180 научных работ, в том числе глав в книгах и коллективных руководствах.

Лидия Тимофеевна Теблоева принимала активное участие в работе президиума Творческого объедине-



ния детских нефрологов, Всесоюзной проблемной комиссии по детской нефрологии, Ученого совета по педиатрии МЗ Российской Федерации, президиума Московского общества детских врачей, редколлегии журнала «Педиатрия», на протяжении многих лет работала экспертом ВАК.

Лидия Тимофеевна — неординарный человек, не изменяющий своим прирожденным принципам в угоду складывающихся обстоятельств, крайне обаятельная и общительная личность, всегда с большой доброжелательностью относящаяся к окружающим ее людям. К ней с величайшим почтением относятся многочисленные друзья и ученики, а также пациенты, давно уже ставшие взрослыми.

Поздравляем Лидию Тимофеевну, желаем здоровья и творческого долголетия!

Сотрудники кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

Редакция журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» от всей души присоединяется к этим теплым пожеланиям.

Л.С. Балева (к 80-летию со дня рождения)

31 декабря 2018 года исполнилось 80 лет Балевой Ларисе Степановне — профессору, доктору медицинских наук, заведующей отделом радиационной экопатологии детского возраста, руководителю Детского научно-практического центра противорадиационной защиты ОСП НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Лариса Степановна — в числе тех, кто входит в золотой фонд нашего института, кто определял и определяет основные научные направления педиатрической науки и практики в России.

Л.С. Балева в 1964 г. закончила 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия» и была направлена на работу в Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии (так тогда назывался наш институт). В 1970 г. Лариса Степановна защитила кандидатскую диссертацию «Клинико-иммунологические особенности течения пневмонии у детей с увеличенной вилочковой железой», а в 1987 г. — докторскую диссертацию «Основы системного и оперативного анализа взаимодействия биологических, медико-организационных и социально-гигиенических факторов риска детской смертности».

Л.С. Балева всегда на передних рубежах медицинской общественной и научной жизни. С 1985 по 2001 г. была главным педиатром Министерства здравоохранения РФ, в 2001 г. назначена главным специалистом Минздрава РФ по медико-социальной экспертизе детей, затем — главным детским специалистом экспертом-реабилитологом Министерства здравоохранения и социального развития РФ. В течение многих лет была председателем секции по педиатрии ученого медицинского совета Минздрава России, членом ученого и диссертационного советов МНИИ педиатрии и детской хирургии.

В момент тяжелых испытаний в стране находилась в гуще событий — после аварии на Чернобыльской АЭС (26.04.1986) Лариса Степановна выезжала в загрязненные радионуклидами регионы для оценки состояния здоровья детей. При ее непосредственном руководстве была создана система оказания помощи детям, подвергшимся радиационному воздействию, начала функционировать Программа «Дети Чернобыля», создан Детский научно-практический центр



противорадиационной защиты, который Лариса Степановна возглавляет все эти годы. Л.С. Балева принимала активное участие в организации и проведении всероссийской диспансеризации детского населения России. Большой вклад ею внесен в решение проблем младенческой и детской смертности, детской инвалидности, беспризорности и безнадзорности.

Л.С. Балевой опубликовано более 300 научных работ, в том числе 4 монографии, 8 глав в монографиях, 5 монографических сборников, более 35 методических рекомендаций, пособий для практикующих врачей. Под ее руководством защищены 22 кандидатские и 12 докторских диссертаций, которые являются основой создания научной школы.

За заслуги перед отечественным здравоохранением Лариса Степановна награждена правительственными наградами, в том числе орденом Дружбы народов. Ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», также награждена дипломом лауреата премии им. академика Ю.Е. Вельтищева, Патриаршей медалью и грамотой Патриарха Московского и всея Руси Алексия II, орденом Святого Владимира.

Дорогая Лариса Степановна! От всей души поздравляем Вас! Желаем Вам крепкого здоровья, благополучия, счастья, творческого долголетия, новых дерзаний и побед!

Сотрудники отдела радиационной экопатологии детского возраста,

*ОСП НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева,
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
коллеги по работе, пациенты клиники и их родители.*

Редакция журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» сердечно поздравляет Ларису Степановну и присоединяется к наилучшим пожеланиям.

Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей — актуальная проблема современности

Л.С. Балева, А.Е. Сипягина

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

Urgent problem of our time: the risk of developing radiation-induced stochastic diseases in the generations of children from irradiated parents

L.S. Baleva, A.E. Sipyagina

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Наибольшей угрозой здоровью детского населения, подвергнутого радиационному воздействию или родившегося от облученных родителей после радиационной аварии (аварии на Чернобыльской АЭС), является риск развития стохастической радиационно-индуцированной патологии: генетических заболеваний, недифференцированной умственной отсталости, злокачественных новообразований и др. Согласно положениям международных организаций (НКАДР, BEIR и МКРЗ) теоретически эти эффекты могут быть функцией дозы при любой сколь угодно малой ее величине. Стохастические эффекты, которые в настоящее время в большей степени связывают с воздействием ионизирующей радиации, возникают в виде мутаций и затем экспрессируются как скрытые повреждения генома в конечные клинические проявления (онкологическую, генетическую патологию). Статья посвящена характеристике комплекса предикторов риска развития радиационно-индуцированных заболеваний, а именно феномену геномной нестабильности, системе репарации геномной ДНК как механизму противомутагенной защиты, характеристике экспрессии генов генной сети *TP53*, иммунологическим предикторам риска формирования радиационно-индуцированных заболеваний в целях ранней диагностики риска возникновения патологии и минимизации последствий действия ионизирующего излучения.

Ключевые слова: дети, ионизирующая радиация, радиационно-индуцированные стохастические заболевания, медико-биологические предикторы риска.

Для цитирования: Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей — актуальная проблема современности. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 7–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-7-14

The greatest threat to the health of the children exposed to radiation or born from irradiated parents after the accident at the Chernobyl NPP is the risk of developing stochastic radiation-induced pathology: genetic diseases, undifferentiated mental retardation, malignant neoplasms, etc. According to the provisions of international organizations (UNSCEAR, BEIR and ICRP), these effects can be caused by any dose, even a small one.

Stochastic effects, which are currently associated with ionizing radiation, occur as mutations and then they are expressed to the final clinical manifestations (oncological, genetic pathology) as hidden genome damage. The article describes the complex of risk factors of developing radiation-induced diseases, namely, the phenomenon of genomic instability, the system of genomic DNA repair as a mechanism of anti-mutagenic protection, characteristic of gene expression of the *TP53* gene network, immunological predictors of the risk of developing radiation-induced diseases for early diagnosis of the pathology and minimization of the effects of ionizing radiation.

Key words: children, ionizing radiation, radiation-induced stochastic diseases, medical and biological risk factors.

For citation: Baleva L.S., Sipyagina A.E. Urgent problem of our time: the risk of developing radiation-induced stochastic diseases in the generations of children from irradiated parents. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(1): 7–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-7-14

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 г., приведшая к загрязнению ряда территорий России радионуклидами, — неординарная ситуация, которая поставила здоровье,

рост и развитие детского населения в сложные взаимоотношения с окружающей средой. Радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС подверглось более 7000 населенных пунктов 14 административных территорий Российской Федерации. Это послужило основанием для внесения изменений в процессы государственного регулирования и законодательную базу гарантий населению, подвергнутому воздействию радиации, потребовало осуществления технических, биологических, медико-социальных, санитарно-гигиенических мер защиты от воздействия радиации на окружающую среду, привело к разработке нового направления

© Балева Л.С., Сипягина А.Е., 2019

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., зав. отделом радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9914-0123

Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., гл.н.с. отдела радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7728-7984

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

научных исследований, связанных с изучением биосоциальных процессов адаптации ребенка к условиям радиационно-загрязненной среды.

Важнейшие вопросы, возникшие после аварии на ЧАЭС, — насколько радиационная авария отражается на генетическом аппарате человека, насколько возможен и опасен риск повышения онкологической заболеваемости, появления новых заболеваний и изменений характера течения известных форм патологии. Ионизирующее излучение низкой интенсивности, не обуславливая гибель организма, модифицирует клеточно-тканевые процессы: приводит к активации свободно-радикальных механизмов, увеличению частоты разрывов ДНК, ускорению старения, повышению интенсивности апоптоза и компенсаторной пролиферации клеток. Воздействие радиационного фактора активирует защитные и компенсаторно-восстановительные реакции, выраженность которых определяется генетическими особенностями, а также глубиной и интенсивностью окислительного стресса. При хроническом действии малых доз радиации, независимо и сочетанном с другими экзо- и эндогенными факторами, риск развития свободно-радикальных и геномных повреждений повышается.

Детский организм в связи с функциональной незрелостью тканей, систем адаптации и защиты особенно чувствителен к влиянию сложного комплекса факторов окружающей среды. Неблагоприятное экологическое воздействие способствует перестройке процессов жизнедеятельности особенно в критические периоды (зародышевый период, ранний возраст, препубертатный и пубертатный периоды), когда возникает большая опасность радиоиндуцированной патологии (врожденных пороков и аномалий развития, умственной отсталости, онкопатологии), а для потомков облученных родителей возникает высокий риск генетических последствий [1–3].

Особенность ситуации состоит в том, что в обследуемых когортах детей, проживающих в условиях длительного действия малых доз радиации и подвергшихся облучению на различных стадиях онтогенетического развития, выявляются в той или иной комбинации различные типы хромосомных нарушений (хромосомные aberrации), характерные как для прямого мутагенного эффекта радиации, так и для пострadiационной индукции геномной нестабильности [4]. Кроме того, анализ состояния иммунной системы — одной из важнейших специализированных систем, обеспечивающих биологическую устойчивость и адаптационный потенциал организма, — показал, что у большинства облученных детей с выраженными дисгеномными эффектами наблюдались комбинированные отклонения, затрагивающие различные звенья иммунитета. Особенности формирования иммунного статуса у таких пациентов не только могут реализоваться в иммунодефицитных состояниях с последующим развитием или активацией инфекционного процесса (в том числе

оппортунистических инфекций) и хронических заболеваний, но и провоцировать канцерогенез [5].

При воздействии радиации на организм человека накапливаются мутации *de novo*, образуются хромосомные перестройки, которые могут восстанавливаться в результате репарации или элиминироваться в процессе апоптоза. Выявление сбоев механизмов регуляции клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК в поколениях лиц, подвергшихся воздействию радиационного фактора, позволит разрабатывать новые подходы к диагностике, таргетной терапии и профилактике радиационно-индуцированных заболеваний у детей, рожденных у облученных родителей.

Характеристика комплекса предикторов риска развития радиационно-индуцированных заболеваний

Авария на ЧАЭС поставила перед современной радиационной генетикой и радиобиологией человека ряд задач, ранее не обсуждавшихся мировым сообществом, среди них особенности реакции детского организма на длительное радиационное облучение в малых дозах, реальная оценка генетического риска в виде не только гаметических (генных/хромосомных) мутаций, но и отдаленных эффектов — индукции геномной нестабильности в соматических клетках организма детей, постоянно проживающих на территориях, подвергшихся радионуклидному загрязнению, а также детей — потомков облученных на различных стадиях онтогенеза родителей.

Сотрудниками Детского научно-практического центра противорадиационной защиты в 1986–1987 гг. была создана и отработана система отбора детей, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, в референтные когорты для длительного диспансерного наблюдения (мониторинга состояния здоровья) с учетом дозовой нагрузки на щитовидную железу радиойода в момент аварии, дозы внутреннего облучения всего тела, индивидуальных доз при внутриутробном облучении, индивидуальных доз у родителей — ликвидаторов аварии и плотности загрязнения почв радионуклидами в регионах проживания детского населения [3]. Использовали физические методы дозиметрии — прямые и непрямые (расчетные); биологические — по эмали зубов и другим биологическим индикаторам.

При формировании референтных когорт наблюдения детей исходили из возможностей развития радиационно-индуцированной патологии у детей, с оценкой ближайшего и отдаленного периода после аварии на ЧАЭС, используя классификацию радиационной патологии (на основе публикаций МКРЗ* и НКДАР**). С учетом особенностей радионуклидного

* МКРЗ — Международная комиссия по радиологической защите.

** НКДАР — Научный комитет ООН по действию атомной радиации.

спектра, выход короткоживущих радиоизотопов ^{131}I и долгоживущих радиоизотопов ^{137}Cs и ^{90}Sr , разнообразные пути поступления изотопов (алиментарный, ингаляционный, трансплацентарный, контактный), длительность их воздействия (острое и хроническое облучение) в референсные когорты были включены дети, проживающие на территориях с уровнем загрязнения почв по ^{137}Cs от 37 до 556 кБк/м и выше; дети, подвергшиеся воздействию ионизирующей радиации в периоде внутриутробного развития; дети участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС; дети первого, второго и третьего поколений наблюдения, проживающие в радиационно-загрязненных регионах и рожденные от облученных родителей.

Помимо короткоживущих радиоизотопов йода, в результате аварии в биосферу произошел выход долгоживущих радиоизотопов цезия и стронция с периодом полураспада 30 лет и более. И если радиоизотопы йода непосредственно влияют на тиреоидную ткань, то избыточное поступление ^{137}Cs и ^{90}Sr с большей долей вероятности может привести к микроэлементному дисбалансу, активации перекисного окисления липидов, угнетению антиоксидантной защиты и отразиться на интратиреоидном обмене йода.

В июле 2014 г. в Вене состоялась 61-я сессия НКДАР и опубликован отчет «Научные основы действия ионизирующих излучений на детей». В числе общих выводов указано, что «проблема влияния ионизирующих излучений на человека в период детства и юношества достаточно сложна и в целом мало изучена». Неблагоприятное влияние загрязнения окружающей среды радионуклидами на здоровье детского населения России угрожает проявлением различных видов риска: генетического, онкогенного, репродуктивного, тератогенного, иммунопатогенетического. Общераспространено мнение, что дети в 2–3 раза более радиочувствительны, чем взрослые, а риск возникновения стохастических эффектов у детей выше, чем у взрослых [6].

Существенным моментом в поисках ответов на вопросы возникновения радиоиндуцированных (наследственных, онкологических) мультифакторных заболеваний, имеющих свои особенности в условиях длительного действия малых доз радиации, является необходимая интеграция знаний в области радиобиологии, иммунологии, клинической генетики и педиатрии. Факт радиационного воздействия на организм ребенка, необходимость его медико-социальной защиты и реабилитации основаны на современных представлениях о действии ионизирующего излучения на организм человека и на основных принципах радиационной защиты, изложенных в публикациях НКДАР и МКРЗ.

Известно, что мишенью радиационного воздействия служат биомембрана и ядерная ДНК, которая является носителем генетической информации. В настоящее время имеются доказательства того, что большие многолокусные делеции генома составляют

доминирующий класс радиационно-индуцированных мутаций (МКРЗ, 2011); это позволило сформулировать концепцию того, что основные неблагоприятные генетические эффекты у человека принимают форму мультисистемных (полигенных) аномалий развития.

Одно из основных биологических действий ионизирующей радиации заключается в интенсификации свободнорадикальных реакций. Следствием этого является активация защитных и компенсаторно-восстановительных процессов, выраженность которых определяется индивидуальными генетическими особенностями, а также глубиной и интенсивностью окислительного стресса [7]. Ответная реакция организма на лучевое воздействие — активация репаративных и компенсаторно-восстановительных процессов. Индивидуальная радиочувствительность определяется тем, что в организме ребенка находятся в равновесии или преобладают процессы перекисидации (повышение уровня гидроперекисей, малонового диальдегида), протеолиза (повышение уровня метгемоглобина, внеядерной ДНК, мембранолиза) или преобладают защитные и компенсаторно-восстановительные процессы (система антиоксидантной, антипротеолитической защиты и др.). В результате 32-летнего мониторинга состояния здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации, показано, что радиационно-индуцированные изменения в организме имеют фазный характер течения, который отражает на разных временных этапах активацию или угнетение адаптационных и, что очень важно, репаративных процессов.

Использование феномена геномной нестабильности как предиктора радиационно-индуцированных заболеваний

Проведенные нами исследования доказали реальность феномена геномной нестабильности в детском организме, подвергающемся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах [4, 8]. Геномная нестабильность — это феномен структурно-функционального непостоянства генетического материала, возникающего в потомках многократно поделившихся клеток, подвергшихся воздействию радиации, что проявляется разрывами ДНК, абберациями хромосом, внеплановой экспрессией/супрессией генов, генными и хромосомными мутациями.

В работах А.И. Газиева [9] сообщается, что ежедневно в ДНК человека возникает около 50 тыс. односторонних разрывов и еще около 100 сложных повреждений (двусторонние разрывы, межмолекулярные ковалентные сшивки ДНК–белок, ДНК–ДНК). Наиболее опасными радиационно-индуцированными признаются двусторонние разрывы ДНК, так как они могут привести к нерепарируемой потере генетической информации.

В обследуемой популяции детей, подвергшихся низкоинтенсивному воздействию радиационного

фактора в период внутриутробного развития и продолжающих ему подвергаться в постнатальный период, встречаются в той или иной комбинации все типы хромосомных нарушений, характерные как для прямого мутагенного действия радиации, так и пострадиационной индукции геномной нестабильности. Аналогичные нарушения хромосомного аппарата выявляются и у детей, которые проживают на загрязненных радионуклидами территориях и являются потомками облученных родителей [10, 11]. Стохастическая радиационная патология — врожденные аномалии, пороки развития, умственная отсталость, онкопатология — является большой опасностью для жителей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях. При анализе экспериментальных данных на животных в аспекте индукции мальформаций установлено, что радиочувствительность зависит от гестационного возраста зародыша/плода, а его максимальная радиочувствительность приходится на период основного органогенеза — 8–15 нед после зачатия (МКРЗ-103, 2011).

В отличие от «физиологической» геномной нестабильности, возникающей без явного дополнительного экзо- или эндогенного воздействия и приводящей к некоторым наследственным болезням, радиационно-индуцированная нестабильность имеет ряд особенностей:

- часть клеток, выживших после облучения, может давать функционально измененное потомство, в котором с высокой частотой на протяжении многих поколений возникают *de novo* (без дополнительного облучения) aberrации хромосом и генные мутации;
- могут не определяться стойкие нарушения в первичной структуре ДНК;
- могут быть затронуты клетки, не подвергавшиеся облучению (проявление «эффекта свидетеля»);
- геномная нестабильность может проявляться в отдаленные сроки после облучения (иногда через сотни циклов деления клетки).

Дальнейшее изучение феномена геномной нестабильности в клетках организма детей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами, дало возможность, с одной стороны, выяснить фундаментальные радио-биологические особенности низкоинтенсивного действия малых доз ионизирующих излучений, а с другой — оценить роль геномной нестабильности и процессов мутагенеза в патогенезе различных заболеваний с целью снижения риска развития радиационно-индуцированной патологии у настоящих и будущих поколений.

Характеристика хромосомных aberrаций как проявления геномной нестабильности

Изменение состояния клеток при индуцированной геномной нестабильности характеризуется постоянным прогredientным нарастанием спонтанного уровня мутаций или других геномных и хромосомных изменений (хромосомных aberrаций) во втором и третьем

поколениях детей, рожденных от облученных родителей. По данным литературы и наших исследований, повышение уровня хромосомных aberrаций предшествует многим клиническим проявлениям, репродуктивной дисфункции, малигнизации и аутоиммунизации. В наших исследованиях выявлено достоверное повышение уровня хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови у родителей и их детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения. Средние частоты aberrантных геномов у этих детей в 1,5–2,8 раза превышают таковые показатели у детей группы сравнения.

Результаты проведенного нами цитогенетического обследования свидетельствуют о повышенных средних уровнях тех или иных радиационно-индуцированных aberrаций хромосом во всех группах детей, которые проживают на территориях, загрязненных радионуклидами. У детей из регионов радионуклидной контаминации по сравнению с проживающими в радиационночистых территориях выявлено повышение уровня как нестабильных и структурных хромосомных aberrаций (одиночных и парных фрагментов, дисцентриков и колец), так и особенно отчетливо стабильных хромосомных aberrаций (транслокаций, делеций).

В условиях длительного действия малых доз радиации к спонтанным повреждениям в нуклеотидных последовательностях ДНК, возникающим в ходе молекулярно-генетических процессов (репликаций, транскрипций, трансляций, сегрегации дочерних структур) в пролиферирующих клетках и свойственных общей популяции жителей Российской Федерации, добавляются радиационно-индуцированные повреждения. Последние могут быть исходным материалом для индукции геномной нестабильности. Характерно, что при действии малых доз ионизирующих излучений происходит клеточное тиражирование как первично индуцированных, так и отсроченных дисгеномных эффектов. Следует учитывать, что накапливающиеся в клетке свободные радикалы, образующиеся в результате радиолитического окисления липидов, оказывают повреждающее действие на наследственный аппарат и мембранные структуры клетки [7]. Отмечено, что имеется отрицательная корреляция между уровнем хромосомных повреждений и концентрацией антиоксидантов. Таким образом, возникает полигеномный дисбаланс в организме, дисфункции клеток, тканей и органов, что отражается на процессах дифференцировки, приводит к снижению биологической устойчивости организма и увеличивает риск возникновения стохастических заболеваний, в том числе генетических эффектов и злокачественных новообразований [7, 11, 12]. Наши совместные с японскими коллегами исследования [13, 14], включая долгосрочные эксперименты на мышах, доказали, что экспрессия индуцированной геномной нестабильности у мышей зависит от генетического фона. Эти данные позволяют с определенной

долей вероятности сопоставлять полученные результаты и искать новые пути научного взаимодействия.

Система репарации геномной ДНК как механизм противомутагенной защиты

Ответной реакцией организма на лучевое воздействие является активация репаративных и компенсаторно-восстановительных процессов. Система репарации — один из самых мощных механизмов защиты генома. Процессы репарации обеспечивают восстановление нарушенных и/или утраченных цепочек ДНК, таким образом сохраняя стабильность генетического аппарата. Ослабление репарационных процессов указывает на неадекватность адаптивных и компенсаторно-восстановительных механизмов [11, 15].

Снижение уровня репарации ДНК можно объяснить изменением активности Са-Mg-зависимой эндонуклеазы — основного фермента первого этапа эксцизионной репарации. Вариабельность активности фермента (повышение/понижение) может свидетельствовать о разнонаправленности действия малых доз радиации и об особенностях реакций организма, приводящих к деградации хроматина. При истощении возможностей репарации отмечается повышение активности Са-Mg-зависимой эндонуклеазы. В результате 32-летнего мониторинга состояния здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации, показано, что радиационно-индуцированные изменения в организме имеют фазный характер, который отражает на разных временных этапах активацию или угнетение адаптационных и, что особенно важно, репаративных процессов.

Цитологические (кариологические) показатели — косвенные предикторы геномной нестабильности

В последние годы в качестве альтернативного (скринингового) метода для исследования характера и наследования геномной нестабильности широко используются показатели микроядерного теста в лимфоцитах и клетках буккального эпителия [16–18]. Проведенные нами кариологические исследования (микроядерный тест) у отдельных семей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях [13], позволили рассматривать цитогенетические показатели клеток буккального эпителия с микроядрами, протрузиями и сдвоенными ядрами у второго поколения детей в качестве предикторов канцерогенеза.

По данным литературы, микроядра и протрузии могут рассматриваться как биомаркеры канцерогенного эффекта и служить самым ранним проявлением риска развития рака, например, полости рта, лимфатических узлов, грудной клетки [18]. По нашим данным, максимальные кариологические (цитологические) изменения были выражены у матерей (первое поколение) с новообразованиями, в том числе зло-

качественными (щитовидной железы, молочной железы) и перенесших по этому поводу хирургическое лечение [13]. Кариологические изменения у их детей (второе поколение) были аналогичны материнским, хотя в момент обследования данные, подтверждающие наличие новообразований у детей, отсутствовали.

Увеличение количества двуядерных клеток в ответ на действие различных мутагенных факторов (в том числе радиации) свидетельствовало об активации клеточной пролиферации, направленной на образование новых клеток, замещающих поврежденные или погибшие. Двуядерные клетки являются полиплоидными. У таких клеток выше функциональная активность и генетическая нестабильность. Ряд авторов считают, что увеличение числа клеток со сдвоенными ядрами служит индикатором токсического действия радиационных факторов, а также дополнительным прогностическим признаком их потенциальной канцерогенной активности. При проведении исследований в лимфоцитах периферической крови доказана роль микроядер как биомаркеров (предикторов) канцерогенных эффектов [16, 18].

Характеристика экспрессии генов генной сети белка p53

В ответ на повреждение ДНК происходит включение защитного механизма, предусматривающего активацию белка p53, контролирующего целостность геномной ДНК, остановку деления аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в фазе G₁ с последующей индукцией апоптоза. Такой механизм позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клона клеток с опухолевой трансформацией [19], т.е. предупредить развитие онкогенного эффекта как у населения, подвергшегося хроническому облучению в малых дозах, так и у его потомков (первое, второе поколение).

В Детском научно-практическом центре противорадиационной защиты была исследована экспрессия генной сети гена *TP53*, играющего важную роль в защите организма от формирования мутагенной и онкологической патологии. Ген *TP53* вовлечен во взаимодействие с большим количеством других генов и их белковых продуктов. В результате нашей работы было показано, что генная сеть гена *TP53* демонстрирует значительные изменения (повышение/снижение) экспрессии ряда функционально важных генов. Наиболее значимыми оказались различия для 5 генов: *STI3*, *IER3*, *BRCA1*, *LRDD*, *MRAS*, непосредственно участвующих в процессах канцерогенеза [20].

По данным литературы [21], ген *STI3* ингибирует опухолевый рост при различных видах рака. Понижение экспрессии *STI3* может приводить к риску развития карциномы желудка и колоректальной карциномы. Ген *IER3* высоко экспрессируется во многих опухолевых тканях, повышение уровня синтезируемого белка может обусловить повышение риска образования

опухолей. Активно дискутируется роль экспрессии этого гена в регуляции апоптоза. Имеется тесная связь между экспрессией *IER3* и мутантными *TP53*, *Ki-67*, *EGFR*, выражающаяся большими размерами и более развернутой стадией опухоли. Понижение уровня экспрессии *BRCA1* может приводить к увеличению риска развития рака молочной железы и яичников [22]. Снижение уровня экспрессии генов *LRDD* и *MRAS* способствует снижению апоптотической активности.

Изменения экспрессии в 4 из 5 исследуемых генов свидетельствуют о повышенном риске развития злокачественных новообразований у детей, подвергшихся радиационному воздействию. Анализ данных в семейном аспекте выявил схожие изменения в экспрессии генов, как у матерей, так и у их детей, причем у детей эти изменения были более ярко выражены. Таким образом, проведенное нами исследование экспрессии генной сети гена *TP53* позволяет предполагать возможность трансгенерационной передачи специфических последствий облучения и, соответственно, риска развития онкологических заболеваний [23].

Хромосомные и генные мутации

Молекулярно-цитогенетическая диагностика — современное направление в клинической цитогенетике, целью которого служат разработка и применение новых и высокоэффективных методов анализа хромосомных нарушений. В настоящее время сравнительная геномная гибридизация является одним из важных методов, дает возможность диагностировать микроудупликационные/микроделеционные синдромы в пределах всего генома, что позволяет своевременно провести соответствующую верификацию генетических эффектов у потомков облученных родителей.

Метод сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (array CGH) позволяет одновременно оценить все 24 хромосомы, обладает высокой чувствительностью и точностью. Использование метода дает возможность дифференцировать наследственную патологию и способствует квалифицированному медико-генетическому консультированию семьи в отношении планирования последующих беременностей.

Иммунологические предикторы риска формирования радиационно-индуцированных заболеваний

Действие неблагоприятных факторов окружающей среды вызывает структурно-функциональные нарушения генома иммунокомпетентных клеток, ведущие к мембранорецепторным дисфункциям, апоптозу, дисбалансу иммунорегуляции с развитием иммунодефицита. Искажается медиаторный контроль иммунной системы за функцией пролиферативных систем и клеток, происходит накопление разрывов ДНК, которые не устраняются системой репарации, лимфоидные клетки становятся не способными полноценно участвовать в реакциях иммунитета. Это по-

зволяет сформулировать концепцию ведущей роли геномно-иммунной дисфункции в развитии иммуноопосредованной патологии [24].

В проведенных нами исследованиях установлены нарушения и особенности иммунного статуса в зависимости от характера радиационного воздействия в различных когортах наблюдения в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС, показана возможная роль этих расстройств в развитии хронических заболеваний у детей. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета зарегистрированы у детей, подвергшихся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr . Изменение абсолютного количества клеток — естественных киллеров (NK-клеток — CD16^+ -лимфоцитов) является общим признаком для всех групп детей, подвергшихся воздействию радиации. Так, у детей второго поколения — потомков облученных родителей — отмечена активация факторов противоопухолевой защиты с характерным увеличением числа CD16^+ -лимфоцитов. У всех групп детей, подвергшихся радиационному воздействию, зарегистрировано увеличение относительного количества клеток с маркером регулятора апоптоза (CD95^+ -лимфоцитов) [5, 25]. Наличие у лиц всех групп радиационного риска тенденции к увеличению количества CD95^+ -лимфоцитов позволяет рассматривать этот показатель в качестве наиболее информативного маркера как прямого, так и опосредованного радиационного воздействия. Известно, что нарушения различных звеньев иммунитета являются одним из патофизиологических механизмов формирования злокачественных новообразований. Особая роль в развитии опухолей отводится дефициту NK-клеток.

По мнению А.А. Ярилина, а также согласно полученным нами данным выявленные изменения затрагивают в большей степени популяцию Т-лимфоцитов. Сегодня, спустя 32 года после аварии на ЧАЭС, следует говорить о полипотентности радиационного воздействия, поскольку обнаруженные нами изменения касаются нескольких групп Т-лимфоцитов. Иммунные нарушения, обусловленные действием радиации, могут являться триггерным механизмом развития опухолей и аутоиммунных заболеваний.

Заключение

Факт радиационного воздействия на организм ребенка, необходимость его медико-социальной защиты и реабилитации основаны на современных представлениях о действии ионизирующего излучения на организм человека и на основных принципах радиационной защиты, изложенных в публикациях международных организаций (НКАДР ООН, МКРЗ и др.). К медико-биологическим предикторам, связанным с воздействием ионизирующего излучения в диапазоне малых доз (до 100 мЗв), относятся:

- геномная нестабильность,
- хромосомные аберрации,

- генные и хромосомные мутации,
- изменение репарации повреждений ДНК,
- изменение экспрессии генов генной сети *TP53* (наиболее значимыми в качестве предикторов канцерогенеза являются гены *STI3*, *IER3*, *BRCA1*, *LRDD*, *MRAS*),
- структурно-функциональные нарушения генома иммунокомпетентных клеток (увеличение количества пролиферирующих клеток с маркером CD71, количество клеток с маркером готовности к апоптозу CD95+, а также CD16).

Ранняя диагностика, направленная на снижение риска возникновения у детей врожденных и генетических заболеваний, злокачественных новообразований, возможна при совершенствовании диагностиче-

ских систем с использованием высокотехнологичных методов. Проблема поиска молекулярных изменений ДНК, РНК, исследование экспрессии генов для обнаружения маркеров радиационно-индуцированных заболеваний становится все более актуальной. Решение указанной проблемы направлено на сохранение и повышение уровня здоровья детей первого-третьего поколений, подвергшихся радиационному воздействию, рожденных от облученных родителей. Для решения поставленных задач по исследованию и минимизации последствий действия ионизирующего излучения необходима интеграция знаний в области радиобиологии, иммунологии, онкологии, клинической и молекулярной генетики, педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Закон РФ «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС» от 15 мая 1991 г. № 1244–1. www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5323/. Ссылка активна на 20.12.2018. [Law of Russian Federation «On social defense of citizens, exposed to influence of radiation because of Chernobyl catastrophe» from May, 15 1991 № 1244–1. www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5323/. The link is active on 20.12.2018. (in Russ)]
2. Воробцова И.Е. Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека. Мед радиология 1993; 38(9): 31–34. [Vorobtsova I.E. Genetic consequences of ionizing radiation's action for animals and men. Med Radiologiya (Med Radiology) 1993; 38(9): 31–34. (in Russ)]
3. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Состояние здоровья детского населения России, подвергнутого радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Российский Вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(4): 6–10. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. State of health of child's population of Russia, exposed to the radiation-damage because of accident on Chernobyl Atomic Station. Results of 29-years-old supervision. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(4): 6–10. (in Russ)]
4. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. Рад биология. Радиоэкология 2006; 46(2): 167–177. [Suskov I.I., Kuzmina N.S., Suskova V.S., Baleva L.S., Sipyagina A.E. The problem of induced genomic instability as the basis for increased morbidity in children exposed to low-intensity radiation in small doses. Rad. Biologiya. Radioekologiya (Rad Biology Radioecology) 2006; 46(2): 167–177. (in Russ)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
5. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И., Землянская З.К. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Российский Вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(3): 81–88. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Karakhan N.M., Egorova N.I., Zemlyanskaya Z.K. Immunological features of disorders in children living in regions with different levels of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 81–88. (in Russ)]
6. Алексахин Р.М. 61-я сессия научного комитета ООН по действию атомной радиации. Рад биология. Радиоэкология 2014; 54(6): 657–658. [Alexakhin R.M. The 61-st Session of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Rad Biologiya. Radioekologiya (Rad. Biology. Radioecology) 2014; 54(6): 657–658. (in Russ)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
7. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Рад биология. Радиоэкология 2011; 41(5): 489–499. [Burlakova E.B., Mikhailov V.F., Mazurik V.K. Rad Biologiya. Radioekologiya (Rad Biology. Radioecology) 2011; 41(5): 489–499. (in Russ)] DOI: 10.7868/S0869803114060034
8. Aghajanyan A., Kuzmina N., Suskov I., Sipyagina A., Baleva L. Analysis Of Genomic Instability in the Offspring of Fathers Exposed to Low Doses of Ionizing Radiation. Environ Molecul Mutagenesis 2011; 52(5): 83–91.
9. Газиев А.И. ДНК и старение. 2009. <http://moikompas.ru/compas/gaziev>. [Gaziev A.I. DNA and aging. 2009. <http://moikompas.ru/compas/gaziev>. (in Russ)]
10. Sipyagina A.E., Baleva L.S., Karakhan N.M., Sukhorukov V.S. Role of Postradiation genome instability in evaluating the development of radiation-determined pathology in children after Chernobyl accident and investigation perspectives. AAS-CIT J Med 2015; 1(2): 18–22.
11. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Сусков И.И., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Малашина О.А. Повышенная чувствительность к малым дозам радиации как основа формирования хронических соматических заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2004; 49(5): 43–47. [Sipyagina A.E., Baleva L.S., Suskov I.I., Pulatova M.K., Sharygin V.L., Malashina O.A. Hypersensitivity to low doses of radiation as the basis for the formation of chronic somatic diseases in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2004; 49(5): 43–47. (in Russ)]
12. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Шевченко В.А., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н. Трансгенерационный феномен геномной нестабильности у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Материалы Росс. Научной конференции «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». С.-Петербург, 2001; 247–248. [Suskov I.I., Kuzmina N.S., Shevchenko V.A., Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N. Transgenerational phenomenon of genomic instability in children of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. Materials of Ross

- Scientific conference "Medical aspects of radiation and chemical safety". St. Petersburg, 2001; 247–248 (in Russ)]
13. Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Егорова Н.И. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(3): 87–95. [Baleva L.S., Nomura T., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Yakusheva E.N., Egorova N.I. Cytogenetic effects and the possibility of their transgenerational transmission in the generations of individuals living in the regions of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(3): 87–95. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-87-94
 14. Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. J Radiat Cancer Res 2017; 8(3): 123–134.
 15. Унжаков С.В., Львова Г.Н., Чекова В.В., Семьякина А.Н., Балева Л.С., Засухина Г.Д., Казанцева Л.З. Активность ДНК репарации у детей, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации, как результата аварии на Чернобыльской атомной станции. Генетика 1995; 31: 1433–1437. [Unizhakov S.V., L'vova G.N., Chekova V.V., Semiachkina A.N., Baleva L.S., Zasukhina G.D., Kazantseva L.Z. DNA repair activity in children exposed to small doses of ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power station. Genetika (Genetics) 1995; 31: 1433–1437. (in Russ)]
 16. Корсаков А.В., Трошин В.П., Михалев В.П., Жилин А.В., Жилина О.В., Воробьева Д.А., Короткова Н.С. Сравнительная оценка частоты цитогенетических нарушений в буккальном эпителии детей на экологически неблагополучных территориях Брянской области. Токсиколог Вестн 2012; 1: 29–34. [Korsakov A.V., Troshin V.P., Mikhalev V.P., Zhilin A.V., Zhilina O.V., Vorobyeva D.A., Korotkova N.S. Comparative assessment of the frequency of cytogenetic disorders in the buccal epithelium of children in ecologically unfavorable territories of the Bryansk region. Toksikolog Vestn (Toxicol Bulletin) 2012; 1: 29–34. (in Russ)]
 17. Cardozo R.S., Takahashi-Hyodo S., Peitl P.Jr., Ghilardi-Netto T., Sakamoto-Nojo E.T. Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. Teratog Carcinog Mutagen 2001; 21: 431–439.
 18. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кардиологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека. Медицинская генетика 2007; 11(3): 11–15. [Sycheva L.P. Biological significance, criteria for determining and limits of variation of the full range of caryological parameters in assessing the cytogenetic status of a person. Meditsinskaya genetika (Medical Genetics) 2007; 11(3): 11–15. (in Russ)] DOI: 10.25557/2073-7998
 19. Lin Y., Ma W., Benchimol S. A new death-domain-containing protein, is induced by p53 and promotes apoptosis. Nature Genetics 2000; 26(1): 122–127.
 20. Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Marshall T., Sipyagina A.E., Abe H., Voronkova A.S., et al. Higher risk for carcinogenesis for residents populating the isotope-contaminated territories as assessed by NanoString Gene Expression Profiling. J Translational Sci 2017; 3(3): 1–6.
 21. Wang L.B., Zheng S., Zhang S.Z., Peng J.P., Ye F., Fang S.C., Wu J.M. Expression of ST 13 in colorectal cancer and adjacent normal tissues. World J Gastroenterol 2005; 11(3): 336–339.
 22. Hedau S., Batra M., Singh U.R., Bharti A.C., Ray A., Das B.C. Expression of BRCA1 and BRCA2 proteins and their correlation with clinical staging in breast cancer. J Cancer Res Ther 2015; 11(1): 158–164.
 23. Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Воронкова А.С., Садыков А.Р. Роль геномной нестабильности и экспрессии геновой сети белка p53 в процессах онкогенеза в I–II поколениях детей, проживающих в радиационно загрязненных территориях. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(1): 81–86. [Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Voronkova A.S., Sadykov A.R. The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in oncogenesis in the I–II generations of children living in radiation-contaminated areas. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 81–86. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-81-86
 24. Ярилин А.А. Основы иммунологии online. 1999. <http://padaread.com/?book=53159&pg=2>. [Yarilin A.A. The bases of immunology online. 1999. <http://padaread.com/?book=53159&pg=2>. (in Russ)]
 25. Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Карпеева Е.Е., Буянкин В.М., Сускова В.С. Клинико-иммунологические нарушения у детей различных когорт наблюдения, подвергшихся воздействию радиационного фактора на различных этапах онтогенеза. Рад биология. Радиоэкология 2011; 51(1): 7–19. [Baleva L.S., Yakovleva I.N., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Karpeeva E.E., Buyankin V.M., Suskova V.S. Clinical and immunological disorders in children of different observation cohorts exposed to the radiation factor at various stages of ontogenesis. Rad Biologiya. Radioekologiya (Rad Biology. Radioecology) 2011; 51(1): 7–19. (in Russ)] DOI: 10.7868/S0869803114060034

Поступила: 21.12.18

Received on: 2018.12.21

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования фрагмента Госзадания «Значение особенностей формирования врожденных аномалий и пороков развития в поколениях детей, рожденных у облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС родителей, для разработки программ реабилитационно-профилактических мероприятий, направленных на повышение качества жизни детского населения» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «The significance of the features of the formation of congenital anomalies and malformations in the generations of children born to parents irradiated as a result of the accident at the Chernobyl NPP, to develop programs of rehabilitation and preventive measures aimed at improving the quality of life of the child population» АААА-А18-118051790107-2

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of other possible conflict of interest, which should be reported.

Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков

И.В. Леонтьева

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

Treatment of hypertension in children and adolescents

I.V. Leontyeva

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Представлены данные о современных подходах к немедикаментозному и медикаментозному лечению артериальной гипертензии у детей и подростков. Проанализированы рекомендации по лечению артериальной гипертензии Американской ассоциации сердца (2017 г.) и Европейского общества гипертензии (2016 г.). Изложены возможности немедикаментозного воздействия путем изменения диетического рациона и повышения уровня физической активности. Освящены данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований по применению основных групп гипотензивных препаратов у детей и подростков, рекомендации по целевому уровню артериального давления при лечении артериальной гипертензии. Представлены показания и противопоказания к назначению гипотензивных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, блокаторов кальциевых каналов. Пересмотрены представления о применении β -адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии. Рассматриваются возможности лечения рефрактерной артериальной гипертензии, особенности лечения гипертензии при протеинурии, метаболическом синдроме, дислипидемии.

Ключевые слова: дети, подростки, артериальная гипертензия, лечение, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, рефрактерная артериальная гипертензия, диета, физическая активность.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 15–24. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24

The article presents the data on modern approaches to non-drug and drug treatment of hypertension in children and adolescents. The article analyzes the recommendations of the American Heart Association (2017) and the European Society of Hypertension (2016) for the treatment of arterial hypertension. The authors describe the possibilities of non-drug treatment by changing the diet and increasing the level of physical activity. The article presents data on multicenter randomized clinical studies on the use of the main groups of antihypertensive drugs in children and adolescents, recommendations on the target level of blood pressure in the treatment of hypertension. The authors present indications and contraindications to the prescription of antihypertensive drugs: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers. The concept of using β -blockers for the treatment of arterial hypertension is revised. The authors consider the treatment of refractory arterial hypertension and treatment of hypertension with proteinuria, metabolic syndrome, dyslipidemia.

Key words: children, adolescents, arterial hypertension, treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, β -blockers, refractory arterial hypertension, diet, physical activity.

For citation: Leontyeva I.V. Treatment of hypertension in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(1): 15–24 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-15-24

В настоящее время не вызывает сомнений, что истоки артериальной гипертензии у взрослых относятся к детскому и подростковому возрасту. Учитывая, что артериальная гипертензия вносит большой вклад в структуру инвалидности и смертности взрослого населения, все большее внимание привлекает совершенствование подходов к лечению заболевания [1–4]. Многочисленные исследования, проведенные у взрослых пациентов с артериальной гипертензией, убедительно продемонстрировали, что своевременное лечение значительно уменьшает частоту развития таких грозных осложнений как инсульт, инфаркт

миокарда, увеличивает продолжительность жизни и снижает смертность [5–7]. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии пересматриваются и совершенствуются. Принципиальным отличием последних (2018 г.) рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии у взрослых лиц является положение о том, что гипотензивная медикаментозная терапия должна назначаться даже пациентам с высоким нормальным уровнем артериального давления, но с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при неэффективности мер, направленных на нормализацию образа жизни [5]. Согласно результатам крупного метаанализа назначение гипотензивной терапии взрослым пациентам с артериальной гипертензией даже при низком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний снижает уровень систолического артериального давления на 7 мм, уменьшая риск

© Леонтьева И.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

возникновение инсульта и инфаркта миокарда на 34%, а смертность — на 19% [8]. В настоящее время установлено, что артериальная гипертензия, возникающая в детском и подростковом возрасте, в большинстве случаев сохраняется во взрослой жизни, и это диктует необходимость раннего лечения [2, 3, 9].

Целью лечения артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте является достижение устойчивой нормализации артериального давления для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний и летальности. Задачи лечения: достижение целевого уровня артериального давления, которое должно быть менее значения 90-го перцентилля для данного возраста, пола и роста; улучшение качества жизни пациента; профилактика поражения органов-мишеней или обратное развитие имеющихся в них изменений; профилактика гипертонических кризов.

Немедикаментозное лечение артериальной гипертензии

Немедикаментозное лечение должно быть рекомендовано всем детям и подросткам вне зависимости от необходимости лекарственной гипотензивной терапии. Немедикаментозное лечение включает следующие компоненты: оптимизация физической нагрузки, снижение избыточной массы тела, полный отказ от курения, употребления алкоголя и энергетических напитков, рациональное питание.

Оптимизация физической активности. Регулярные занятия физической культурой помогают контролировать массу тела, снизить артериальное давление, а также позволяют устранить факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений липидного обмена, повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в крови, предотвращают сосудистую дисфункцию, уменьшают толщину комплекса интима-медиа — наиболее раннего маркера субклинического атеросклероза [10, 11]. По данным метаанализа 12 рандомизированных контролируемых исследований установлено, что аэробная физическая нагрузка уменьшает уровни как систолического, так и диастолического давления [12]. Показано, что снижение артериального давления на фоне нормализации уровня физической активности ассоциируется с регрессом гипертрофии левого желудочка [12]. Регулярная физическая нагрузка признана важным фактором устранения инсулинорезистентности [13].

Для поддержания хорошего состояния здоровья взрослым и детям (старше 5 лет) необходимо ежедневно уделять как минимум по 30 мин умеренным динамическим (аэробным) нагрузкам и по 30 мин 3–4 раза в неделю — интенсивным физическим нагрузкам [2–4, 11]. Следует подчеркнуть, что артериальная гипертензия 1-й степени в отсутствие органических поражений или сопутствующих сердечно-сосудистых

заболеваний не может быть препятствием для занятий спортом. Необходимо каждые 2 мес контролировать уровень артериального давления для оценки влияния на него физической нагрузки. Ограничения в занятиях спортом и другими видами деятельности должны касаться лишь небольшого количества лиц с артериальной гипертензией 2-й степени, при этом ограничивается участие детей и подростков в спортивных соревнованиях. Не рекомендуются виды физической активности с выраженным статическим компонентом (тяжелая атлетика, виндсерфинг, бодибилдинг). Предпочтение должно отдаваться видам спорта с низким динамическим компонентом (быстрая ходьба, баскетбол, волейбол, танцы) [2–4].

Рациональное питание. Диетотерапия служит необходимым компонентом комплексного лечения артериальной гипертензии и направлена на снижение возбудимости ЦНС, улучшение функционального состояния почек и коры надпочечников, что способствует нормализации водно-солевого баланса и сосудистого тонуса. Обязательным является включение в суточный рацион необходимого количества всех незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, витаминов, минеральных веществ. Большое значение имеет оптимальный жировой состав рациона, что требует ограничения потребления насыщенных жиров, при этом количество растительных жиров должно составлять не менее 30% от общего содержания жиров в диете, соотношение омега-3- и омега-6-ненасыщенных жирных кислот должно быть оптимальным — 1:4. Основными источниками омега-3 ненасыщенных жирных кислот являются рыбий жир, рыба, морепродукты, льняное масло, грецкие орехи; источниками омега-6-ненасыщенных жирных кислот — подсолнечное, оливковое, кукурузные масло, семечки, грецкие орехи.

В ряде исследований продемонстрировано, что уменьшение употребления сахара и легко усвояемых углеводов, увеличение употребления овощей и фруктов (не менее 400 г в суточном рационе) и пищевых волокон способствуют снижению артериального давления [14, 15]. Особое значение эти рекомендации приобретают для больных сахарным диабетом, пациентам с метаболическим синдромом [16]. Получена, отчетливая корреляция между употреблением поваренной соли и уровнем артериального давления. Ограничение употребления поваренной соли до 2 г в сутки ассоциируется со снижением артериального давления, особенно у лиц с избыточной массой тела [17]. Очень важно создание устойчивой мотивации для приверженности к рациональной диете, особенно у пациентов с избыточной массой, так как установлено, что уменьшение массы тела позволяет достоверно снизить уровень артериального давления и способствует усилению медикаментозного воздействия на лиц с артериальной гипертензией [18, 19].

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии

Назначение гипотензивной терапии взрослым пациентам основывается на результатах многочисленных клинических исследований, в которых было установлено влияние лекарственных средств на снижение артериального давления, доказана возможность предотвращения основных осложнений артериальной гипертензии (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность), продемонстрированы снижение сердечно-сосудистой смертности, а также безопасность используемых средств [5–7]. Данные, полученные в ходе этих исследований, были экстраполированы на рекомендации по лечению артериальной гипертензии у детей. Однако при этом не учитывались физиологические особенности организма ребенка и специфика метаболизма препаратов в детском возрасте.

Дизайн клинических исследований, проведенных в педиатрии, значительно отличается от таковых у взрослых. Так, у детей с артериальной гипертензией невозможно за несколько лет оценить влияние гипотензивной терапии на развитие сердечно-сосудистых осложнений и показатели смертности. В связи с этим для оценки эффективности препаратов вместо конечных точек (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность) используются промежуточные точки, такие как снижение артериального давления или (значительно реже) обратное развитие изменений в органах мишенях [2, 3, 10, 20]. Недостатками клинических рандомизированных исследований в педиатрической практике является их ограниченное количество, а также то, что не во всех проведенных исследованиях отрабатывались дозы гипотензивных препаратов с учетом возраста ребенка. Принципиальным отличием гипотензивной терапии в детском возрасте служит дозировка лекарственного средства в миллиграммах на 1 кг массы тела ребенка с учетом особенности метаболизма препарата в зависимости от возраста и массы пациента.

За последние 15 лет проведено около 30 рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности гипотензивной терапии в педиатрической практике, при этом основное внимание было уделено возможности использования относительно «новых» препаратов [20]. Данные, полученные в ходе исследований, позволили внести эти препараты в рекомендации по их использованию для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков в США, странах Европы, Канаде [2, 3, 21]. Вместе с тем до настоящего времени многие гипотензивные лекарственные средства, назначаемые детям в Америке и Европе, остаются «out of label» в России; их назначение требует подписания информированного согласия родителями пациента (в возрасте до 14 лет) или самим пациентом (старше 14 лет) [4].

Показаниями к медикаментозному лечению артериальной гипертензии у детей являются артериальная гипертензия 2-й степени; артериальная гипертензия 1-й степени в случае неэффективности немедикаментозной терапии в течение 6 мес, при наличии симптомов поражения органов-мишеней, инсулинорезистентности, дислипидемии, избыточной массы тела, наследственной предрасположенности, гипертонических кризов [2–4].

До последнего времени в лечении детей с артериальной гипертензией использовались гипотензивные препараты пяти основных классов, которые широко применяются в терапевтической практике. К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и β -адреноблокаторы [1, 4, 20]. Однако результаты последних исследований показали, что назначение β -адреноблокаторов может сопровождаться побочными явлениями, в том числе развитием нежелательных метаболических изменений. В связи с этим в настоящее время β -адреноблокаторы не рекомендуются как препараты первого выбора для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов [5, 21]. Согласно последним рекомендациям, предложенным Американской педиатрической академией (2017 г.) и Европейским обществом гипертензии, β -адреноблокаторы также не относятся к препаратам первой линии для лечения артериальной гипертензии в детском возрасте [2, 3].

Очень важным вопросом является целевой уровень артериального давления, который бы предотвращал поражение органов-мишеней и уменьшал риск развития потенциальных сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни. Считается, что в отсутствие поражения органов-мишеней целевой уровень артериального давления должен соответствовать 95-му процентилю, однако при наличии признаков поражения органов-мишеней или высокой концентрации других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (избыточная масса тела, дислипидемия, инсулинорезистентность) уровень артериального давления должен соответствовать 90-му процентилю [2–4]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии у детей и подростков (2016 г.) целевой уровень рекомендуемого артериального давления варьирует в зависимости от потенциального риска развития сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и хроническая болезнь почек [3]. Целевой уровень артериального давления представлен в табл. 1 [3].

По мнению международных исследователей, гипотензивная терапия может быть назначена педиатром только пациентам с эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте 12 лет и старше. У детей более раннего возраста артериальная гипертензия чаще носит симптоматический характер, в этом случае решение о назначении терапии с выбором препарата

Таблица 1. Целевой уровень артериального давления на фоне гипотензивной терапии у детей с артериальной гипертензией [3]
 Table 1. Target blood pressure level against the background of antihypertensive therapy in children with arterial hypertension [3]

Популяция	Уровень артериального давления
Общая	Ниже 95-го процентиля рекомендуется Ниже 90-го обсуждается
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов	Ниже 90-го процентиля
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов + хроническая болезнь почек	Ниже 75-го процентиля
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов + хроническая болезнь почек в комбинации с протеинурией	Ниже 50-го процентиля
Хроническая болезнь почек без протеинурии	Ниже 75-го процентиля
Хроническая болезнь почек с протеинурией	Ниже 50-го процентиля

должен принимать эксперт по лечению артериальной гипертензии [2, 3, 21].

К настоящему времени выполнен ряд клинических исследований, в которых показано, что гипотензивные препараты основных классов эффективны для снижения артериального давления и дают минимальное количество побочных эффектов [22–29]. Дозировки основных лекарственных средств, используемых при лечении детей и подростков с артериальной гипертензией и рекомендуемых на основании результатов контролируемых рандомизированных исследований, представлены в табл. 2 [2, 3].

Существуют единичные исследования, в ходе которых сравнивалась эффективность препаратов разных классов, при этом не было выявлено существенных различий при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина [26, 27]. Длительные исследования по оценке безопасности гипотензивных средств и их влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений отсутствуют [28].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Наибольшее количество клинических исследований в детском возрасте проводилось с различными представителями класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Было продемонстрировано, что эналаприл, рамиприл, лизиноприл являются высокоэффективными, безопасными препаратами, приводят к снижению давления на 6–16 мм рт.ст., оказывают кардиопротективное действие и положительно влияют на функцию почек [26, 29, 30].

Одним из первых клинических рандомизированных исследований («трайлов»), посвященных применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии у детей, было исследование эналаприла. Использовались дозировки от 2,5 до 20 мг для детей массой менее 50 кг и от 5 до 40 мг для подростков с массой более 50 кг. Было доказано достоверное снижение, как систолического, так и диастолического артериального давления; вместе с тем крайне низкие дозировки 0,625 и 1,25 мг оказались неэффективными. Результаты исследования позволили рекомендовать применение препарата у детей уже с первых месяцев жизни [20].

Применение фозиноприла изучалось в ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования продолжительностью 52 нед у детей старше 6 лет. Полученный эффект не зависел от дозы (0,1, 0,2 и 0,6 мг/кг). Установлено достоверное снижение систолического артериального давления при минимальных побочных эффектах [20]. Крайне важной следует считать возможность уменьшения гипертрофии левого желудочка на фоне терапии другим препаратом этого класса — рамиприлом [30].

Побочные эффекты при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента встречались достаточно редко. Они были аналогичны таковым у взрослых пациентов и характеризовались гипотонией и головокружениями (в 1,7% случаев), головной болью (в 3%), гиперкалиемией, повышением содержания креатинина в крови, крайне редко — острым повреждением почек и ангионевротическими отеками, что опосредовано повышением уровня брадикинина [20]. Вместе с тем кашель у детей встречался гораздо реже, чем у взрослых пациентов [31]. В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются препаратами первого выбора в лечении артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте [2, 3, 20, 21]. Однако следует помнить о возможном тератогенном эффекте этих лекарственных средств, их применение у сексуально активных девочек-подростков возможно только на фоне безопасной и надежной контрацепции [2–4].

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Наибольшее количество клинических рандомизированных исследований по лечению артериальной гипертензии у детей и подростков было посвящено оценке эффективности и безопасности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Препараты этого класса ингибируют вазоконстрикцию, уменьшают гипертрофию левого желудочка, снижают протеинурию и при этом хорошо переносятся пациентами. Показана эффективность лозартана [3, 26, 32], валсартана [22, 24, 33, 34], кандесартана [35], олмесартана [36], телмисартана [20] для снижения артериального давления (на 6–13 мм рт.ст.) у детей с артериальной гипертензией. Получены данные о возможном применении

Таблица 2. Рекомендуемые препараты для лечения артериальной гипертензии у детей* [2, 3]

Table 2. Recommended drugs for the treatment of hypertension in children* [2, 3]

Класс лекарственных препаратов	Препарат	Стартовая доза (для приема внутрь)	Максимальная доза
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Каптоприл (код АТХ: C09AA01)	Дети до 1 года – 0,05 мг/кг/прием 4 раза в сутки Старше 1 года – 0,5 мг/кг/прием 3 раза в сутки	6 мг/кг/сут
	Эналаприл (код АТХ: C09AA02)	С 1-го месяца жизни – 0,08 мг/кг/сут до 5 мг/сут (в 1 прием)	40 мг/сут
	Фозиноприл (код АТХ: C09AA09)	Старше 6 лет – 0,1 мг/кг/сут до 5 мг/сут Более 50 кг – 5 мг (в 1 прием)	От 0,6 мг/кг/сут до 40 мг/сут
	Лизиноприл (код АТХ: C09AA03)	Старше 6 лет – 0,07 мг/кг/сут до 5 мг/сут (в 1 прием)	0,6 мг/кг/сут до 40 мг/сут
	Рамиприл (код АТХ: C09AA05)	Старше 6 лет – 1,6 мг/м ² /сут (в 1 прием)	6 мг/м ² /сут
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Лозартан (код АТХ: C09CA01)	Старше 6 лет – 0,7 мг/кг/сут до 50 мг (в 1 прием)	1,4 мг/кг/сут до 100 мг/сут
	Ирбесартан (код АТХ: C09CA04)	6–12 лет – 75 мг/сут Старше 13 лет – 150 мг/сут (в 1 прием)	6–12 лет – 150 мг/сут Старше 13 лет – 300 мг/сут (в 1 прием)
	Кандесартан (код АТХ: C09CA06)	1–5 лет – 0,02 мг/кг/сут До 50 кг – 4 мг/сут Более 50 кг – 8 мг/сут (в 1 прием)	0,4 мг/кг/сут до 16 мг/сут До 50 кг – 16 мг/сут Более 50 кг – 32 мг/сут
	Олмесартан	Старше 6 лет Менее 35 кг – 10 мг/сут Более 35 кг – 20 мг/сут (в 1 прием)	Старше 6 лет Менее 35 кг – 20 мг/сут Более 35 кг – 40 мг/сут (в 1 прием)
	Валсартан	Старше 6 лет – 1,3 мг/кг (в 1 прием)	Старше 6 лет 2,7 мг/кг до 160 мг/сут (в 1 прием)
Антагонисты кальциевых каналов (дигидропиридиновые)	Амлодипин (код АТХ: C08CA01)	1–5 лет – 0,1 мг/кг/сут (в 1 прием) Старше 6 лет – 2,5 мг/сут (в 1 прием)	1–5 лет – 0,6 мг/кг/сут до 5 мг/сут до 10 мг/сут
	Фелодипин (код АТХ: C08CA02)	Старше 6 лет – 2,5 мг/сут (в 1 прием)	10 мг/сут
	Нифедипин замедленного высвобождения (код АТХ: C08CA05)	0,25–0,50 мг/кг/сут (в 1–2 приема)	От 3 мг/кг до 120 мг/сут
Диуретики	Гидрохлоротиазид (код АТХ: C03AA03)	1,0 мг/кг/сут (в 1–2 приема)	2,0 мг/кг/сут до 37,5 мг/сут
	Хлорталидон (код АТХ: C03BA04)	0,3 мг/кг/сут (в 1 прием)	2 мг/кг/сут до 50 мг/сут
	Хлоротиазид (код АТХ: C03AA04)	10 мг/кг/сут (в 1–2 приема)	20 мг/кг/сут до 375 мг/сут (в 1–2 приема)
	Индапамид (код АТХ: C03BA11)	1,5 мг/сут (в 1 прием)	1,5 мг/сут

Применение. * – у детей с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет.

валсартана у детей с 6-месячного возраста, причем не выявлены различия при назначении низких и высоких доз [33]. Важным следует считать нефропротективное действие кандесартана, на фоне приема которого продемонстрировано снижение протеинурии [37]. Побочные эффекты при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина регистрировались достаточ-

но редко: гипотония и головокружения – у 1,3% пациентов, головная боль – у 1,7%, гиперкалиемия – менее чем у 1% [20]. При назначении лекарственных средств этого класса необходимо избегать беременности у половозрелых девочек. В сравнительном исследовании применения эналаприла и лозартана [26], эналаприла и валсартана [34] для лечения артериальной

гипертензии была получена одинаковая степень снижения артериального давления.

Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые). При лечении артериальной гипертензии у детей и подростков могут использоваться пролонгированные блокаторы кальциевых каналов, производные дигидропиридина (амлодипин, фелодипин, нифедипин замедленного высвобождения). Поведен ряд клинических исследований по назначению указанных лекарственных средств, имеются данные об их эффективности в основном у детей старше 6 лет. Так, продемонстрированы эффективность и безопасность амлодипина, установлено выраженное дозозависимое снижение систолического и диастолического артериального давления. Эффект не зависел от пола, расы, периода полового созревания; препарат хорошо переносился [25]. В исследовании, посвященном действию фелодипина, была показана меньшая степень снижения артериального давления, но препарат также хорошо переносился [38]. Основные побочные эффекты: головокружение, гиперемия лица, периферические отеки, желудочно-кишечные расстройства, сердцебиение, мышечная слабость, лабильность настроения. Особые показания к назначению блокаторов кальциевых каналов: метаболический синдром, гипертрофия левого желудочка. В связи с возможным влиянием амлодипина на эмоциональную сферу рекомендуется регулярная оценка эмоционального состояния и мышечного тонуса пациента.

Диуретики. Эти препараты используются для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков в течение длительного времени, тем не менее у данной категории пациентов не проводилось рандомизированных клинических исследований с этими препаратами, за исключением эплеренона [39–41]. В исследовании, посвященном применению эплеренона в качестве монотерапии артериальной гипертензии, достоверное снижение артериального давления было выявлено только при приеме высоких доз препарата — более 50 мг. Как правило, диуретики назначают в комбинации с лекарственными препаратами из других групп (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, блокаторами кальциевых каналов). Тиазидные диуретики в качестве антигипертензивных средств применяют в низких дозах, высокие дозы не используют из-за возможности развития осложнений и побочных метаболических эффектов [40, 42]. Основные побочные эффекты: гипокалиемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия, нарушение потенции у юношей, ортостатическая гипотония. В связи с возможностью возникновения побочных эффектов необходим ежемесячный контроль ЭКГ, уровня калия, глюкозы, липидов крови.

β-Адреноблокаторы. Ранее считалось, что β-адреноблокаторы являются основными препаратами для терапии артериальной гипертензии как у взрослых,

так и у детей [1, 4, 43]. Были показаны эффективность и безопасность метопролола сукцината для лечения гипертензии у детей и подростков [44]. Для лечения детей с ренальной артериальной гипертензией β-адреноблокаторы использовались даже в сочетании с мочегонными средствами [45]. Однако полученные в последние время данные продемонстрировали, что применение β-адреноблокаторов ассоциируется с неблагоприятными метаболическими эффектами, в первую очередь со снижением толерантности к инсулину и появлением новых случаев сахарного диабета [5, 46]. В ходе последних рандомизированных исследований, проведенных у взрослых, было показано, что β-адреноблокаторы менее эффективны для устранения ремоделирования левого желудочка, утолщения интимы-медии и сосудистого ремоделирования по сравнению с блокаторами ангиотензиновых рецепторов и блокаторами кальциевых каналов [5, 47]. В настоящее время в связи с уточнением побочных эффектов этих препаратов их применение у детей и подростков ограничено [2, 3]. Нежелательным следует считать назначение β-адреноблокаторов в комбинации с мочегонными средствами, так как они способствуют развитию новых случаев сахарного диабета 2-го типа и предрасполагают к формированию метаболического синдрома [5]. Основным показанием к использованию β-адреноблокаторов у детей и подростков в настоящее время является выраженная тахикардия [2, 3]. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия, дающими минимальные неблагоприятные метаболические эффекты (метопролол, бисопролол) [46]. Опыта применения воздействующих на α- и β-адренорецепторы неселективных адреноблокаторов (карведилол и небиволол), оказывающих вазодилатирующее действие и широко используемых для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов, в детской практике нет.

Основные побочные эффекты: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница, ухудшение памяти, утомляемость, бронхоспастические реакции, гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, мышечная слабость, нарушение потенции у юношей. Противопоказаниями к назначению являются обструктивные заболевания легких, нарушения проводимости сердца, депрессия, гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия у спортсменов, физически активных пациентов и сексуально активных юношей. При назначении β-адреноблокаторов необходимы контроль за уровнем глюкозы, липидов в крови, регулярная оценка эмоционального состояния пациента и мышечного тонуса.

Возможности комбинированной терапии. В рекомендациях от 2018 г. подчеркивается, что для начала медикаментозного лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов целесообразно

сочетание двух препаратов (предпочтительно в виде фиксированной комбинации). Монотерапия рекомендуется только пациентам с артериальной гипертензией и низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Комбинированная терапия обладает рядом преимуществ: потенцирование антигипертензивного эффекта; компенсация контррегуляторных механизмов, которые запускаются на начальном этапе лечения; уменьшение числа побочных эффектов и улучшение переносимости препаратов; более эффективное предотвращение поражения органов-мишеней и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений; усиление органопротективного действия (улучшение почечного кровотока, экскреции натрия с мочой, повышение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение микроальбуминурии). Комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозы препаратов, более экономична, а главное — заметно повышает приверженность к лечению. Вследствие этих преимуществ на фоне комбинированной терапии у взрослых чаще достигаются целевые уровни артериального давления (у 94% против 43% у детей) [5].

Наиболее часто используются фиксированные комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл + гипотиазид; периндоприл + индапамид) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов с мочегонными (валсартан + гидрохлортиазид; телмисартан + гидрохлортиазид; азилсартана медоксомил + хлорталидон). Другой эффективной комбинацией является сочетание блокаторов кальциевых каналов с блокатором рецепторов ангиотензина или диуретиком. Примером таких фиксированных комбинаций могут быть: амлодипин + валсартан; амлодипин + лизиноприл; амлодипин + телмисартан. Эти комбинации метаболически нейтральны, могут использоваться при высоко/низкорениновых формах артериальной гипертензии, способствуют вазодилатации, оказывают натрийуретическое действие. К сожалению, до настоящего времени клинические рандомизированные исследования по применению фиксированных комбинаций в детской практике отсутствуют.

Резистентная артериальная гипертензия. Согласно современным представлениям артериальная гипертензия классифицируется как резистентная, если уровень артериального давления остается выше целевых значений, несмотря на прием 3 антигипертензивных препаратов из разных групп и более (в оптимальных дозах), один из которых — диуретик. Информация о распространенности резистентной артериальной гипертензии практически отсутствует даже у взрослых. По данным регистра, включающего 200 тыс. взрослых пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией, распространенность резистентной формы составляет 20% [48]. В детской практике резистентная артериальная гипертензия наиболее часто возникает на фоне симптоматических форм и развива-

ются на фоне следующих заболеваний: обструктивное апноэ во сне, первичный альдостеронизм (повышенное соотношение альдостерон/ренин), хроническая болезнь почек (при клиренсе креатинина <30 мл/мин), вазоренальная артериальная гипертензия на фоне стеноза почечной артерии, феохромоцитомы, синдром Кушинга, коарктация аорты. Кроме того, существуют моногенные формы артериальной гипертензии. Крайне важно своевременно диагностировать непосредственную причину гипертензии.

Тактика лечения резистентной артериальной гипертензии у детей аналогична таковой у взрослых. Результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют, что высокоэффективно подключение спиронолактона в составе комбинированной терапии из 3 групп гипотензивных препаратов (блокаторы кальциевых каналов + блокаторы рецепторов ангиотензина или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента + диуретик) [2, 49–51].

Для лечения резистентной артериальной гипертензии на фоне гиперреактивности симпатико-адреналовой системы у взрослых пациентов часто используются блокаторы имидазолиновых рецепторов (моксонидин). Назначение препарата способствует снижению систолического давления на 20 мм рт.ст. и диастолического — на 10 мм рт.ст., ведет к обратному развитию гипертрофии левого желудочка. Препарат дает благоприятный метаболический эффект, уменьшая инсулинорезистентность, повышая толерантность к глюкозе, нормализует показатели липидного обмена. Гипотензивный эффект увеличивается при сочетании с диуретиками [51]. До настоящего времени рандомизированных контролируемых исследований по применению препарата у детей не проводилось.

Тактика ведения пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией с частыми гипертоническими кризами также может включать назначение неселективных адреноблокаторов, воздействующих на α - и β -адренорецепторы (карведилол, лабетолол) [2, 3]. Для лечения больных с феохромоцитомой при подготовке к хирургическому удалению опухоли могут использоваться неселективные α -адреноблокаторы ($\alpha_1 + \alpha_2$), такие как феноксibenзамин, пироксан, вызывающие длительную блокаду α -адренорецепторов. Однако их прием сопровождается побочными эффектами (тахикардия, аритмии). Селективные α_1 -адреноблокаторы (доксазозин) оказывают пролонгированное действие, могут применяться 1 раз в день [2].

Лечение артериальной гипертензии в особых группах пациентов

Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек и протеинурией способствует прогрессированию основного заболевания. Очень часто у больных с хронической патологией почек артериальная гипертензия лучше выявляется по данным суточного мониторирования артериального

давления, чем в результате его однократного измерения. В большинстве рандомизированных исследований было показано, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина способствует не только нормализации артериального давления, но и уменьшению протеинурии [26, 30, 32, 37].

Для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа должны использоваться ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. При этом рекомендуется раннее назначение гипотензивной терапии для профилактики патологии почек и сосудистых нарушений [52].

Сочетание артериальной гипертензии и дислипидемии может способствовать раннему развитию субклинического атеросклероза [53–55]. В этом случае при лечении гипертензии должны применяться только метаболически нейтральные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, реже блокаторы кальциевых каналов [55].

Заключение

Распространенность артериальной гипертензии среди детей и подростков продолжает увеличиваться. Существует высокий риск сохранения у взрослого артериальной гипертензии, дебютировавшей в детстве. Артериальная гипертензия, возникшая в детстве, может приводить к изменениям в органах мишенях, что диктует необходимость ее своевременного лечения.

Общие принципы ведения детей и подростков с артериальной гипертензией включают следующие положения. При выявлении у ребенка или подростка высокого нормального артериального давления медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуется немедикаментозное лечение и наблюдение.

При выявлении у ребенка или подростка артериальной гипертензии 1-й степени низкого риска медикаментозная терапия назначается при неэффективности в течение 6–12 мес немедикаментозного лечения.

При выявлении у ребенка или подростка артериальной гипертензии 1-й степени высокого риска (сочетание с дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам, ожирением, изменениями в органах-мишенях) или артериальной гипертензии 2-й степени медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией. Перед началом медикаментозного лечения желательно проведение суточного мониторирования артериального давления для исключения гипертонии «белового халата» и верификации лабильного или стабильного варианта артериальной гипертензии. Гипотензивная терапия показана при стабильной артериальной гипертензии, при лабильном варианте целесообразно продолжить немедикаментозную терапию.

Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет, состояние вегетативной нервной системы, гипертрофия миокарда левого желудочка, функциональное состояние почек и др.). В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина являются препаратами первого выбора в лечении артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте. Лечение начинают с минимальной дозы и только одним лекарственным препаратом, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты. Если отмечается недостаточный гипотензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить его дозировку. В отсутствие гипотензивного эффекта или при плохой переносимости лекарственного средства проводится замена на препарат другого класса.

Желательно использовать препараты длительного действия, обеспечивающие контроль артериального давления в течение 24 ч при однократном приеме. При неэффективности монотерапии назначается комбинированная терапия с учетом оптимального сочетания. Наиболее эффективна комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов кальциевых каналов с мочегонными средствами (тиазидные или тиазидоподобные диуретики). Оценка эффективности гипотензивных препаратов проводится через 8–12 нед от начала лечения. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае: минимальная продолжительность — 3 мес, предпочтительная — 6–12 мес. При адекватно подобранной терапии после 3 мес непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном артериальном давлении. Контроль эффективности немедикаментозного лечения осуществляется 1 раз в 3 мес.

Результаты последних рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в США, Канаде, странах Европы, позволили расширить показания к использованию в педиатрии основных групп гипотензивных лекарственных средств, применяемых у взрослых. Назрела необходимость создания новых российских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии у детей и подростков. Очень важный аспект — вывод этих препаратов из категории «out of label», т.е. внесение соответствующих изменений в инструкции по применению. Необходимо продолжить проспективные исследования для оценки длительного эффекта гипотензивных препаратов на уровень артериального давления, изменения в органах-мишенях и сопутствующие метаболические нарушения, влияющие на риск развития сердечно-сосудистой патологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2 suppl): 555–576.
2. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., Blowey D., Carroll A.E., Daniels S.R. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(3): e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
3. Lurbea E., Agabiti-Roseic E., Cruickshank J.K., Dominiczake A., Erdinef S., Hirthg A. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(10): 1887–1920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
4. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(4): приложение1: 1–32. [Diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Russian recommendations (second revision). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(4): Suppl 1: 1–32. (in Russ)]
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Nerenberg K.A., Zarnke K.B., Leung A.A., Dasgupta K., Butalia S., McBrien K. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol* 2018; 34(5): 506–525. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.022
7. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–1911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-11
8. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285–2295.
9. Theodore R.F., Broadbent J., Nagin D., Ambler A., Hogan S., Ramrakha S. et al. Childhood to early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes. *Hypertension* 2015; 66(6): 1108–1115. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05831
10. Torrance B., McGuire K.A., Lewanczuk R., McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(1): 139–149.
11. Farpour-Lambert N.J., Aggoun Y., Marchand L.M., Martin X.E., Herrmann F.R., Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(25): 2396–2406. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.030
12. Kelley G.A., Kelley K.S., Tran Z.V. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol* 2003; 6(1): 8–16.
13. Tompkins C.L., Moran K., Freedom S., Brock D.W. Physical activity-induced improvements in markers of insulin resistance in overweight and obese children and adolescents. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7(3): 164–170.
14. Damasceno M.M., de Araújo M.F., de Freitas R.W., de Almeida P.C., Zanetti M.L. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice – an exploratory study. *J Clin Nurs* 2011; 20(11–12): 1553–1560. DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03608.x
15. Moore L.L., Bradlee M.L., Singer M.R., Qureshi M.M., Buendia J.R., Daniels S.R. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) eating pattern and risk of elevated blood pressure in adolescent girls. *Br J Nutr* 2012; 108(9): 1678–1685. DOI: 10.1017/S000711451100715X
16. Saneei P., Hashemipour M., Kelishadi R., Rajaei S., Esmailzadeh A. Effects of recommendations to follow the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet v. usual dietary advice on childhood metabolic syndrome: a randomized cross-over clinical trial. *Br J Nutr* 2013; 110(12): 2250–2259. DOI: 10.1017/S0007114513001724
17. Yang Q., Zhang Z., Kuklina E.V., Fang J., Ayala C., Hong Y. et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 130(4): 611–619. DOI: 10.1542/peds.2011-3870
18. Resnicow K., McMaster F., Bocian A., Harris D., Zhou Y., Snetselaar L. et al. Motivational interviewing and dietary counseling for obesity in primary care: an RCT. *Pediatrics* 2015; 135(4): 649–657. DOI: 10.1542/peds.2014-1880
19. Broccoli S., Davoli A.M., Bonvicini L., Fabbri A., Ferrari E., Montagna G. et al. Motivational interviewing to treat overweight children: 24-month follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016; 137(1): e20151979. DOI: 10.1542/peds.2015-1979
20. Chu P.Y., Campbell M.J., Miller S.G., Hill K.D. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J Cardiol* 2014; 6: 234–244. DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.234
21. Dionne J.M., Harris K.C., Benoit G., Feber J., Poirier L., Cloutier L. et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension. *Can J Cardiol* 2017; 33(5): 557–688. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.007
22. Croxtall J.D. Valsartan: in children and adolescents with hypertension. *Paediatr Drugs* 2012; 14(3): 201–207. DOI: 10.2165/11208990-000000000-00000
23. Wühl E., Trivelli A., Picca S., Litwin M., Peco-Antic A., Zurowska A. et al.; ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1639–1650. DOI: 10.1056/NEJMoa0902066
24. Wells T., Blumer J., Meyers K.E. Valsartan Pediatric Hypertension Study Group. Effectiveness and safety of valsartan in children aged 6 to 16 years with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(5): 357–365. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00432
25. Flynn J.T., Newburger J.W., Daniels S.R., Sanders S.P., Portman R.J., Hogg R.J. et al.; PATH-1 Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004; 145(3): 353–359.
26. Webb N.J., Shahinfar S., Wells T.G., Massaad R., Gleim G.W., Santoro E.P. et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int* 2012; 82(7): 819–826. DOI: 10.1038/ki.2012.210
27. Gartenmann A.C., Fossali E., von Vigier R.O., Simonetti G., Schmidtke J., Edefonti A. et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int* 2003; 64(4): 1450–1454.
28. Flynn J.T. Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(5):631–635.
29. Soffer B., Zhang Z., Miller K. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 795–800. DOI: 10.1016/S0895-7061(03)00900-2
30. Seeman T., Gilik J., Vondrak K., Simková E., Flögelová H., Hladíková M. et al. Regression of left-ventricular hypertrophy in children and adolescents with hypertension during Ramipril monotherapy. *Am J Hypertens* 2007; 20: 990–996.

31. Baker-Smith C.M., Benjamin D.K., Califf R.M. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 668–671. DOI: 10.1038/clpt.2009.231
32. Shahinfar S., Cano F., Soffer B.A., Ahmed T., Santoro E.P., Zhang Z. et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005; 18 (2, pt 1): 183–190.
33. Schaefer F., Coppo R., Bagga A., Senguttuvan P., Schlosshauer R., Zhang Y. et al. Efficacy and safety of valsartan in hypertensive children 6 months to 5 years of age. *J Hypertens* 2013; 31(5): 993–1000. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835f5721
34. Schaefer F., Litwin M., Zachwieja J., Zurowska A., Turi S., Grosso A. et al. Efficacy and safety of valsartan compared to enalapril in hypertensive children: a 12-week, randomized, double-blind, parallel-group study. *J Hypertens* 2011; 29(12): 2484–2490. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834c625c
35. Trachtman H., Hainer J.W., Sugg J. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 743–750. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.00022
36. Hazan L., Hernández Rodríguez O.A., Bhorat A.E., Miyazaki K., Tao B., Heyrman R. et al. Assessment of Efficacy and Safety of Olmesartan in Pediatric Hypertension Study Group. A double-blind, dose-response study of the efficacy and safety of olmesartan medoxomil in children and adolescents with hypertension. *Hypertension* 2010; 55(6): 1323–1330. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147702
37. Simonetti G.D., von Vigier R.O., Konrad M., Rizzi M., Fossali E., Bianchetti M.G. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(10): 1480–1482.
38. Trachtman H., Frank R., Mahan J.D., Portman R., Restaino I., Matalo T.K. et al. Clinical trial of extended release felodipine in pediatric essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 548–553. DOI: 10.1007/s00467-003-1134-0
39. Sica D.A., Carter B., Cushman W., Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 639–643. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512
40. Karnes J.H., Cooper-DeHoff R.M. Antihypertensive medications: benefits of blood pressure lowering and hazards of metabolic effects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 689–702. DOI: 10.1586/erc.09.31
41. Li J.S., Flynn J.T., Portman R., Davis I., Ogawa M., Shi H. et al. The efficacy and safety of the novel aldosterone antagonist eplerenone in children with hypertension: a randomized, double-blind, dose-response study. *J Pediatr* 2010; 157(2): 282–287. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.042
42. Meyers R.S., Siu A. Pharmacotherapy review of chronic pediatric hypertension. *Clin Ther* 2011; 33: 1331–1356. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.09.003
43. Poirier L., Lacourcière Y. The evolving role of β -adrenergic receptor blockers in managing hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28: 334–340. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.04.001
44. Batisky D.L., Sorof J.M., Sugg J., Llewellyn M., Klibaner M., Hainer J.W., et al. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr* 2007; 150(2): 134–139. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.09.034
45. Sorof J.M., Cargo P., Graepel J., Humphrey D., King E., Rolf C. et al. β -blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5): 345–350. DOI: 10.1007/s00467-002-0851-0
46. Poirier L., Tobe S.W. Contemporary use of beta-blocker: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol* 2014; 30: S9–15. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.12.001
47. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151
48. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635–1642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
49. Narayan H., Webb D.J. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(5): 34. DOI: 10.1007/s11906-016-0643-8
50. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., Webb D., Sever P., McInnes G. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment of drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386(10008): 2059–2068. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
51. White W.B., Turner J.R., Sica D.A. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., 2013. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(10): 743–757. DOI: 10.1016/j.jash.2014.06.005
52. Redwine K., Howard L., Simpson P., Li S.H., Yan K., James L. et al. Effect of placebo on ambulatory blood pressure monitoring in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(10): 1937–1942. DOI: 10.1007/s00467-012-2191-z
53. Juhola J., Magnussen C.G., Berenson G.S., Venn A., Burns T.L., Sabin M.A. et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation* 2013; 128: 217–224. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001614
54. Urbina E.M., Williams R.V., Alpert B.S., Collins R.T., Daniels S.R., Hayman L. et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54(5): 919–950. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639
55. Martino F., Puddu P.E., Pannarale G., Colantoni C., Martino E., Zanoni C. et al. Hypertension in children and adolescents attending a lipid clinic. *Eur J Pediatr* 2013; 172(12): 1573–1579. DOI: 10.1007/s00431-013-2082-8

Поступила: 19.12.18

Received on: 2018.12.19

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

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

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

Витамин D у детей при аллергических заболеваниях

Л.С. Калагина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Vitamin D in children with allergy

L.S. Kalagina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

В обзоре научной литературы представлены современные данные о витамине D у детей при аллергических заболеваниях: atopическом дерматите и бронхиальной астме. Приведены исследования о неблагоприятном влиянии гиповитаминоза D у детей с аллергическими заболеваниями (тяжесть и характер течения); отмечены положительные эффекты включения витамина D в стандартную терапию аллергических заболеваний у детей, в частности снижение частоты обострений.

Ключевые слова: дети, витамин D, аллергия.

Для цитирования: Калагина Л.С. Витамин D у детей при аллергических заболеваниях. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64:(1): 25–29. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–25–29

The review of the scientific literature provides the recent data on vitamin D for children with allergy: atopic dermatitis and bronchial asthma. The article describes the studies of the adverse effects of hypovitaminosis D in children with allergy; it admits the positive effect of vitamin D in the standard therapy of children allergies, in particular the reduction in the frequency of exacerbations.

Key words: children, vitamin D, allergy.

For citation: Kalagina L.S. Vitamin D in children with allergy. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2019; 64:(1): 25–29 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–25–29

Аллергические заболевания — (атопия) составляют генетически гетерогенную группу хронической иммуноассоциированной патологии [1]. Новую волну повышения их частоты у детей во многом связывают с материнским здоровьем [2]. Пищевая аллергия по-прежнему составляет значительную долю в структуре аллергических заболеваний [3].

В последнее десятилетие витамин D вновь привлекает внимание исследователей: в научной литературе его дефицит (гиповитаминоз) у детей представлен как глобальная проблема современности и пандемия, присущая всем нациям и народам [4]. Сообщается, что более половины населения мира имеют дефицит витамина D [5], а его оптимальный уровень в сыворотке крови не должен быть ниже 20 нг/мл [6]. В городах дефицит витамина D у детей более выражен [7], чем в сельской местности [8]. Наиболее выраженный гиповитаминоз отмечен у подростков [9]. Определены сезонные различия уровней витамина D, и наивысшие дозировки его пополнения рекомендуется назначать в зимнее время года с их уменьшением летом [10]. В настоящее время отсутствует согласованное мнение исследователей относительно оптимальных уровней витамина D для обеспечения жизнедеятельности детского орга-

низма, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения проблемы [11].

Роль витамина D в гомеостазе и метаболизме кальция хорошо изучена [12], быстро пополняются познания о его участии в модуляции иммунного ответа и воспаления [13, 14]. Большое число научных работ свидетельствует о связи повсеместного дефицита витамина D с атопией у детей [15–17]. Есть мнение, отрицающее эту связь [18], что подкрепляется отсутствием установленных данных об оптимальных уровнях витамина D в сыворотке крови у детей и необходимых дозах для его пополнения [19].

Витамин D (кальциферолы) — обобщающее наименование двух родственных жирорастворимых соединений — эргокальциферола и холекальциферола, способных накапливаться в организме с крайне неблагоприятными последствиями [20]. Эргокальциферол (витамин D₂) в организм ребенка может поступать только с пищей растительного происхождения; холекальциферол (витамин D₃) синтезируется в организме эпидермисом кожи под действием ультрафиолетовых лучей и поступает с пищей [21]. В связи с этим детям с атопией для пополнения запаса витамина D рекомендуется более длительное пребывание на солнце [22].

Витамин D поступает в организм в неактивной форме и за счет двухступенчатого метаболизма в печени, а затем в почках превращается в активную гормональную форму — кальцитриол, который тормозит трансформацию в почках по мере повышения его концентрации в крови [23]. Кальцитриол в комплексе

© Калагина Л.С., 2019

Адрес для корреспонденции: Калагина Людмила Сергеевна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекций Приволжского исследовательского медицинского университета

e-mail: kalaginal@mail.ru

603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

с белком-переносчиком транспортируется в клетки, где взаимодействует с внутриклеточными рецепторами и изменяет скорость трансляции различных белков [24].

Примечательны исследования, рассматривающие среди причин повсеместного распространения дефицита витамина D изменения в печени по типу холестаза [25]. Выраженный гиповитаминоз D отмечается у детей с ожирением, особенно при его сочетании с бронхиальной астмой и стеатозом печени [26–28].

Значительное число научных работ посвящено изучению уровней витамина D у беременных как стартовому потенциалу защиты ребенка от атопии. Установлена связь гиповитаминоза D беременной женщины с повышенным риском развития у ребенка аллергических заболеваний: бронхиальной астмы, атопического дерматита и их сочетания [29–31]. Исследователи констатируют, что защита детей от атопии на протяжении 10 лет их жизни обеспечивается уровнями витамина D у их матерей при беременности [32]. Предлагается гиповитаминоз D матери рассматривать как фактор риска развития атопии у ребенка наряду с генетической предрасположенностью к ней [33, 34]. Менее выраженный дефицит витамина D отмечен у детей, находящихся на грудном вскармливании более 6 мес, что существенно снижает риск формирования атопии у таких младенцев на протяжении 3 лет их жизни [35].

Многочисленные научные работы отмечают зависимость начала приступа бронхиальной астмы и его тяжести у ребенка от уровня витамина D в сыворотке крови [36–38]. Содержание витамина D у ребенка в сыворотке крови предлагается использовать как тест, прогнозирующий начало приступа бронхиальной астмы [39]. В последние годы установлен генетический полиморфизм внутриклеточных рецепторов витамина D и их взаимосвязь с генетическими и иммунологическими вариантами бронхиальной астмы [40]. Представлены научные работы, отрицающие зависимость начала приступов бронхиальной астмы и их тяжести у детей от уровня витамина D [41, 42], предполагаются другие варианты взаимосвязи указанных факторов [43].

Ряд научных работ посвящен изучению витамина D у детей с пищевой аллергией. Установлена зависимость обострений заболевания от дефицита витамина D, в том числе при пищевой аллергии без повышения уровня общего IgE [44, 45]. Это трактуется исследователями как недостаточность поступления витамина D с продуктами питания [46]. Отмечена зависимость обострений сезонного аллергического ринита и атопического дерматита от гиповитаминоза D [47, 48].

В ряде исследований при атопии у детей установлено сочетание наиболее высоких уровней общего IgE с очень низкими уровнями витамина D в сыворотке

крови [49]. Следует подчеркнуть противоречивость данных литературы о влиянии уровня витамина D на развитие и прогрессирование аутоиммунных заболеваний [50, 51].

Немало научных работ посвящено изучению дополнительного назначения витамина D беременным женщинам для профилактики атопии у детей. Представлены различные результаты этих исследований, свидетельствующие как о снижении риска развития атопических заболеваний у детей [52], так и об отсутствии влияния [53].

В большинстве научных работ получены положительные результаты воздействия препаратов витамина D на иммунный ответ организма ребенка. Установлены иммуномодулирующие эффекты витамина D, нормализующие соотношения Th1/Th2 у здоровых новорожденных [54] и детей с атопическим дерматитом [55]. Отмечено повышение параметров клеточного иммунитета у здоровых детей 1-го года жизни [56] и детей, больных бронхиальной астмой [57] после назначения витамина D. У детей с бронхиальной астмой выявлены противовоспалительные эффекты добавок витамина D — понижение образования Th-17 [58] и повышение уровня IL-10 [59]. В то же время есть мнение, отрицающее влияние дополнительно назначенного витамина D на иммунитет детей [60].

Немало научных работ свидетельствует о положительных эффектах препаратов витамина D при терапии бронхиальной астмы, укорачивающих и облегчающих ее приступы [61, 62]. Наилучший эффект отмечен при сочетании витамина D с пробиотиками [63], что существенно повышает эффективность лечения глюкокортикостероидами [64]. Установлено положительное влияние витамина D на результаты аллергенспецифической иммунотерапии у детей с бронхиальной астмой [65].

Витамин D интенсивно изучается при инфекционных заболеваниях, в том числе у детей, что обусловлено его участием в продукции антимикробных пептидов, дающих прямые противомикробные эффекты и являющихся ключевыми компонентами врожденного иммунитета [66, 67]. Однако изучение витамина D при инфекциях у больных (детей и взрослых) с атопией представлено единичными работами зарубежных авторов. В них рассматривается лишь стафилококковая инфекция кожи и слизистой оболочки носа. Установлена зависимость гиповитаминоза D с распространенностью патогенных штаммов золотистого стафилококка на коже при тяжелых формах атопического дерматита у детей [68, 69]. Отмечено, что при аллергическом рините золотистый стафилококк у детей (60,3%) и у взрослых (52,5%) в сочетании с эпидермальным стафилококком (соответственно 26,8 и 35,3%) доминируют в микрофлоре слизистой оболочки носа, конкурируя между собой [70]. Сообщается, что при инфекциях

у детей, как и при атопии, наиболее высокие уровни общего IgE сочетаются с очень низкими уровнями витамина D в сыворотке крови [71].

Заключение

Компенсация дефицита витамина D является важной задачей профилактики и лечения, направленных на повышение качества жизни и улучшение здоровья детей с аллергическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hendaus M.A., Jomha F.A., Ehlayel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 7(12): 361–72. DOI: 10.1093/pch/prx007
2. Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Эпигенетические факторы риска внутриутробной сенсибилизации к аллергенам в системе мать–плод–новорожденный. *Детские инфекции* 2017; 16(4): 25–29. [Lityaeva L.A., Nosyрева S.Yu. Epigenetic risk factor of fetal sensitization to allergens in the system mother–fetus–newborn. *Detskie infektsii* (Children infections) 2017; 16(4): 25–29. (in Russ)]
3. Булатова Е.М., Бойцова Е.А., Шабалов А.М. Распространенность пищевой непереносимости и пищевой аллергии у детей Санкт-Петербурга. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; 93(3): 14–21. [Bulatova E.M., Boytsova E.A., Shabalov A.M. Frequency of food intolerance and food allergy in children of Saint Petersburg. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky* 2014; 93(3): 14–21. (in Russ)]
4. Chiappini E., Vierucci F., Ghatti F., de Martino M., Galli L. Vitamin D Status and Predictors of Hypovitaminosis D in Internationally Adopted Children. *PLoS One* 2016; 11(9): e0158469. DOI: 10.1371/journal.pone.0158469
5. Nabeta H.W., Kasolo J., Kiggundu R.K., Kiragga A.N., Kiguli S. Serum vitamin D status in children with protein-energy malnutrition admitted to a national referral hospital in Uganda. *BMC Res Notes* 2015; 7(8): 418. DOI: 10.1186/s13104-015-1395-2
6. Rathi N., Rathi A. Vitamin D and child health in the 21st century. *Indian Pediatr* 2011; 48(8): 619–625.
7. Bose S., Breyse P.N., McCormack M.C., Hansel N.N., Rusher R.R., Matsui E. et al. Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma. *Nutr J* 2013; 12(12): 81. DOI: 10.1186/1475-2891-12-81
8. Fang-Mercado L.C., Urrego-Álvarez J.R., Merlano-Barón A.E., Meza-Torres C., Hernández-Bonfante L., López-Kleine L. et al. Influence of lifestyle, diet and vitamin D on atopy in a population of Afro-descendant Colombian children. *Rev Alerg Mex* 2017; 64(3): 277–290.
9. Science M., Maguire J.L., Russell M.L., Smieja M., Walter S.D., Loeb M. Prevalence and predictors of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in rural Canadian children. *Paediatr Child Health* 2017; 22(3): 125–129. DOI: 10.1093/pch/prx007
10. Aglipay M., Birken C.S., Parkin P.C., Loeb M.B., Thorpe K., Chen Y. et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Winter-time Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA* 2017; 318(3): 245–254. DOI: 10.1001/jama.2017.8708
11. López-González D., Méndez-Sánchez L., Guagnelli M.Á., Clark P. Vitamin D deficiency in childhood: an opportunity for prevention. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2015; 72(4): 225–234. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2015.01.011
12. Чекалова Н.Г., Матвеева Н.А., Силкин Ю.Р., Чекалова С.А., Додонов А.В., Кожеевникова Т.М. Комплексная оценка здоровья школьников с разным состоянием костно-мышечной системы. *Гигиена и санитария* 2014; 93(4): 66–70. [Chekalova N.G., Matveeva N.A., Silkin Yu.R., Chekalova S.A., Dodonov A.V., Kogevnikova T.M. Comprehensive assessment of the health of schoolchildren with different conditions of the musculoskeletal system. *Gigiena i sanitariya* 2014; 93(4): 66–70. (in Russ)]
13. Miraglia Del Giudice M., Allegorico A. The Role of Vitamin D in Allergic Diseases in Children. *Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13–15, 2015. J Clin Gastroenterol* 2016; 50(2): 133–135. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000679
14. Zhang M., Shen F., Petryk A., Tang J., Chen X., Sergi C. “English Disease”: Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link and Child Neglect Issues. *Nutrients* 2016; 8(11): 722.
15. Смирнова Г.И., Румянцев П.Е. Витамин D и аллергические болезни у детей: обзор. *Российский педиатрический журнал* 2017; 20(3): 166–172. [Smirnova G.I., Rumyantsev R.E. Vitamin D and allergic diseases in children: review. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* (Russian journal of pediatrics) 2017; 20(3): 166–172. (in Russ)]
16. Yang A.R., Kim Y.N., Lee B.H. Dietary intakes and lifestyle patterns of Korean children and adolescents with atopic dermatitis: Using the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV, V), 2007–11. *Ecol Food Nutr* 2016; 55(1): 50–64. DOI: 10.1080/03670244.2015.1072813
17. Kolokotroni O., Middleton N., Kouta C., Raftopoulos V., Yiallourous P.K. Association of Serum Vitamin D with Asthma and Atopy in Childhood: Review of Epidemiological Observational Studies. *Mini Rev Med Chem* 2015; 15(11): 881–899.
18. Tolppanen A.M., Sayers A., Granell R., Fraser W.D., Henderson J., Lawlor D.A. Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiol* 2013; 24(2): 310–319. DOI: 10.1097/EDE obo 13e318280dd5e
19. Willits E.K., Wang Z., Jin J., Patel B., Motosue M., Bhagia A. et al. Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38(3): 21–28. DOI: 10.2500/app.2017.38.4043
20. Sowell K.D., Keen C.L., Uriu-Adams J.Y. Vitamin D and Reproduction: From Gametes to Childhood. *Healthcare (Basel)* 2015; 3(4): 1097–1120. DOI: 10.3390/healthcare3041097
21. Ahmed S.Z., Jaleel A., Hameed K., Qazi S., Suleman A. Does vitamin D deficiency contribute to the severity of asthma in children and adults? *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27(2): 458–463.
22. San T., Muluk N.B., Cingi C. 1,25 (OH)2D3 and specific IgE levels in children with recurrent tonsillitis, and allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77(9): 1506–1511. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.06.019
23. Caprio M., Infante M., Calanchini M., Mammi C., Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleio-

- tropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord* 2017; 22(1): 27–41. DOI: 10.1007/s40519-016-0312-6
24. Pike J.W., Meyer M.B., Bishop K.A. Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor—an update on mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13 (1): 45–55. DOI: 10.1007/s11154-011-9198-9.
 25. Mohammadi B., Najafi M., Farahmand F., Motamed F., Gharjzadeh M., Mohammadi J. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and rickets in children with cholestasis in Iran. *Acta Med Iran* 2012; 50(7):482–485.
 26. Malespin M., Sleesman B., Lau A., Wong S.S., Cotler S.J. Prevalence and correlates of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Chinese American children. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(4): 345–349. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000121
 27. Lautenbacher L.A., Jariwala S.P., Markowitz M.E., Rastogi D. Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(12): 1276–1283. DOI: 10.1002/ppul.23485
 28. Sezer O.B., Buluş D., Hizli Ş., Andiran N., Yılmaz D., Ramadan S.U. Low 25 hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosis in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(7): 783–788. DOI: 10.1515/jpem-2015-0426
 29. Feng H., Xun P., Pike K., Wills A.K., Chawes B.L., Bisgaard H. et al. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(5): 1508–1517. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.065
 30. Wei Z., Zhang J., Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(6): 612–619. DOI: 10.1111/pai.12593
 31. Chiu C.Y., Huang S.Y., Peng Y.C., Tsai M.H., Hua M.C., Yao T.C. et al. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26(4): 337–343. DOI: 10.1111/pai.12384
 32. Allan K.M., Prabhu N., Craig L.C., McNeill G., Kirby B., McLay J. et al. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children. *Eur Respir J* 2015; 45(4): 1027–1036. DOI: 10.1183/09031936.00102214
 33. Liu X., Arguelles L., Zhou Y., Wang G., Chen Q., Tsai H.J. et al. Longitudinal trajectory of vitamin D status from birth to early childhood in the development of food sensitization. *Pediatr Res* 2013; 74(3): 321–326. DOI: 10.1038/pr.2013.110/
 34. Chawes B.L., Bonnelykke K., Jensen P.F., Schoos A.M., Heickendorff L., Bisgaard H. Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COP-SAC2000 birth cohort study. *PLoS One* 2014; 9(6): e99856. DOI: 10.1371/journal.pone.0099856
 35. Turck D., Vidailhet M., Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., Chouraqui J.P., Darmaun D., Dupont C., Frelut M.L., Girardet J.P., Goulet O., Hankard R., Rieu D., Simeoni U. Breast-feeding: health benefits for child and mother. *Arch Pediatr* 2013; 20(2): 29–48. DOI: 10.1016/S0929-693X(13)72251-6
 36. Sypniewska G., Krintus M., Fulgheri G., Siodmiak J., Kuligowska-Prusinska M., Stepien-Jaszowska B. et al. 25-Hydroxyvitamin D, biomarkers of eosinophilic inflammation, and airway remodeling in children with newly diagnosed untreated asthma. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38(3): 29–36. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4026
 37. Turkeli A., Ayaz O., Uncu A., Ozhan B., Bas V.N., Tufan A.K. et al. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(1): 26–36.
 38. Arikoglu T., Kuyucu S., Karaismailoglu E., Batmaz S.B., Balci S. The association of vitamin D, cathelicidin, and vitamin D binding protein with acute asthma attacks in children. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36(4): 51–58. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3848
 39. Bener A., Ehlayel M.S., Tulic M.K., Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157(2): 168–175. DOI: 10.1159/000323941
 40. Zhang Y., Wang Z., Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma. *DNA Cell Biol* 2017; 36(8): 682–692. DOI: 10.1089/dna.2017.3730
 41. Kavitha T.K., Gupta N., Kabra S.K., Lodha R. Association of Serum Vitamin D Levels with Level of Control of Childhood Asthma. *Indian Pediatr* 2017; 54(1): 29–32.
 42. Esfandiari N., Alaei F., Fallah S., Babaie D., Sedghi N. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr* 2016; 42(1): 108. DOI: 10.1186/s13052-016-0300-5
 43. Savilahti E.M., Mäkitie O., Kukkonen A.K., Andersson S., Viljakainen H., Savilahti E., Kuitunen M. Serum 25-Hydroxyvitamin D in Early Childhood Is Nonlinearly Associated with Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170(3): 141–148. DOI: 10.1159/000447636
 44. Guo H., Zheng Y., Cai X., Yang H., Zhang Y., Hao L. et al. Correlation between serum vitamin D status and immunological changes in children affected by gastrointestinal food allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018; 46(1): 39–44. DOI: 10.1016/j.aller.2017.03.005
 45. Foong R.X., Meyer R., Dziubak R., Lozinsky A.C., Godwin H., Reeve K. et al. Establishing the prevalence of low vitamin D in non-immunoglobulin-E mediated gastrointestinal food allergic children in a tertiary centre. *World Allergy Organ J* 2017; 10(1): 4. DOI: 10.1186/s40413-016-0135-y
 46. Sova C., Feuling M.B., Baumler M., Gleason L., Tam J.S., Zafra H. et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract* 2013; 28(6): 669–675. DOI: 10.1177/0884533613505870
 47. Kutluğ S., Kılıç M., Bilgici B., Pakso Ş., Yıldırım A., Sancak R. An evaluation of vitamin D levels in children with seasonal allergic rhinitis during pollen season. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(5): 446–451. DOI: 10.1111/pai.12728/
 48. Cheon B.R., Shin J.E., Kim Y.J., Shim J.W., Kim D.S., Jung H.L. et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J Pediatr* 2015; 58(3): 96–101. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.3.96
 49. Ozdogan S., Sari G., Aktan I.H., Aydin B., Irmak C., Cavdar S. Vitamin D Status, Lung Function and Atopy in Children with Asthma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017; 27(5): 292–295. DOI: 2615
 50. Reinert-Hartwall L., Honkanen J., Härkönen T., Ilonen J., Simell O., Peet A. et al. Diabimmune Study Group. No association between vitamin D and β -cell autoimmunity in Finnish and Estonian children. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(8): 749–760. DOI: 10.1002/dmrr.2550
 51. Bouaddi I., Rostom S., El Badri D., Hassani A., Chkirate B., Abouqal R. et al. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 115. DOI: 10.1186/1471-15-115
 52. Wolsk H.M., Chawes B.L., Litonjua A.A., Hollis B.W., Waage J., Stokholm J. et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186657. DOI: 10.1371/journal.pone.0186657
 53. Bunyavanich S., Rifas-Shiman S.L., Platts-Mills T.A., Workman L., Sordillo J.E., Camargo C.A.Jr. et al. Prenatal,

- perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 1063–1070. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.031
54. Papadopoulou A., Bountouvi E., Papaevangelou V., Priftis K.N. Maternal Vitamin D Status and Development of Asthma and Allergy in Early Childhood. *Mini Rev Med Chem* 2015; 15(11): 900–912.
 55. Vestita M., Filoni A., Congedo M., Foti C., Bonamonte D. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *J Immunol Res* 2015; 2015: 257879. DOI: 10.1155/2015/257879
 56. Looman K.I.M., Jansen M.A.E., Voortman T., van den Heuvel D., Jaddoe V.W.V., Franco O.H. et al. The role of vitamin D on circulating memory T cells in children: The Generation R study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(6): 579–587. DOI: 10.1111/pai.12754
 57. Wawrzyniak A., Lipińska-Opalka A., Zdanowski R., Lewicki S., Murawski P., Kalicki B. Evaluation of selected immunological parameters and the concentration of vitamin D in children with asthma. Case-control study. *Cent Eur J Immunol* 2017; 42(1): 101–106. DOI: 10.5114/ceji.2017.67323
 58. Hamzaoui A., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Ammar J., Hamzaoui K. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children. *Immunobiol* 2014; 219(11): 873–879. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.07.009
 59. Youssef D.M., Elshal A.S., Abo Elazem A.A. Assessment of immune status in relation to vitamin D levels in children on regular hemodialysis. *Saudi J. Kidney Dis Transpl* 2012; 23(2): 267–273.
 60. Bonanno A., Gangemi S., La Grutta S., Malizia V., Riccobono L., Colombo P. et al. 25-Hydroxyvitamin D, IL-31, and IL-33 in children with allergic disease of the airways. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:520241. DOI: 10.1155/2014/520241
 61. Alansari K., Davidson B.L., Yousef K.I., Mohamed A.N.H., Alattar I. Rapid vs Maintenance Vitamin D Supplementation in Deficient Children With Asthma to Prevent Exacerbations. *Chest* 2017; 152(3): 527–536. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.021
 62. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T., Akiyama N., Ida H., Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2016; 71(7): 1001–1009. DOI: 10.1111/all.12856
 63. Miraglia Del Giudice M., Maiello N., Allegorico A., Iavarazzo L., Capasso M., Capristo C. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 plus vitamin D3 as ancillary treatment in allergic children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117(6): 710–712. DOI: 10.1016/j.anai.pone.0158469
 64. Tse S.M., Kelly H.W., Litonjua A.A., Van Natta M.L., Weiss S.T., Tantisira K.G., Childhood Asthma Management Program Research Group. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(1): 53–60. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.005
 65. Majak P., Jerzyńska J., Smejda K., Stelmach I., Timler D., Stelmach W. Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109(5): 329–35. DOI: 10.1016/j.anai.2012.08.002
 66. 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 противоинфекционной защиты: обзор. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2017; 96(4): 172–179. [Zakharova I.N., Klimov L.Ja., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbonya S.V. et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrics*. 2017; 96(4): 172–179. (in Russ)]
 67. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина* 2015; 86(1): 124–130. [Maltsev S.V., Rylova N.V. Vitamin D and immunity. *Prakticheskaya meditsina (Practical medicine)* 2015; 86 (1): 124–130. (in Russ)]
 68. Gilaberte Y., Sanmartín R., Aspiroz C., Hernandez-Martin A., Benito D., Sanz-Puertolas P. et al. Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Virulence Genes of Staphylococcus aureus Isolates Colonizing Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015; 32(4): 506–513. DOI: 10.1111/pde.12436/
 69. Hon K.L., Tsang Y.C., Pong N.H., Ng C., Ip M., Leung T.F. Clinical features and Staphylococcus aureus colonization/infection in childhood atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2016; 27(3): 235–240. DOI: 10.3109/095-46634.2015.1093586
 70. Батуро А.П., Романенко Э.Е., Леонова А.Ю., Ярцева А.С., Савлевич Е.Л., Макроносова М.А. Доминирование Staphylococcus aureus в микробиоценозе полости носа у детей и взрослых с инфекционным аллергическим ринитом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2015; 1: 72–4. [Batur A.P., Romanenko E.E., Leonova A.Yu., Iartseva A.S., Savlevich E.L., Mokronosova M.A. Domination of Staphylococcus aureus in microbiocenosis of nasal cavity in children and adults with infectious and allergic rhinitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii* 2015; 1: 72–74. (in Russ)]
 71. Jiang K., Lu X.X., Wang Y., Chen H.B., Shu L.H. Relationship between serum 25-hydroxyl-vitamin D3 levels and galectin-3 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid in children with asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015; 17(12): 1301–1305.

Поступила: 07.11.18

Received on: 2018.11.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности гемодинамического статуса у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде

Г.Г. Хубулава¹, С.П. Марченко¹, А.Б. Наумов¹, О.В. Невмержицкая², О.Ю. Чупаева¹, А.А. Селиверстова¹, Ю.С. Александрович¹, К.В. Пшениснов¹, Н.Г. Пилюгов¹, О.Ю. Терешенко¹, Л.Л. Попова¹, М.С. Андреев¹

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

²ГБУЗ «Родильный дом №18», Санкт-Петербург, Россия

Peculiarities of hemodynamic status of healthy newborns in early neonatal period

G.G. Khubulava¹, S.P. Marchenko¹, A.B. Naumov¹, O.V. Nevmerzhitskaya², O.Yu. Chupaeva¹, A.A. Seliverstova¹, Yu.S. Aleksandrovich¹, K.V. Pshenishnov¹, N.G. Pilyugov¹, O.Yu. Tereshenko¹, L.L. Popova¹, M.S. Andreev¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

²Maternity hospital No. 18, Saint-Petersburg, Russia

Исследование посвящено оценке показателей гемодинамики у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде. Обследованы 76 здоровых новорожденных в возрасте до 7 сут. У 12 (15,7%) из 76 детей была диагностирована задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу и 14 (18,49%) были недоношенными. Оценивали диаметр выносящего тракта левого желудочка, ствола легочной артерии, кольца митрального и трикуспидального клапанов. Методом дисков определяли конечный диастолический объем левого желудочка. Интегральную скорость потока в выносящем тракте левого желудочка, стволе легочной артерии, на митральном и трикуспидальном клапанах определяли пульсовым доплером. После выполнения ультразвукового исследования рассчитывали индекс ударного объема, сердечный индекс, общее периферическое сосудистое сопротивление и индекс доставки кислорода.

Результаты. Установлено, что интегральная скорость потока является ключевым показателем центральной гемодинамики, определяющим величину ударного объема. Масса тела и наличие функционирующих фетальных коммуникаций не оказывают существенного влияния на индексированные показатели системного потока крови у здоровых новорожденных. Имеется прямая корреляция между интегральной скоростью кровотока и индексом ударного объема, характерная для всех внутрисердечных анатомических структур.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, задержка внутриутробного развития, гемодинамика, сердечный выброс, интегральная скорость кровотока.

Для цитирования: Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б., Невмержицкая О.В., Чупаева О.Ю., Селиверстова А.А., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Пилюгов Н.Г., Терешенко О.Ю., Попова Л.Л., Андреев М.С. Особенности гемодинамического статуса у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 30–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-30-38

The study is devoted to the assessment of hemodynamic parameters in healthy newborns in the early neonatal period. The authors examined 76 healthy newborns aged up to 7 days. 12 (15.7%) of 76 children were diagnosed with intrauterine growth retardation of hypotrophic type and 14 children (18.49%) were premature. The authors evaluated the diameter of the outgoing tract of the left ventricle, pulmonary artery trunk, mitral and tricuspid valve rings. The disc method was used to determine the final diastolic volume of the left ventricle. The pulse Doppler was used to determine the integrated flow rate in the outflow tract of the left ventricle, the pulmonary artery trunk, on the mitral and tricuspid valves. After US there were calculated the stroke volume index, cardiac index, total peripheral vascular resistance and oxygen delivery index.

The results. It integral flow rate was found to be a key indicator of central hemodynamics, which determines the magnitude of the stroke volume. Body weight and the presence of functioning fetal communications do not have a significant impact on the indexed systemic blood flow in healthy newborns. There is a direct correlation between the integral blood flow velocity and the stroke volume index, which is characteristic of all intracardiac anatomical structures.

Key words: newborns, premature newborns, intrauterine growth retardation, hemodynamics, cardiac output, integral blood flow velocity.

For citation: Khubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B., Nevmerzhitskaya O.V., Chupaeva O.Yu., Seliverstova A.A., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Pilyugov N.G., Tereshenko O.Yu., Popova L.L., Andreev M.S. Peculiarities of hemodynamic status of healthy newborns in early neonatal period. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 30–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-30-38

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Хубулава Геннадий Григорьевич — д.м.н., член-корр. РАМН, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8873-7071

E-mail: ggkh07@rambler.ru

Марченко Сергей Павлович — д.м.н., проф. кафедры сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4785-4532

Наумов Алексей Борисович — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии—реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0323-0162

Чупаева Ольга Юрьевна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии—реанимации для детей с кардиохирургической патологией Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4204-6915

Селиверстова Анастасия Алексеевна — врач-кардиолог, врач ультразвуковой диагностики отделения анестезиологии и реанимации для детей с кардиохирургической патологией клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2992-2255
Александрович Юрий Станиславович — д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии—реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2131-4813

Пшениснов Константин Викторович — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии—реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Пилогов Николай Геннадьевич — зав. отделением анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Санкт-Петербург-

ского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5905-683X

Терешенко Ольга Юрьевна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии—реанимации для детей с кардиохирургической патологией Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4629-1061

Попова Лилия Леонтьевна — врач кардиолог отделения анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0622-8367

Андреев Михаил Сергеевич — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4700-0265
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Невмержицкая Оксана Владимировна — к.м.н., зам. гл. врача по неонатологии родильного дома №18, ORCID: 0000-0002-3993-6899
193312 Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 6

Оценка скорости системного потока крови у новорожденных в критическом состоянии — один из основополагающих факторов, определяющих стратегию и тактику дальнейших терапевтических мероприятий [1]. В классическом представлении оценка гемодинамического статуса подразумевает применение инвазивных методов диагностики, однако их использование в практической неонатологии невозможно [2]. Именно поэтому основным методом оценки гемодинамического статуса у новорожденных является ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца [3]. Одним из ключевых методов определения скорости системного потока крови у новорожденных с помощью ультразвука служит способ определения ударного объема крови с помощью пульсового доплера [4].

Сущность метода заключается в определении интегральной скорости потока в каком-либо анатомическом образовании сердечно-сосудистой системы (выносящий тракт левого желудочка, аортальный клапан, восходящая аорта, митральный клапан, трикуспидальный клапан, клапан легочной артерии, ствол легочной артерии) и площади сечения данного анатомического образования. Произведение этих значений является объемом крови, протекающим в данном анатомическом образовании за одну систолу, и соответствует ударному объему [5].

Теоретически значения ударного объема при одновременном измерении на легочной артерии, в выносящем тракте левого желудочка, в аорте, на трикуспидальном клапане, на митральном клапане должны быть одинаковыми при условии точности измерения (анатомических размеров исследуемых объектов, скорости потока) и отсутствии внутрисердечного шунтирования. Однако часто эти значения могут существенно варьировать [6].

Оценка центральной гемодинамики не ограничивается показателями, характеризующими скорость системного кровотока. Определение периферического сосудистого сопротивления, доставки кислорода дает дополнительное представление об имеющихся гемодинамических нарушениях [7]. На основании совокуп-

ности данных о центральной гемодинамике, представленных в виде сердечного индекса, периферического сосудистого сопротивления, доставки кислорода, возможно принять более обоснованное решение о необходимости коррекции гемодинамического статуса [3].

В то же время методика оценки гемодинамического статуса у новорожденных мало изучена и требует проведения дальнейших исследований. Это подтверждается и тем, что данные, отражающие показатели гемодинамического статуса, определяемого с помощью неинвазивных методик, существенно различаются у разных исследователей, при этом референсные показатели сердечного индекса у новорожденных отсутствуют [3, 7, 8]. По нашему мнению, изучение особенностей гемодинамического статуса у здоровых новорожденных с помощью неинвазивных технологий и их стандартизация позволят получить объективную информацию о референсных значениях в целях последующего выявления патологических нарушений, что и послужило основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования: изучить особенности гемодинамического статуса у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Характеристика детей и методы исследования

Показатели гемодинамики были оценены у 76 здоровых новорожденных в возрасте до 7 сут, родившихся в Перинатальном центре Клинической больницы ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» в период с 2014 по 2017 г. Средний возраст детей с момента рождения составил 5 (3,0–5,3) сут, срок гестации 39 (37–39) нед, масса тела 3631 (3450–3721) г. Площадь поверхности тела была равна 0,23 (0,22–0,24) м². Все дети, включенные в исследование, были в стабильном состоянии, не имели витальных нарушений и врожденных пороков сердца.

У 12 (15,7%) из 76 пациентов была диагностирована задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу и 14 (18,49%) детей были недоношенными. В исследование были включены 20 (26,3%) мальчиков и 56 (73,7%) девочек.

Кардиосонография была выполнена в рамках скринингового обследования. У всех пациентов оценивали неинвазивное артериальное давление, показатели предуктальной сатурации гемоглобина кислородом пульсирующей крови (SpO_2) на правой верхней конечности с помощью монитора Drager Infinity и концентрацию гемоглобина в капиллярной крови.

УЗИ сердца проводили на аппарате SanoScape S6 с последующим вычислением расчетных параметров гемодинамики. При выполнении УЗИ оценивали диаметр выносящего тракта левого желудочка, ствола легочной артерии, кольца митрального и трикуспидального клапанов. Методом дисков определяли конечный диастолический объем левого желудочка. Интегральную скорость потока в выносящем тракте левого желудочка, стволе легочной артерии, на митральном и трикуспидальном клапанах определяли пульсовым доплером.

После выполнения УЗИ сердца по формулам рассчитывали индекс ударного объема, сердечный индекс, общее периферическое сосудистое сопротивление и индекс доставки кислорода. Формулы для расчета представлены ниже:

$$\text{Индекс ударного объема} = \frac{VTI \times D^2 \times 0,785}{\text{Площадь поверхности тела}},$$

где VTI (см) — интегральная скорость потока; D (см) — диаметр анатомической структуры; коэффициент $0,785 = \pi/4$.

$$\text{Сердечный индекс} = \text{Индекс ударного объема} \times \text{Частота сердечных сокращений};$$

$$\text{Индекс доставки кислорода (IDO}_2\text{)}, \frac{\text{мл/мин}}{\text{м}^2} = 1,39 \cdot \text{СИ} \cdot \text{Hb} \cdot \text{SpO}_2/100;$$

где коэффициент 1,39 (мл/г) — константа Гюфнера; СИ — сердечный индекс (л/мин/м²); Hb — концентрация гемоглобина (г/л); SpO_2 — сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови (%).

$$\text{ОПСС (SVR)} = \frac{(\text{Среднее АД})}{(\text{Сердечный индекс})};$$

где ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, АД — артериальное давление.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программных средств пакета Sta-

tistica v.6.0. с использованием методов описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализа. Ввиду того что не все полученные данные в исследовании соответствовали закону о нормальном распределении, полученные результаты представлены в виде среднего значения (m) и стандартного отклонения (SD), при асимметричном распределении данных результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей [Q1; Q3], а также минимальных и максимальных значений.

Результаты

При выполнении УЗИ установлено, что средний диаметр аорты составил 6,2 (6,0–6,7) мм, легочной артерии — 7,5 (7,0–8,0) мм, а выносящего тракта левого желудочка — 7,6 (7,5–8,0) мм. Средний диаметр колец митрального и трикуспидального клапанов был одинаков и составил 9 мм. Следует отметить, что для перечисленных показателей было характерно асимметричное распределение, причем преобладали меньшие значения. Вероятнее всего, это обусловлено значительным числом детей с задержкой внутриутробного развития. Данные исследования интегральной скорости потока на уровне различных анатомических структур, представлены в табл. 1. Полученные результаты соответствовали нормальному распределению.

Значения индекса ударного объема представлены в табл. 2. Показатели, полученные при измерении ударного объема на уровне легочной артерии, не соответствовали закону нормального распределения, в то время как значения индекса ударного объема, измеренные на уровне митрального, трикуспидального клапанов и выносящего тракта левого желудочка, соответствовали этому закону. В идеальной гемодинамической модели в отсутствие внутрисердечного шунта индекс ударного объема должен быть одинаковым на всех точках измерения, однако при попарном сравнении с помощью параметрических и непараметрических методов были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$) этого показателя при сравнении на разных клапанах.

С целью исключения влияния изменений ударного объема на разных клапанах вследствие сброса крови через овальное окно и открытый артериальный проток был выполнен статистический анализ в зависимости от наличия/отсутствия фетальных коммуникаций.

Таблица 1. Интегральная скорость потока

Table 1. Integrated flow rate

Интегральная скорость потока, см	Me	Q1	Q3	Мин	Макс
На уровне выносящего тракта левого желудочка					
На уровне легочной артерии	14,75	13	16,1	10,7	21
На уровне левого желудочка	12	10,4	14	6,8	19
На уровне митрального клапана	10	8,1	11,7	6,3	17
На уровне трикуспидального клапана	11	8,9	12,1	6	17,2

Установлено, что выявленные статистически значимые различия по данному показателю сохраняются и внутри групп. Однако достоверных различий при попарном сравнении индекс ударного объема на каждом клапане между группами пациентов в зависимости от наличия функционирующих фетальных коммуникаций выявлено не было ($p=0,11$). Статистически значимых различий по ИУО на каждом клапане в зависимости от массы тела новорожденных также не было отмечено: менее 2500 г и более 2500 г ($p=0,18$). С позиций клинической практики крайне важно, что различия по ИУО, измеренного на уровне выносящего тракта левого желудочка, статистически значимо не различаются между группами пациентов в зависимости от функционирования фетальных коммуникаций.

Значения сердечного индекса соответствовали закону о нормальном распределении на всех исследуемых

внутрисердечных структурах. Как максимальные, так и минимальные значения сердечного индекса отмечались на митральном и трикуспидальном клапанах. Максимальные значения были характерны для уровня атриовентрикулярного клапана; минимальные значения (менее 2,2 л/мин/м²) отмечались на уровне выносящего тракта левого желудочка и на трикуспидальном клапане (табл. 3).

Средние значения сердечного индекса у всех новорожденных находились в диапазоне 3,5–4,5 л/мин/м², отсутствовали различия между группами с функционирующими фетальными коммуникациями и без таковых (рис. 1, а). Статистически значимых различий по значениям сердечного индекса в зависимости от массы тела также выявлено не было (рис. 1, б).

При расчете индекса доставки кислорода (табл. 4) было установлено, что средние его значения находи-

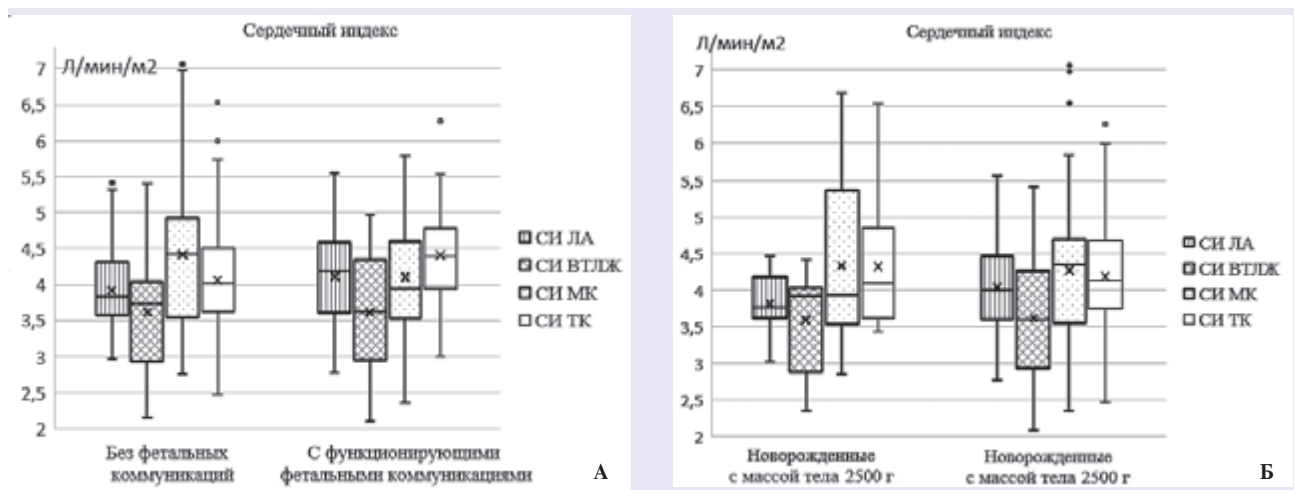


Рис. 1. Значения сердечного индекса в зависимости от наличия функционирующих фетальных коммуникаций (А) и массы тела (менее 2500 г и более 2500 г; Б)

Fig. 1. Cardiac index depending on the presence of functioning fetal communications (А) and the body weight (less than 2500g and more than 2500g; Б)

Таблица 2. Индекс ударного объема

Table 2. Stroke volume index

Индекс ударного объема, мл/м ²	Me	Q1	Q3	Мин	Макс
На уровне легочной артерии	27,5	25,25	30,9	18,3	43,6
На уровне выносящего тракта левого желудочка	25,3	22,4	29,1	15,7	37,8
На уровне митрального клапана	30,3	26,1	34,3	17,6	49,9
На уровне трикуспидального клапана	29,9	26,5	33,6	10,1	43,5

Таблица 3. Сердечный индекс

Table 3. Cardiac index

Сердечный индекс, л/мин/м ²	Me	Q1	Q3	Мин	Макс
На уровне легочной артерии	3,9	3,6	4,3	2,7	5,5
На уровне выносящего тракта левого желудочка	3,6	2,9	4,0	2,1	5,4
На уровне митрального клапана	4,2	3,5	4,7	2,3	7,0
На уровне трикуспидального клапана	4,1	3,7	4,7	1,5	6,5

лись в диапазоне 665–787 мл/мин/м². Минимальные значения были характерны при определении скорости потока на уровне выносящего тракта левого желудочка (383 мл/мин/м²) и на трикуспидальном клапане (310 мл/мин/м²). Максимальное значение (1405 мл/мин/м²) определялось при регистрации скорости потока на уровне митрального клапана.

При расчете общего периферического сосудистого сопротивления было установлено, что большинство данных (за исключением этого показателя на уровне легочной артерии) не соответствовало закону о нормальном распределении. Минимальное значение общего периферического сосудистого сопротивления составило 6 мм рт.ст./мин/м², а максимальное – 28,4 мм рт.ст./м², 480 дин/с/см⁻⁵ и 2240 дин/с/см⁻⁵



Рис. 2. Индекс конечного диастолического объема левого желудочка у новорожденных с функционирующими фетальными коммуникациями и без таковых
Fig. 2. Left ventricular end-diastolic volume index depending on the presence of functioning fetal communications

Таблица 4. Индекс доставки кислорода
Table 4. Oxygen delivery index

Индекс доставки кислорода, мл/мин/м ²	Ме	Q1	Q3	Мин	Макс
На уровне легочной артерии	715,8	638,9	824,4	445,7	1131,5
На уровне выносящего тракта левого желудочка	653,4	536,4	777,6	383,9	1089,5
На уровне митрального клапана	787,0	636,6	901,4	425,4	1405,8
На уровне трикуспидального клапана	790,7	667,0	885,0	310,0	1218,8

Таблица 5. Общее периферическое сосудистое сопротивление
Table 5. Systemic vascular resistance

Общее периферическое сосудистое сопротивление, ед. Вуда (мм рт.ст./мин/м ²)	Ме	Q1	Q3	Мин	Макс
На уровне митрального клапана	12,6	11,0	14,0	6,0	22,1
На уровне легочной артерии	13,1	11,6	14,9	9,0	21,2
На уровне трикуспидального клапана	12,7	11,0	14,0	7,8	28,4
На уровне выносящего тракта левого желудочка	14,6	12,3	17,4	9,2	27,8

соответственно (табл. 5), медиана находилась в пределах 12,6–14,6 мм рт.ст./м².

Установлено, что среднее значение индекса конечного диастолического объема составляет 40,2 мл/м², медиана – 38,2 мл/м², минимальная величина – 29,0 мл/м². Статистически значимых различий между группами в зависимости от массы тела и наличия/отсутствия функционирующих фетальных коммуникаций выявлено не было (рис. 2).

На основании корреляционно-регрессионного анализа значений интегральной скорости потока и индекса ударного объема для выносящего тракта левого желудочка была выявлена сильная прямая корреляция между указанными показателями (R=0,78; p=0,001). На графике полученные данные

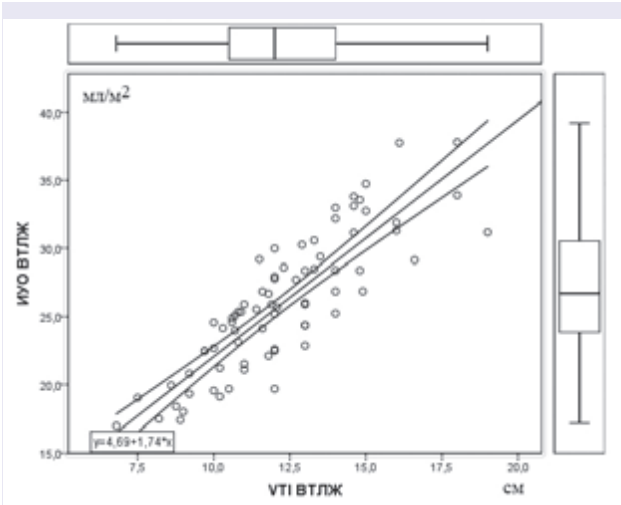


Рис. 3. Регрессионная модель зависимости индекса ударного объема выносящего тракта левого желудочка от интегральной скорости кровотока
Fig. 3. Regression model left ventricular outflow tract stroke volume index and velocity time integral

представлены линиями регрессии и 95% доверительного интервала (рис. 3).

Построена регрессионная модель (представленная в виде $Y=b_0+b_1X$) зависимости индекса ударного объема (ИУО) в выносящем тракте левого желудочка от скорости интегрального потока, измеренного в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ). Рассчитанная модель имеет вид: ИУО ВТЛЖ = $4,69+1,74 \cdot \text{VTI ВТЛЖ}$ при $p=0,001$ для константы b_0 и $p=0,01$ для коэффициента b_1 .

Аналогичные корреляции были характерны для легочной артерии ($R=0,79$; $p=0,001$) митрального ($R=0,82$; $p=0,001$) и трикуспидального ($R=0,25$; $p=0,01$) клапанов. Рассчитанная модель для легочной артерии (ЛА): ИУО ЛА = $4,45+1,63 \cdot \text{VTI ЛА}$ (при $p=0,045$ для константы b_0 и $p=0,001$ для коэффициента b_1). Для индекса ударного объема, определенного в потоке митрального клапана (МК), модель имеет вид: ИУО МК = $5,3+2,5 \cdot \text{VTI МК}$ (при $p=0,01$ для константы b_0 и $p=0,01$ для коэффициента b_1).

Обсуждение

Анатомические структуры

Ударный объем крови, проходящий через определенную анатомическую структуру, напрямую зависит от ее площади поперечного сечения. В стандартном варианте определения площади сечения отверстия в клинической практике применяется ее расчет исходя из анатомического диаметра структуры. Однако этот метод может давать значимые погрешности. Неточность измерения поперечного сечения анатомической структуры связана с реальным несоответствием биологической формы сечения геометрической фигуре идеального круга. Так, анатомические исследования показали, что выносящий тракт левого желудочка может иметь неправильную форму (рис. 4) и измерение его размеров может быть выполнено как по короткой, так и по длинной оси. В этой ситуации реальный расчет площади сечения имеет существенные погрешности.

Такие же погрешности в оценке площади сечения существуют при ее расчете на атриовентрикулярных клапанах, когда реальная форма эффективного отверстия существенно отличается от формы идеального круга. Таким образом, измерение площади сечения посредством расчета диаметра анатомического отверстия может давать погрешности в сторону завышения реальных значений.

Интегральная скорость потока

Полученные нами значения интегральной скорости потоков на разных клапанах соответствовали закону нормального распределения Гаусса и были сопоставимы с данными других исследований [1]. Особого внимания заслуживает то, что интегральная скорость потока не зависит от массы тела здорового новорожденного. Это дает основания полагать, что расчет системной скорости потока по предложенной мето-

дике может быть универсальным для всех пациентов, независимо от массы тела. При нормальных анатомических размерах внутрисердечных структур, соответствующих массе пациента (с отклонением не более 1 z), значения интегрального потока имеют сильную прямую корреляцию с индексом ударного объема.

Индекс ударного объема

Индекс ударного объема как прямое отражение производительности желудочка был рассчитан индивидуально на основании данных площади поверхности тела, интегральной скорости потока через анатомическую структуру и ее диаметра. Выявлены статистически значимые различия индекса ударного объема в зависимости от анатомических и физиологических особенностей каждого клапана. Особого обсуждения заслуживает и то, что наличие функционирующих фетальных коммуникаций и масса новорожденного ребенка не оказывают существенного влияния на рассматриваемый показатель.

Наиболее вероятная причина различий по индексу ударного объема в зависимости от клапана заключается в погрешности, которую дает применяемая методика. Так, для расчета ударного объема одним из ключевых показателей является площадь эффективного сечения, которая рассчитывается на основании данных о диаметре анатомической структуры. В то же время известно, что поперечное сечение как выносящего тракта левого желудочка, так и открытого атриовентрикулярного клапана может иметь неправильную форму. Таким образом, выявленные погрешности в измерении индекса ударного объема на разных клапанах имеют методологическую основу, и клиническая оценка данного показателя и его производных должна выполняться с учетом этих особенностей.

В то же время постоянство и равномерность распределения внутрисердечного потока крови у людей с двухжелудочковой физиологией, отсутствующим значимым внутрисердечным шунтированием дают основание полагать, что интегральная скорость потока на разных анатомических структурах у здоровых

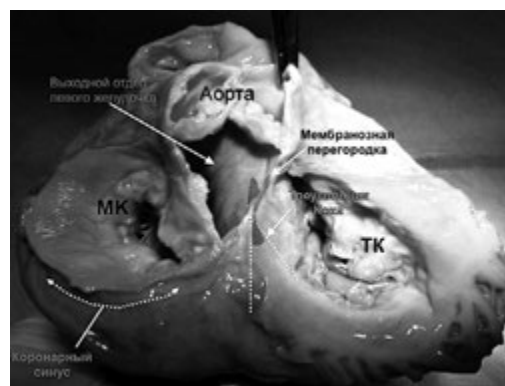


Рис. 4. Анатомия выносящего тракта левого желудочка
ТК — трикуспидальный клапан; МК — митральный клапан.
Fig. 4. Anatomy of left ventricular outflow tract

людей является примерно одинаковой, а ее изменения могут быть обусловлены анатомическими размерами этих структур. Таким образом, следует предположить, что должна быть линейная зависимость индекса ударного объема от интегральной скорости потока у здоровых людей с нормальными размерами внутрисердечных структур. В нашем исследовании с помощью корреляционно-регрессионного анализа были выявлены прямые сильные связи, частично подтверждающие данное предположение. Дополнительно было установлено, что оценка индекса ударного объема по потоку через трикуспидальный клапан без учета его размеров недостаточно точна.

На основании регрессионного анализа нами были определены ориентировочные значения индекса ударного объема в зависимости от скорости интегрального потока для приблизительного расчета этого показателя в клинической практике (табл. 6).

Сердечный индекс, скорость системного потока

Сердечный индекс как интегральная оценка скорости системного потока в клинической практике является ключевым показателем центральной гемодинамики и напрямую зависит от ударного объема и частоты сердечных сокращений. Полученные в исследовании величины сердечного индекса в целом соответствуют общепринятым показателям, однако нами были зафиксированы максимальные значения до 7 л/мин/м², в частности при определении потока на митральном клапане и 6,5 л/мин/м² на трикуспидальном, что не соответствует общепринятым представлениям.

Существует вероятность завышения данных значений, связанного с методологией исследования. Это подтверждается несоответствием системного потока крови между митральным клапаном и выносящим трактом левого желудочка, между трикуспидальным клапаном и стволом легочной артерии. При детальном анализе для выявления причин несоответствия потоков на разных клапанах не было найдено взаимосвязи с функционированием фетальных коммуникаций и массой новорожденных.

В практической реаниматологии основная клиническая проблема в оценке гемодинамического статуса у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, состоит в выявлении тяжелых нарушений системного кровотока, приводящих к расстройствам гемодинамики. В настоящем исследовании минимальное значение сердечного индекса (2,1 л/мин/м²) было отмечено на уровне выносящего тракта левого желудочка, что полностью согласуется с классическими представлениями о системном потоке крови у человека. В литературе имеются сведения, что новорожденные в переходном периоде кровообращения могут нормально переносить снижения сердечного индекса до 1,7 л/мин/м² [10]. В то же время данные о системном потоке крови, полученные с помощью оценки интегральной скорости кровотока,

Таблица 6. Значения индекса ударного объема на клапанах сердца в зависимости от измеренной интегральной скорости потока

Table 6. Stroke volume index on heart valves depending on the velocity time integral

Интегральная скорость потока, см	Индекс ударного объема, мл/м ²		
	легочная артерия	выносящий тракт левого желудочка	митральный клапан
6	14	15	20
9	19	20	27
10	20	22	30
12	24	25	35
14	27	29	40
16	30	32	45
18	33	36	50
20	37	39	55
22	40	42	60
24	43	46	65

существенно варьируют в различных исследованиях. Так, при оценке гемодинамики у пациентов в стабильном состоянии, проведенной И.В. Борониной и соавт. [3], сердечный индекс составлял 3,05 (2,4–3,5) л/мин/м². Однако авторы отмечают, что вариационный размах во время исследования по сердечному индексу составлял от 1,5 до 10 л/мин/м².

В работе А.А. Лебеденко и соавт. [11] сердечный индекс у детей в стабильном состоянии в разных группах был равен 3,91±1,20 и 4,37±0,95 л/мин/м². П.И. Миоочкиным и соавт. [12] сердечный индекс у пациентов в стабильном состоянии составил 5,37 (3,9–6,5) л/мин/м², а в исследовании И.В. Виноградовой [13] расчетный сердечный индекс достигал 10 л/мин/м². В исследовании, выполненном Ю.С. Александровичем и соавт. [14], было установлено, что на фоне стабилизации состояния у новорожденных сердечный индекс достигал 1,73 (1,21–2,6) л/мин/м². В нашем исследовании минимальное значение сердечного индекса составило 1,5 л/мин/м² при измерении на трикуспидальном клапане.

Кроме того, необходимо отметить отсутствие сильной корреляции между интегральной скоростью кровотока и индексом ударного объема на уровне трикуспидального клапана. Это указывает на большую вариабельность ударного объема, определяемого на трикуспидальном клапане, в связи с чем информативность измерения ударного объема методом доплерографии на данном клапане вызывает большие сомнения.

В то же время отсутствие статистически значимых различий между группами в зависимости от функционирования фетальных коммуникаций и массы тела, а также соответствие данных закону о нормальном рас-

пределении свидетельствуют о возможности использования референсных значений сердечного индекса для новорожденных и оценки соотношения легочного и системного кровотока. Поэтому в качестве наиболее объективного минимального значения у здоровых новорожденных нами предлагается значение сердечного индекса, измеренного в потоке выносящего тракт левого желудочка и составляющего $2,1 \text{ л/мин/м}^2$.

Определенная в нашем исследовании тесная взаимосвязь интегральной скорости потока в выносящем тракте левого желудочка, легочной артерии и митральном клапане и индекса ударного объема позволяет построить модель для определения минимальной скорости потока, соответствующей минимально допустимому сердечному индексу при определенной частоте сердечных сокращений. Так, при частоте сердечных сокращений 130 уд/мин нормальные значения сердечного индекса могут быть при интегральной скорости потока в выносящем тракте левого желудочка, равной 6 см (рис. 5).

Индекс доставки кислорода

Доставка кислорода считается ключевым показателем, отражающим гемодинамический и кислородный статус человека [15]. Минимальное значение индекса доставки кислорода нами было определено как 310 мл/мин/м^2 при регистрации ударного объема на трикуспидальном клапане и 383 мл/мин/м^2 — в выносящем тракте левого желудочка. С учетом особенностей регистрации ударного объема на трикуспидальном клапане полученный показатель может казаться несколько заниженным, поэтому более объективное минимальное значение может быть получено при измерениях на уровне выносящего тракта левого желудочка.

Общее периферическое сопротивление

Оценка общего периферического сосудистого сопротивления проводилась по упрощенной методике, без использования в расчетах центрального венозного давления [1, 15–17]. Полученные данные имели достаточно большой разброс, что связано как с методологией определения системного потока крови, так и с исключением из расчетов центрального венозного давления. Полученные величины дают представления о рефе-

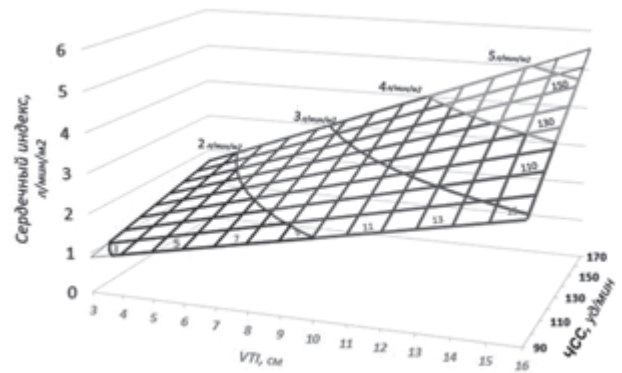


Рис. 5. Определение сердечного индекса в выносящем тракте левого желудочка в зависимости от интегральной скорости кровотока и частоты сердечных сокращений (ЧСС)
Fig. 5. Estimation of cardiac index in left ventricular outflow tract based on velocity time integral and heart rate

ренсных значениях периферического сосудистого сопротивления у здоровых новорожденных, рассчитанных без учета центрального венозного давления.

Индекс конечного диастолического объема

На основании планиметрической оценки индекса конечного диастолического объема были получены данные, сопоставимые с результатами других работ. Особого внимания заслуживает и то, что масса здорового новорожденного ребенка не влияет на величину этого индекса; тем самым подтверждается универсальность индексированных показателей в оценке гемодинамического статуса.

Выводы

1. Интегральная скорость потока является ключевым показателем центральной гемодинамики, определяющим величину ударного объема.
2. Масса тела и наличие функционирующих фетальных коммуникаций не оказывают существенного влияния на индексированные показатели системного потока крови у здоровых новорожденных.
3. Имеется прямая корреляция между интегральной скоростью кровотока и индексом ударного объема, характерная для всех внутрисердечных анатомических структур.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. DeWaal K.A. Central blood flow measurements in newborn infants. Newcastle, 2013; 86.
2. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е издание, перераб. и доп. Архангельск, 2015; 392. [Kuz'kov V.V., Kirov M.Yu. Invasive monitoring of haemodynamics in intensive therapy and anesthesiology. Arhangel'sk, 2015; 392. (in Russ)]
3. Боронина И.В., Александрович Ю.С., Шмаков А.Н., Ошанова Л.С. Возможность использования ультразвукового монитора неинвазивного контроля гемодинамики у новорожденных. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2017; 7(3): 70–74. [Boronina I.V., Aleksandrovich Yu.S., Shmakov A.N., Oshanova L.S. The possibility to use the ultrasound monitor of non-invasive control of hemodynamics in newborns. Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2017; 7(3): 70–74. (in Russ)]
4. Tissot C. Basics of Functional echocardiography in children and neonates. Front Pediatr 2017; 5: 1–13. DOI: 10.3389/fped.2017.00235
5. DeBoode W.R., Groot R., Hoeven J.G. Neonatal hemodynamic monitoring: validation in an experimental animal model. Willem-Pieter de Boode, 2010; 191.

6. DeWaal K.A. The methodology of doppler-derived central blood flow measurements in newborn infants. *Int J Pediatr* 2012; 2012(3): 1–13. DOI: 10.1155/2012/680162
7. Сурков Д.Н., Капустина О.Г., Снисарь В.И. Диагностика и лечение кардиоваскулярных расстройств у новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2011; 2: 68–78. [Surkov D.N., Kapustina O.G., Snisar V.I. diagnosis and therapy of cardiovascular disorders. *Rossiyskiy vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2011; 2: 68–78. (in Russ)]
8. Alverson D.C., Eldridge M., Dillon T., Yabek S., Berman W. Noninvasive pulsed doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J Pediatr* 1982; 101(1): 46–50. DOI: 10.1016/S0022-3476(82)80178-9
9. He S.R., Zhang C., Liu Y.M., Sun Y.X., Zhuang J., Chen J.M., Madigan V.M. *et al.* Accuracy of the ultrasonic cardiac output monitor in healthy term neonates during postnatal circulatory adaptation. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(15): 2284–2289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.15.008
10. Mertens L., Seri I., Marek J., Arletaz R., Barker P., McNamara P., Moon-Grady A.J. *et al.* Writing Group of the American Society of echocardiography (ASE); European Association of echocardiography (EAE); Association for European Pediatric Cardiologists (AEPIC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: Practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12(10): 715–736. DOI: 10.1093/ejehocardi/jer181
11. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Левчин А.М., Аверкина Л.А. Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию мозга в раннем неонатальном периоде. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(1): 71–78. DOI: 10.21508/1027. [Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Kozyreva T.B., Levchin A.M., Averkina L.A. Time course of cardiac structural and functional changes in babies in the first year of life who have sustained transient myocardial ischemia in the early neonatal period. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 71–78. (in Russ)]
12. Миночкин П.И., Волосников Д.К., Киреева Г.Г. Неинвазивный мониторинг гемодинамики у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2012; 57(3): 12–16. [Minochkin P.I., Volosnikov D.K., Kireeva G.G. Noninvasive hemodynamic monitoring in newborn infants with multiple organ dysfunction. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(3): 12–16. (in Russ)]
13. Виноградова И.В. Становление центральной гемодинамики у недоношенных детей с очень низкой массой и экстремальной массой тела с дыхательными нарушениями. *Вестник чувашского университета* 2013; 3: 288–292. [Vinogradova I.V. Formation of central haemodynamics at prematurely born children with very low and extremely low weight of the body with respiratory infringements. *Vestnik chuvashskogo universiteta* 2013; 3: 288–292. (in Russ)]
14. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Кушнерик Л.А., Паршин Е.В., Блинов С.А., Андреев В.В. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в зависимости от этиологии критического состояния. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2011; 8(6): 41–47. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Kushnerik L.A., Parshin E.V., Blinov S.A., Andreev V.V. The specific features of oxygen status in newborn infants in relation of the etiology of critical condition. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* 2011; 8(6): 41–47. (in Russ)]
15. Gutierrez J.A., Theodorou A.A. Oxygen delivery and oxygen consumption in pediatric critical care. In: *Pediatric Critical Care Study Guide*. Springer; 2012; 19–39. www.springer.com/978-0-85729-992-2
16. DeWaal K., Evans N. Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis. *J Pediatr* 2010; 156(6): 918–922. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.12.026
17. Zonnenberg I., DeWaal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr* 2012; 101(3): 247–251. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02468.x

Поступила: 08.05.18

Received on: 2018.05.08

Все иллюстрации, представленные в статье, являются оригинальными и выполнены авторами исследования.

All the illustrations presented in the article are original and made by the authors of the study.

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

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

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

Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения

А.И. Малышкина, Е.А. Матвеева, О.М. Филькина, И.С. Ермакова

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова»
Минздрава России, Иваново, Россия

The health status of children born after in vitro fertilization in their first 12 months of life

A.I. Malyshkina, Ye.A. Matveeva, O.M. Filkina, I.S. Yermakova

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russia

Для изучения состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения от одноплодной и многоплодной беременности, проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей, особенностей процедуры экстракорпорального оплодотворения, результатов проспективного клинического наблюдения детей до достижения возраста 1 года с оценкой показателей физического, нервно-психического развития, заболеваемости и инвалидности. Установлено, что многоплодие при беременности, наступившей при использовании экстракорпорального оплодотворения, является фактором риска преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и формирования перинатальной патологии. Дети, рожденные от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, в возрасте 1 года не отличались от детей, родившихся от самопроизвольной беременности, по параметрам физического и нервно-психического развития, а также факту отсутствия у них инвалидности. Дети с массой тела при рождении менее 1500 г от многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения на 1-м году жизни не отличались от детей от многоплодной беременности, зачатых естественным путем, по показателям заболеваемости, инвалидности, физического и нервно-психического развития. Процедура экстракорпорального оплодотворения не является негативным фактором для формирования здоровья детей, родившихся от одноплодной и многоплодной беременности. В связи с этим основным неблагоприятным фактором, влияющим на состояние здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения, служит многоплодие и связанная с ним недоношенность.

Ключевые слова: дети, новорожденные, первый год жизни, экстракорпоральное оплодотворение, одноплодная беременность, многоплодная беременность.

Для цитирования: Малышкина А.И., Матвеева Е.А., Филькина О.М., Ермакова И.С. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 39–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-39-45

To study the health status of children of the first 12 months of life born after in vitro fertilization from single and multiple pregnancies, the authors analyzed obstetric and gynecological anamnesis of mothers, peculiarities of the procedure of extracorporeal fertilization, the results of a prospective clinical observation of children under 1 year with the assessment of physical, neuro-psychological development, morbidity and disability. It was found that multiple pregnancy due after in vitro fertilization is a risk factor for preterm birth, birth of children with low body weight and the formation of perinatal pathology. Children born from a single pregnancy after in vitro fertilization, at the age of 1 year did not differ from children born from spontaneous pregnancy, in terms of physical and neuropsychological development parameters, and absence of disability. Morbidity, disability, physical and neuropsychic development of children with a birth weight of less than 1,500 g from multiple pregnancies after in vitro fertilization did not differ from children from multiple natural pregnancies in the first 12 months of life. The procedure of in vitro fertilization is not a negative factor for the formation of the health of children born from single and multiple pregnancies. In this regard, the multiple pregnancy and the associated prematurity is the main factor affecting the health of children born after in vitro fertilization.

Key words: children, newborns, first 12 months of life, in vitro fertilization, singleton pregnancy, multiple pregnancy.

For citation: Malyshkina A.I., Matveeva Ye.A., Filkina O.M., Yermakova I.S. The health status of children born after in vitro fertilization in their first 12 months of life. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(1): 39–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-39-45

Демографическая ситуация в России характеризуется стабильным снижением рождаемости, начавшимся еще в советский период [1]. Немалый вклад в эту ситуацию наряду с социально-экономическими факторами вносит бесплодие — доля бес-

плодных браков в России достигает 10–20% [1, 2]. В настоящее время государство уделяет большое внимание данной проблеме. Применение для лечения бесплодия вспомогательных репродуктивных технологий — это определенный демографический

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Малышкина Анна Ивановна — д.м.н., доц., директор Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-1145-0563
e-mail: ivniimid@inbox.ru

Матвеева Екатерина Александровна — к.м.н., уч. секретарь Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3266-610X

Филькина Ольга Михайловна — д.м.н., проф., зав. отделом охраны здоровья детей Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2228-748X

Ермакова Ирина Сергеевна — аспирант отдела охраны здоровья детей Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-0157-7293
153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

резерв. С каждым годом увеличивается число беременностей и родов после экстракорпорального оплодотворения. Так, в Ивановской области число проведенных циклов экстракорпорального оплодотворения увеличилось с 59 в 2008 г. до 949 в 2017 г., а эффективность данного метода лечения бесплодия — с 28,8 до 42,2% соответственно. Однако имеющиеся в отечественной и иностранной литературе данные, касающиеся качества здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения, разрозненны и противоречивы [3, 4]. В то время как одни исследователи указывают на повышение риска развития у детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения, перинатальных осложнений [5], врожденных пороков [6, 7], генетической патологии [8–11], другие авторы заявляют о том, что состояние здоровья и развитие детей данной категории ничем не отличаются от таковых у детей, зачатых естественным путем [12–21].

Цель исследования: изучить состояние здоровья и факторы его определяющие у детей 1-го года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения.

Характеристика детей и методы исследования

В Ивановском научно-исследовательском институте материнства и детства проводилось исследование по изучению состояния здоровья в раннем неонатальном периоде всех детей, родившихся после экстракорпорального оплодотворения в 2012–2013 гг. Всего за этот период родились 434 ребенка (262 — от одноплодной беременности и 172 от многоплодной). Для изучения состояния здоровья детей на 1-м году жизни, рожденных от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, было проведено проспективное наблюдение 212 детей, родившихся после экстракорпорального оплодотворения, и 212 детей, зачатых естественным путем.

Для изучения состояния здоровья глубоко недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г от многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, было проведено сплошное проспективное исследование состояния здоровья в раннем неонатальном периоде и на 1-м году жизни 54 детей, родившихся с 2011 по 2015 г. после экстракорпорального оплодотворения, и 60 детей, зачатых естественным путем. Группы детей были подобраны парно-сопряженным методом и были сопоставимы по плодности беременности, полу, гестационному возрасту, антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар при рождении.

Методы исследования включали проспективное клиническое наблюдение детей до достижения возраста 1 года, выкопировку данных из форм №11-1/у-03 «Индивидуальная карта пациента при применении вспомогательных репродуктивных технологий», №096/у «История родов», №097/у «История развития

новорожденного», №003/у «Медицинская карта стационарного больного» отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, №112/у «История развития ребенка», актов и протоколов медико-социальной экспертизы. Оценка физического развития детей 1-го года жизни осуществлялась центильным методом с использованием региональных нормативов. Оценка нервно-психического развития детей 1-го года жизни проводилась методом К.Л. Печоры, Л.В. Пантюхиной, Л.Г. Голубевой [22]. Для определения особенностей психологического компонента гестационной доминанты матерей использовался тест отношений беременной по методике И.В. Добрякова [23], для изучения родительских установок — методика Е.С. Шеффер, Р. К. Белла, адаптированная Т.Б. Нещерет [24]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что 60% детей, зачатых с помощью экстракорпорального оплодотворения, родились в доношенном сроке беременности. Среди недоношенных детей в сроке гестации 34–36 нед родились 43% новорожденных, в 31–33 нед — 42%, в 28–30 нед — 13% и в сроке от 22 до 27 нед — только 2%.

В случае экстракорпорального оплодотворения дети рождались недоношенными при многоплодной беременности чаще, чем при одноплодной (соответственно 64 и 15%; $p=0,000$). Установлено что многоплодие при беременности, наступившей в результате использования экстракорпорального оплодотворения, является фактором риска преждевременных родов (отношение шансов — ОШ 4,3; 95% доверительный интервал — ДИ 3,07–6,05).

При изучении показателей массы тела при рождении выявлено, что у 51% детей, родившихся от многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, данный показатель был в диапазоне от 1500 до 2499 г, у 38% — от 2500 до 3999 г, у 10% — от 1000 до 1500 г и только у 1% — менее 1000 г. Одроплодная беременность после экстракорпорального оплодотворения в 83% случаев заканчивалась рождением ребенка с массой от 2500 до 3999 г, в 12% случаев — от 1500 до 2499 г, в 2% случаев — от 1000 до 1500 г и в 3% случаев — более 4000 г. При многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения по сравнению с одноплодной повышен риск рождения детей с низкой (от 1500 до 2500 г) массой (ОШ 4; 95% ДИ 2,75–5,92) и очень низкой (от 1000 до 1500 г) массой тела (ОШ 21,2; 95% ДИ 2,88–155,5).

При анализе заболеваемости в раннем неонатальном периоде выявлено, что после экстракорпорального оплодотворения у детей от многоплодной беременности по сравнению с детьми от одноплодной беременности достоверно чаще диагностировались

церебральная ишемия (соответственно 87,8 и 33,8%; $\chi^2=134,67$; $p=0,000$), нетравматические внутримозговые кровоизлияния (47,8 и 12,9%; $\chi^2=62,37$; $p=0,000$), замедленный рост и недостаточность питания плода (37,7 и 16,2%; $\chi^2=25,47$; $p=0,000$), асфиксия при родах (36,8 и 9,5%; $\chi^2=45,06$; $p=0,000$), сохранение стойкого фетального кровообращения (30,5 и 5,2%; $\chi^2=39,60$; $p=0,000$), респираторный дистресс-синдром новорожденных (28,9 и 5,2%; $\chi^2=42,41$; $p=0,000$) и врожденная пневмония (44,4 и 5,2%; $\chi^2=26,40$; $p=0,000$). При сравнительном анализе частоты врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений у детей, рожденных от одноплодной и многоплодной беременностей после экстракорпорального оплодотворения (7 и 8,1% соответственно), достоверных различий не выявлено.

Таким образом, установлено, что многоплодие при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, по сравнению с одноплодной беременностью повышает риск развития у новорожденного церебральной ишемии (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,13–3,15), нетравматических внутримозговых кровоизлияний (ОШ 3,7; 95% ДИ 2,55–5,42), замедления роста и недостаточности питания плода (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,64–3,31), асфиксии при родах (ОШ 3,7; 95% ДИ 2,42–5,58), респираторного дистресс-синдрома (ОШ 5,5; 95% ДИ 3,0–10,17), врожденной пневмонии (ОШ 4,3; 95% ДИ 2,29 – 7,97), стойкого фетального кровообращения (ОШ 5,8; 95% ДИ 3,14–10,61). Следовательно, одноплодная беременность после проведения экстракорпорального оплодотворения является наиболее благоприятным вариантом для рождения доношенных и здоровых новорожденных.

Состояние здоровья на 1-м году жизни детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, изучалось в сравнении с состоянием детей от одноплодной беременности, зачатых естественным путем. У детей указанных групп параметры физического и нервно-психического развития в возрасте 1 года достоверно не различались. Нормальное физическое развитие определялось у 75,2 и у 81% детей соответственно. Первая группа нервно-психического развития в возрасте одного года определялась у 74,4% детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения, и у 85,1% детей, зачатых естественным путем, вторая группа (отставание на 1 эпикризный срок) — у 21,1 и 12,4% соответственно, третья группа (отставание на 2 эпикризных срока) — у 4,1 и у 0,8% соответственно. Ни у одного ребенка в возрасте до 1 года, независимо от способа зачатия, не была установлена инвалидность.

Было проанализировано влияние факторов, связанных с проведением процедуры экстракорпорального оплодотворения, на формирование наиболее частых нарушений здоровья (синдром задержки внутриутробного развития плода, врожденные аномалии, недоношенность, атопический дерматит,

хроническая гипоксия плода, нетравматические внутримозговые кровоизлияния, перинатальные поражения центральной нервной системы) у детей, родившихся от одноплодной беременности. Такие факторы, как вид протокола экстракорпорального оплодотворения (короткий, длинный), количество попыток (одна, более двух), методы (экстракорпоральное оплодотворение + интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида), качество эмбриона (отличное, хорошее), не влияли на возникновение наиболее частых нарушений здоровья у детей.

При изучении психологической компоненты гестационной доминанты выявлено, что у матерей, родивших детей в результате экстракорпорального оплодотворения, по сравнению с группой матерей, родивших детей после естественного зачатия, достоверно чаще встречалось тревожное отношение к будущему ребенку (45 и 33,3%; $p=0,038$). Установлено, что достоверно чаще среди матерей, родивших детей в результате экстракорпорального оплодотворения, выявляется излишняя концентрация на ребенке.

В настоящем исследовании мы также изучили неблагоприятный исход проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения — рождение детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Эта категория пациентов традиционно вызывает наибольшую тревогу у неонатологов и педиатров, так как эти дети входят в группу высокого риска младенческой смертности и формирования инвалидности. По данным наших ранее проведенных исследований (2011–2015 гг.), доля детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения, среди всех детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, составляет 7,5%. В группе детей с массой тела менее 1500 г, рожденных после экстракорпорального оплодотворения, преобладали дети от многоплодной беременности (85%), тогда как в группе естественного зачатия многоплодная беременность встречалась только в 8% случаев.

В связи с этим особый интерес представляет проблема изучения состояния здоровья детей с массой тела при рождении менее 1500 г, рожденных после экстракорпорального оплодотворения при многоплодной беременности. Мы провели сравнительный анализ данных анамнеза 35 матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г от многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, и 22 женщин, родивших здоровых доношенных детей от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. Достоверных различий между двумя группами женщин по возрасту, виду и длительности бесплодия установлено не было (табл. 1). Однако достоверно чаще у женщин, родивших недоношенных детей, выявлялись хронический сальпингит и сальпингоофорит, а также отмечалась тенденция увеличения частоты развития эндометриоза, миомы матки, эктопической и неразвивающейся беременности в анамнезе (табл. 2).

Были изучены особенности проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения у матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г от многоплодной беременности, и матерей, родивших здоровых доношенных детей. По числу попыток (рис. 1), виду протокола (рис. 2, а), методу вспомогательных репродуктивных технологий — экстракорпоральное оплодотворение, экстракорпоральное оплодотворение + + интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (рис. 2, б) нами не выявлено достоверных различий. В связи с этим можно предположить, что именно многоплодие является решающим неблагоприятным фактором, приводящим к недонашиванию беременности.

Для сравнения состояния здоровья детей с массой тела менее 1500 г, родившихся от многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, была сформирована группа детей с аналогичной массой тела, родившихся от многоплодной самопроизвольной беременности. В обеих группах преобладали дети с массой тела при рождении от 1000 до 1500 г (соответственно 79 и 63%), дети с массой тела менее 1000 г составляли 21 и 27% соответственно. При изучении заболеваемости в неонатальном периоде нами не было выявлено достоверных различий между группами детей: приблизительно с одинаковой частотой у них диагностировались малые аномалии

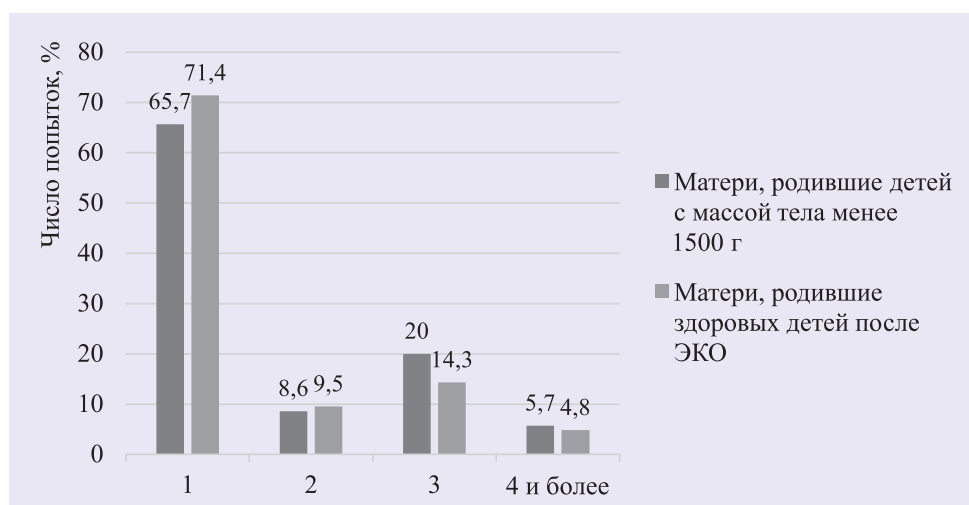


Рис. 1. Число попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у матерей, родивших здоровых детей и детей с массой тела менее 1500 г

Fig. 1. The number of attempts of in vitro fertilization (IVF) in mothers who gave birth to healthy children and children weighing less than 1500 g (%)

Таблица 1. Возраст, вид и длительность бесплодия у матерей, родивших здоровых детей и детей с массой тела менее 1500 г после экстракорпорального оплодотворения

Table 1. Age, type and duration of infertility in mothers who gave birth to healthy children and children weighing less than 1500 g after in vitro fertilization

Фактор	Матери, родившие детей с массой тела менее 1500 г (n=35)	Матери, родившие здоровых детей (n=22)
Возраст матери, годы		
моложе 25	2,9% (n=1)	4,5% (n=1)
26–30	31,4% (n=11)	32% (n=7)
30–35	37,1% (n=13)	36,3% (n=8)
старше 35	28,6% (n=10)	27,2% (n=6)
Вид бесплодия		
первичное	54,3% (n=19)	50% (n=11)
вторичное	45,7% (n=16)	50% (n=11)
Длительность бесплодия, годы		
менее 3	14,3% (n=5)	9,1% (n=2)
3–10	51,4% (n=18)	72,7% (n=16)
более 10	34,3% (n=12)	18,2% (n=4)

развития (40 и 48% соответственно), бронхолегочная дисплазия (21 и 20%), ретинопатия недоношенных (17 и 7%), некротизирующий энтероколит (13 и 14%), врожденные пороки развития (12 и 13%).

При анализе заболеваемости детей в возрасте 1 года также не установлено достоверных различий: примерно с одинаковой частотой диагностировались

бронхолегочная дисплазия (соответственно 5 и 8%), ретинопатия недоношенных (3 и 5%), последствия перинатального поражения центральной нервной системы в виде задержки нервно-психического развития (8 и 19%). Инвалидность в обеих группах детей в возрасте 1 года составила 11%. Нормальное физическое развитие определялось у 53 и у 58% детей

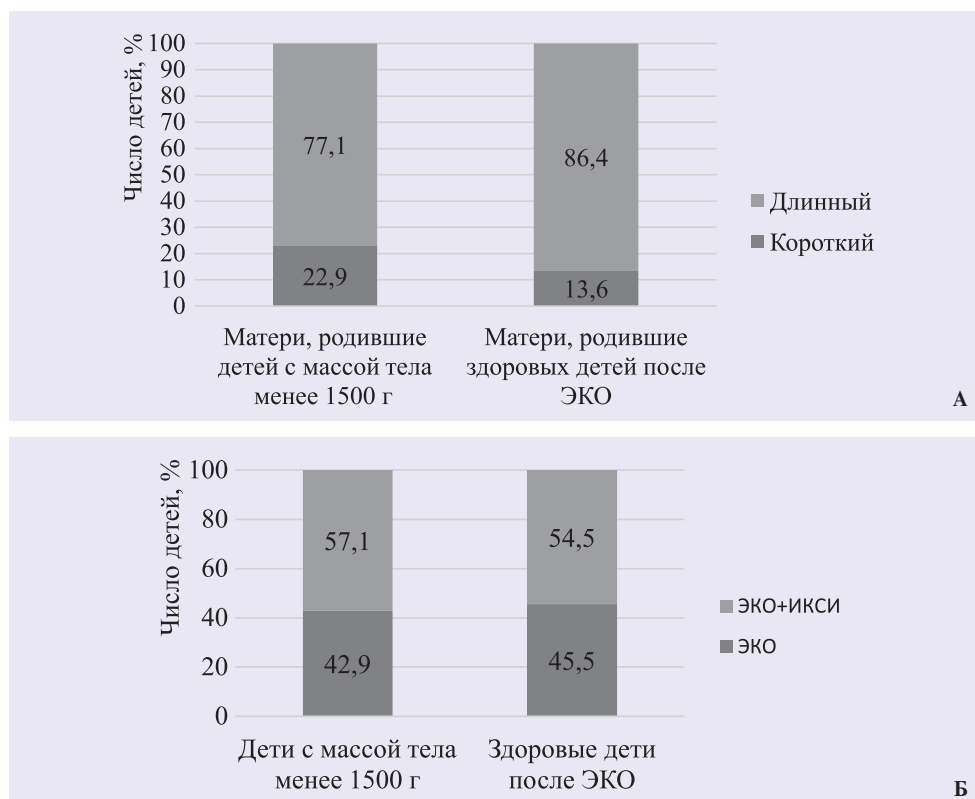


Рис. 2. Число детей с массой тела менее 1500 г и здоровых детей в зависимости от вида протокола экстракорпорального оплодотворения (А) и от использованного метода вспомогательной репродуктивной технологии (Б)

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ –интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

Fig. 2. Number of children weighing less than 1500 g and healthy children, depending on the type of in vitro fertilization Protocol (A) and on the assisted reproductive technology method (B)

IVF – in vitro fertilization; ICSI – intracytoplasmic sperm injection.

Таблица 2. Акушерско-гинекологический анамнез у матерей, родивших здоровых детей и детей с массой тела менее 1500 г после экстракорпорального оплодотворения

Table 2. Obstetric and gynecological history in mothers who gave birth to healthy children and children weighing less than 1500 g after in vitro fertilization

Акушерско-гинекологическая патология	Матери, родившие детей с массой тела менее 1500 г (n=35)	Матери, родившие здоровых детей (n=22)
Хронический сальпингит, сальпингоофорит	85,7% (n=30) (p=0,0006)	40% (n=8)
Синдром поликистозных яичников	11,4% (n=4)	10% (n=2)
Эндометриоз	28,6% (n=10)	10% (n=2)
Миома матки	2,85% (n=1)	0
Нерезвивающаяся беременность	8,6% (n=3)	0
Эктопическая беременность	5,7% (n=2)	0

соответственно; у 56 и у 52% детей наблюдалось нормальное нервно-психическое развитие.

Следовательно, дети, рожденные от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, в возрасте 1 года не отличались от детей, родившихся от самопроизвольной беременности, по параметрам физического и нервно-психического развития, а также факту отсутствия у инвалидности. Дети с массой тела при рождении менее 1500 г от многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения на 1-м году жизни не отличались от детей от многоплодной беременности, зачатых естественным путем, по показателям заболеваемости, инвалидности, физического и нервно-психического развития. В связи с этим основным неблагоприятным фактором, влияющим на состояние здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения, является многоплодие и связанная с ним недоношенность.

Выводы

1. Процедура экстракорпорального оплодотворения не является негативным фактором для формирования

здоровья детей, родившихся от одноплодной и многоплодной беременности.

2. Одноплодная беременность является оптимальным условием для формирования здоровья детей, родившихся после экстракорпорального оплодотворения.

3. Многоплодие при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, служит фактором риска рождения недоношенного маловесного ребенка и развития у него перинатальной патологии.

4. Для улучшения состояния здоровья детей необходимо внедрение технологических инноваций (предимплантационный скрининг с целью уменьшения частоты многоплодных беременностей и преждевременных родов); создание единого мониторинга эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (с этапа прегравидарной подготовки до достижения ребенком 1 года), наблюдение и родоразрешение женщин с беременностью, наступившей после экстракорпорального оплодотворения, в условиях стационара III уровня.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Экспериментальная и клиническая урология 2015; 4: 4 – 14. [Apolikhin O.I., Moskaleva N.G., Komarova V.A. Contemporary demographic situation and problems of improving the reproductive health of Russian population. Experimental and Clinical Urology 2015; 4: 4–14. (in Russ)]
2. Еркенова С.Е., Аубакир А.Н., Жусупбек М.Б., Куламетова С.Ж., Кожанова А.И., Танабаева Ш.Б., Манучехр А.Т. Современные методы диагностики и лечения бесплодного брака. Вестник КазНМУ 2017; 4: 3–5. [Erkenova S.E., Aubakir A.N., Jusupbek M.B., Kulametova S.Zh., Kozhanova A.I., Tanabayeva Sh.B., Manuchehr A.T. Modern methods of diagnosis and treatment of infertile marriage. Vestnik KazNMU 2017; 4: 3–5. (in Russ)]
3. Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 5: 15–25. [Keshishian E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. The health status of children born after in vitro fertilization. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 5: 15–25. (in Russ)]
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов И.Е. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии. Вестник РАМН 2015; 70(3): 307 – 314. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1326. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Smirnov I.E. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the perspective of pediatrics. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences) 2015; 70 (3): 307–314. (in Russ)]
5. 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. The health and endocrine status of children born through assisted reproductive technologies (a literature review). Problemy endokrinologii (Problems of endocrinology) 2012; 1: 54–60. (in Russ)]
6. Davies M.J., Vivienne M. Moore V.M., Willson K.J., Van Essen P., Priest K. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med 2012; 366(19): 1803–1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1008095
7. Wen J., Jiang J., Ding C., Dai J., Liu Y., Xia Y. et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril 2012; 97(6): 1331–1337. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.053
8. Belya F., De Schrijver F., Tournaye H., Liebaers I., Devroey P., Haentjens P., Bonduelle M. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. Hum Reprod 2011; 26(7): 1752–1758. DOI: 10.1093/humrep/der121
9. Vermeiden J.P., Bernardus R.E. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or in tracytoplasmic sperm injection? Fertil Steril 2013; 99(3): 642–651. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.125
10. Uyar A., Seli E. The impact of assisted reproductive technologies on genomic imprinting and imprinting disorders. Curr Opin Obstet Gynecol 2014; 26(3): 210–221. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000071
11. Savage T., Peek J., Hofman P.L., Cutfield W.S. Childhood outcomes of assisted reproductive technology. Hum Reprod 2011; 26(9): 2392–2400. DOI: 10.1093/humrep/der212
12. Fedder J., Loft A., Parner E.T. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. Hum Reprod 2013; 28(1): 230–240. DOI: 10.1093/humrep/der377
13. Савельева Г.М., Курцер М.А., Карачунская Е.М., Младова М.Е., Дронова М.А., Буслаева Г.М. Здоровье детей, рожденных после ЭКО. Акушерство и гинекология 2010; 5: 49–54. [Savel'yeva G.M., Kurtser M.A., Karachun-

- skaya E.M., Mladova M.E., Dronova M.A., Buslayeva G.M. Health of babies born after IVF. *Akusherstvo i ginekologiya* (Obstetrics and gynecology) 2010; 5: 49–54. (in Russ)]
14. Henningsen A.K., Pinborg A., Lidegaard Ø., Vestergaard C., Forman J.L., Andersen A.N. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling cohort study. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 959–963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1075
 15. Belva F., Roelants M., Painter R., Bonduelle M., Devroey P., Schepper J. De Pubertal development in ICSI children. *Hum Reprod* 2012; 27(4): 1156–1161. DOI: 10.1093/humrep/des001
 16. Beydoun H.A., Sicignano N., Beydoun M.A., Matson D.O., Bocca S., Stadtmayer L. et al. A cross sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2043–2049. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.023
 17. Wagenaar K., van Weissenbruch M.M., van Leeuwen F.E., Cohen-Kettenis P.T., Delemarre-van de Waal H.A., Schats R. et al. Self-reported behavioral and socioemotional functioning of 11 to 18 year old adolescents conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011; 95(2): 611–616. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.076
 18. Xing L.F., Qu F., Qian Y.L., Zhang F.H., Zhu Y.M., Xu X.F. The social adaptation of children born after ICSI compared with IVF-conceived children: a study from China. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(8): 751–753. DOI: 10.3109/01443615.2011.606937
 19. Wilson C.L., Fisher J.R., Hammarberg K., Amor D.J., Halliday J.L. Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum Reprod* 2011; 26(5): 1209–1219. DOI: 10.1093/humrep/der041
 20. Киселева М.А., Буслаева Г.Н., Карачунская Е.М., Жолковская М.В. Показатели здоровья и развития доношенных детей, родившихся после ЭКО, в возрасте 1–3 лет. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2016; 95(2): 196–197. [Kiseleva M.A., Buslayeva G.N., Karachunskaya E.M., Zholkovskaya M.V. Health and development of term children born after IVF at the age of 1–3 years. *Pediatrics*. 2016; 95(2): 196–197. (in Russ)]
 21. Кузьмичев К.А., Тюмина О.В., Чертухина О.Б. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у детей после ЭКО. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке* 2018; 20(1): 82–86. [Kuzmichev K.A., Tyumina O.V., Chertuhina O.B. Congenital malformations and chromosomal abnormalities in children born after IVF. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* (Journal of scientific articles Health & education millennium). 2018; 20(1): 82–86. (in Russ)]
 22. Комплексная оценка здоровья детей: Информационно-методические материалы для врачей-педиатров и интернов. Под ред. проф. А.И. Рывкина. Иваново, Владимир, 1995. — 35 с. [Comprehensive assessment of children's health: Information and methodological materials for pediatricians and interns. Ed. prof. A.I. Ryvkina. Ivanovo, Vladimir, 1995. — 35 p. (in Russ)]
 23. Добряков И.В. Перинатальная психология. СПб.: Питер, 2011. — 272. [Dobryakov I.V. Perinatal psychology. SPb.: Peter, 2011. — 272. (in Russ)]
 24. Шапарь В.Б. Практическая психология. Психодиагностика отношений между родителями и детьми. В.Б. Шапарь. Ростов н/Д: Феникс, 2006. — 480. [Shapar V.B. Practical psychology. Psychodiagnostics of relations between parents and children. V.B. Shapar. Rostov-on-Don: Fenikis, 2006. — 480. (in Russ)]

Поступила: 13.08.18

Received on: 2018.08.13

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.

Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией

А.Ю. Разумовский^{1,2}, А.В. Дегтярева^{3,4}, Н.В. Куликова², В.Е. Рачков¹, С.А. Ратников^{1,2},
Е.А. Филиппова³, А.А. Пучкова³, М.Б. Албегова³

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

²ГБУЗ «ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Remote results of treatment of biliary atresia in children

A.Yu. Razumovskiy^{1,2}, A.V. Degtyareva^{3,4}, N.V. Kulikova², V.E. Rachkov¹, S.A. Ratnikov^{1,2},
E.A. Filippova³, A.A. Puchkova³, M.B. Albegova³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Filatov Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University), Moscow, Russia

Цель исследования. Анализ ранних и отдаленных результатов хирургического лечения детей с билиарной атрезией. В период с 2000 по 2018 г. операция по Касаи выполнена 120 пациентам с билиарной атрезией. Продолжительность наблюдения варьировала от 6 мес до 15 лет. Оценивалась выживаемость детей с нативной печенью и выживаемость без показаний к трансплантации печени в разные возрастные периоды, а также частота хирургических осложнений, бактериальных холангитов, портальной гипертензии и др.

Результаты. Выживаемость детей с нативной печенью в течение 1 года составила 82,7%; в течение 2 лет — 57,72%; 3 лет — 49,6%; 5 лет — 42,1%; 10 лет и более — 33,25%. В случае эффективной операции отмечены восстановление цвета стула, купирование желтухи и постепенная нормализация уровня билирубина в течение 1-го года. Активность гамма-глутамилтрансферазы и трансаминаз у большинства детей повышалась в раннем послеоперационном периоде и постепенно снижалась в дальнейшем. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями были эпизоды холангита и портальная гипертензия. В течение 1-го года эпизоды холангита выявлены у 50 (42,3%) из 119 детей вне зависимости от эффективности операции Касаи. Признаки портальной гипертензии имелись у 56 (47,75%) детей в течение 1-го года жизни, к 5–10 годам ее частота увеличивалась до 70%.

Заключение. В большинстве случаев операция Касаи продлевает жизнь с нативной печенью, позволяет отложить трансплантацию органа и является эффективным методом лечения детей с билиарной атрезией. Наиболее частыми осложнениями являются холангиты и портальная гипертензия, раннее выявление и своевременное коррекция которых — неотъемлемая часть лечения данных пациентов.

Ключевые слова: дети, билиарная атрезия, лапароскопия, операция Касаи, минидоступ, лапаротомия, желтуха, ахоличный стул, холестаз, холангит, портальная гипертензия, выживаемость, катамнез.

Для цитирования: Разумовский А.Ю., Дегтярева А.В., Куликова Н.В., Рачков В.Е., Ратников С.А., Филиппова Е.А., Пучкова А.А., Албегова М.Б. Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 46–55. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-46-55

The objective. To analyze early and long-term results of surgical treatment of biliary atresia in children. 120 patients with biliary atresia underwent Kasai procedure from 2000 to 2018. The follow-up course varied from 6 months to 15 years. The authors assessed the survival rate of children with native liver and the survival rate without indications for liver transplantation in different age periods, as well as the frequency of surgical complications, bacterial cholangitis, portal hypertension, etc.

The results. The survival rate of children with native liver within 1 year was 82.7%; within 2 years — 57.72%; 3 years — 49.6%; 5 years — 42.1%; over 10 years — 33.25%. In case of effective surgery the authors noted the restoration of stool color, jaundice relief and gradual normalization of bilirubin level during the 1st year. The activity of gamma-glutamyl transferase and transaminases in most children increased in the early postoperative period and, then, gradually decreased. The most frequent postoperative complications were episodes of cholangitis and portal hypertension. During the first year, episodes of cholangitis were detected in 50 (42.3%) of 119 children, regardless of the effectiveness of the Kasai procedure. 56 children (47.75%) had signs of portal hypertension during the first year of life; its frequency increased to 70% by the age of 5–10 years.

Conclusion. In most cases, Kasai procedure prolongs life with the native liver, allowing you to postpone transplantation and it is an effective method of treatment of biliary atresia in children. The most frequent complications are cholangitis and portal hypertension, the early detection and timely correction of them is an integral part of the treatment of these patients.

Key words: children, biliary atresia, laparoscopy, Kasai procedure, mini access, laparotomy, jaundice, acholic stool, cholestasis, cholangitis, portal hypertension, survival, catamnesis.

For citation: Razumovskiy A.Yu., Degtyareva A.V., Kulikova N.V., Rachkov V.E., Ratnikov S.A., Filippova E.A., Puchkova A.A., Albegova M.B. Remote results of treatment of biliary atresia in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 46–55 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-46-55

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Разумовский Александр Юрьевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, гл. детский хирург Департамента здравоохранения Москвы, ORCID: 0000-0002-9497-4070 e-mail: 1595105@mail.ru

Рачков Виктор Евгеньевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением детской хирургии Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «Хавен»)

Ратников Сергей Александрович — аспирант кафедры детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2082-3998

Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф. кафедры неонатологии педиатрического факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, зав. по клинической работе

отдела неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-0822-751X

Куликова Надежда Владимировна — врач-детский хирург отделения торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, ORCID: 0000-0003-0834-2630.

Филиппова Елена Александровна — к.м.н., зав. отделением УЗИ в неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Пучкова Анна Александровна — к.м.н., зав. по клинической работе научно-консультативного педиатрического отделения Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

117997 Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4

До середины прошлого столетия билиарная атрезия считалась абсолютно смертельным заболеванием [1, 2]. В 1952 г. профессор М. Касаи впервые выполнил портоэнтероанастомоз на изолированной петле по Ру. При этом удаляется фиброзная ткань в воротах печени и к воротам печени подшивается петля по Ру, благодаря чему происходит восстановление пассажа желчи в желудочно-кишечный тракт [3]. Операция Касаи позволила повысить выживаемость детей с нативной печенью. В настоящее время, по данным разных авторов, пятилетняя выживаемость варьирует от 30 до 70% [4–6]. В большинстве случаев операция Касаи — это паллиативный способ лечения детей с билиарной атрезией, продлевающий жизнь с нативной печенью и являющийся важным этапом подготовки к проведению трансплантации печени. Вместе с тем в литературе описаны пациенты, имеющие хорошее функциональное состояние печени в течение длительного времени (более 20 лет). Самое продолжительное катамнестическое наблюдение пациента с нативной печенью составляет 61 год [6].

Прямое соединение кишечника и внутрипеченочных желчных протоков определяет риск развития холангита, который считается самым частым осложнением в послеоперационном периоде, однако вероятность его возникновения по данным литературы широко варьирует от 45 до 87% [4]. Описаны также кисты желчных протоков, портальная гипертензия, гепатопульмональный синдром и другие осложнения [1, 4, 7].

Цель работы: проанализировать ранние и отдаленные результаты хирургического лечения детей с билиарной атрезией.

Характеристика детей и методы исследования

В период с 2000 по 2018 г. на базе ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова находились 120 детей с диагнозом билиарная атрезия, которым была выполнена операция Касаи. Катамнестическое наблюдение осуществляли в КДЦ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова и НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. Мальчиков было 58 (48,34%),

девочек 62 (51,66%). Средняя масса тела детей на момент рождения составила 3200,813±532,063 г, минимальная — 1500 г, максимальная — 4200 г. Среди оперированных детей 13 были недоношенными (от 34 до 36 нед гестации). Дети поступали в отделение в течение первых 3 мес жизни. При поступлении у всех детей отмечались желтуха, обесцвеченный стул, при физическом обследовании — увеличение размеров печени и селезенки; выполнялось стандартное комплексное обследование с целью подтверждения диагноза билиарной атрезии [8].

Средний возраст, в котором была выполнена операция Касаи, составил 82,5±21,5 дня. Открытая операция Касаи с антирефлюксной защитой сделана 34 (28,3%) детям, лапароскопическая операция Касаи — 63 (52,5%), 23 (19,2%) ребенка были прооперированы из минидоступа. Все пациенты в послеоперационном периоде находились в отделении реанимации и получали мультимодальную аналгезию, инфузионную терапию с элементами парентерального питания, желчегонную (урсодезоксихолиевую кислоту из расчета 30 мг/кг/сут), антибактериальную, симптоматическую терапию, а также глюкокортикостероиды по разработанной схеме [9, 10].

Эффективность хирургического лечения и частоту развития осложнений оценивали отдельно в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки. Критериями эффективности были следующие показатели: появления окрашенного стула, купирование или снижение интенсивности желтухи, снижение или нормализации уровня билирубина. Выживаемость детей с нативной печенью и выживаемость без показаний к трансплантации печени оценивали в разные возрастные периоды. Продолжительность наблюдения детей, включенных в исследование, варьирует от 6 мес до 15 лет.

Проанализирована частота развития хирургических осложнений, бактериальных холангитов, а также наличие расширения желчных протоков, портальной гипертензии, гепатопульмонального синдрома. У всех пациентов оценивали функциональное состояние

печени (синдром холестаза; цитолиза; показатели, отражающие синтетическую функцию печени).

Диагноз холангита устанавливали на основании повышения температуры тела до фебрильной, повышения маркеров системно-воспалительной реакции (С-реактивный белок, прокальцитонин, СОЭ, изменения лейкоцитарной формулы и других показателей) в сочетании с различной степенью выраженности клинко-лабораторных проявлений холестаза, синдрома цитолиза и снижения синтетической функции печени. Портальную гипертензию оценивали на основании нарушения кровотока в портальной системе при ультразвуковом доплеровском исследовании (реканализация пупочной вены, асцит, увеличение размеров селезенки), степени выраженности варикозно-расширенных вен пищевода и клинко-лабораторных проявлений гиперспленизма (тромбоцитопения, анемия, лейкопения)

Полученные результаты статистически обработали с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10 (США) и программы Exel 2016. Количественные признаки описывали средними арифметическими значениями, размах вариаций показателей отображали с использованием стандартного отклонения. Качественные признаки описывали абсолютными и относительными частотами их значений. Для сравнения двух связанных групп по одному признаку использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки выживаемости использовали построение кривой Каплана–Мейера.

Результаты

Период пребывания в стационаре

Средняя продолжительность пребывания ребенка в стационаре после операции достигала $24,8 \pm 11$ сут,

минимальный срок – 9 сут, максимальный – 69 сут. Средний возраст, в котором выполнена операция Касаи, составил $82,5 \pm 21,5$ дня, минимальный возраст 27 сут жизни, максимальный – 138 сут (рис. 1). Масса тела на момент операции – $4849,285 \pm 285$ г, минимальная 3000 г, максимальная 6700 г.

Эффективность хирургического лечения (окрашенный стул, купирование и уменьшение интенсивности желтухи, снижение или нормализация билирубина) в период пребывания в стационаре составила 88,3% (106 пациентов). У 14 (11,7%) детей данная операция была неэффективной.

У всех детей с неэффективной операцией стул оставался ахоличным, желтуха и биохимические маркеры холестаза и цитолиза нарастали, показатели синтетической функции печени снижались. В последующем развивался билиарный цирроз печени, что явилось причиной летального исхода у 2 (1,67%) детей в возрасте 5 и 7 мес соответственно, а 12 детям выполнена трансплантация печени в среднем в возрасте $7,8 \pm 2,5$ мес (рис. 2).

У 106 детей с эффективной операцией Касаи отмечали появление окрашенного стула в среднем на $4,36 \pm 4,32$ -е сутки. У большинства больных окрашенный стул появлялся в среднем на 4–8-е послеоперационные сутки, но были отмечены единичные случаи, когда стул окрашивался с 1-х послеоперационных суток, а в одном наблюдении окрашенный стул появился только спустя 34 дня после выполненной операции Касаи. В период пребывания в стационаре у 80 (75,47%) детей интенсивность желтухи уменьшилась, а у 26 (24,5%) была купирована полностью. Уровень билирубина снизился в среднем с $172,5 \pm 62,8$ до $94,9 \pm 62,1$ мкмоль/л у 102 (96,23%) детей, у 4 (3,77%) уровни общего и прямого билирубина достигли нормы (табл. 1).

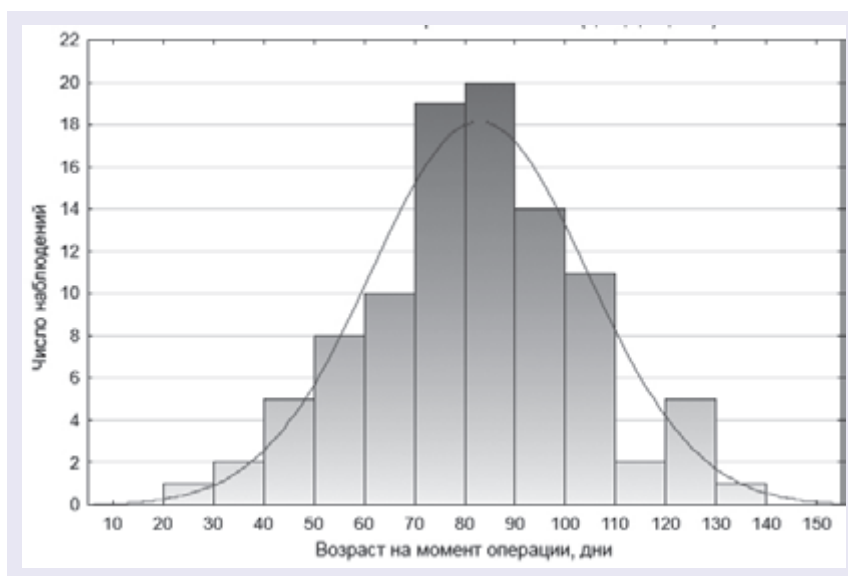


Рис. 1. Распределение детей по возрасту на момент операции

Fig. 1. The distribution of children by age at the time of surgery

У 8 (7,54%) детей наблюдалось быстрое снижение активности фермента гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) с его нормализацией, тогда как у 92,5% (98) пациентов в послеоперационном периоде данный показатель повышался, несмотря на снижение уровня билирубина, появление окрашенного стула и уменьшения выраженности желтухи. Данные изменения были статистически значимыми (см. табл. 1). Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ, АСТ) у 92,5% детей в раннем послеоперационном периоде повысилась незначительно, что с высокой долей вероятности можно считать закономерной реакцией на оперативное лечение, реакцией ферментов печени на применение ингаляционных анестетиков, сомнолептиков, миорелаксантов и антибактериальных препаратов, поскольку основной их метаболизм происходит в печени. Повышение активности ферментов в послеоперационном периоде, как правило, носило транзиторный характер, и не являлось прогностически неблагоприятным фактором. Уровень холестерина в период пребывания детей в стационаре после операции Касаи статистически значимо не менялся (см. табл. 1).

Показатели синтетической функции печени (альбумин, фибриноген и холинэстераза) у всех пациентов оставались в пределах нормы. У 14 (13,2%)

детей отмечалось умеренное статистически значимое снижение протромбинового индекса. Однако данное состояние не являлось отражением синтетической функции печени, было обусловлено дефицитом витамина К и восстанавливалось после введения менадиона натрия бисульфата.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) размеры печени и селезенки в раннем послеоперационном периоде статистически значимо не менялись ($p>0,05$). У 6 (5,66%) детей определялись начальные признаки портальной гипертензии, проявлявшиеся в виде умеренного асцита и реканализации пупочной вены, которые в дальнейшем самопроизвольно купировались.

Хирургические осложнения в период стационарного пребывания выявлены в 6 (5%) случаях. Перфорация двенадцатиперстной кишки возникла у одного ребенка на 4-е сутки после операции и у 2 пациентов – на 3-и и 7-е сутки соответственно. Данным детям были выполнены повторные операции. У одного ребенка прогрессировала спаечная кишечная непроходимость, что потребовало оперативного лечения на 15-е послеоперационные сутки. У 2 детей развилось желудочно-кишечное кровотечение, которое было остановлено консервативно. Один ребенок с перфорацией толстой кишки умер.

Развитие холангита в раннем послеоперационном периоде выявлено у 54 (45,5%) детей, и во всех

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей крови у 106 детей с эффективной хирургической коррекцией билиарной атрезии до и после операции Касаи

Table 1. Dynamics of laboratory blood parameters in 106 children with effective surgical correction of biliary atresia before and after Kasai operation

Показатель	До операции $x \pm s (\min; \max)$	После операции $x \pm s (\min; \max)$	Критерий Вилкоксона, p
ГГТ, ед/л	689,916 $\pm$ 384,507 (411; 1828)	929,9 $\pm$ 516 (85; 2284,9)	<0,05
АЛТ, ед/л	147,938 $\pm$ 93,75 (69; 275,8)	264,63 $\pm$ 186,801 (82,6; 655,1)	>0,05
АСТ, ед/л	222,608 $\pm$ 98,57 (145,8; 336)	243,23 $\pm$ 120,91 (77,9; 459,3)	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	172,491 $\pm$ 62,8 (133,8; 408,8)	94,9 $\pm$ 62,11 (3,7; 351,3)	<0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	104,793 $\pm$ 41,76 (81,4; 239)	60,662 $\pm$ 41,147 (0,9; 240,7)	<0,05
Холестерин, ммоль/л	5,64 $\pm$ 1,96 (1,3; 11,88)	5,504 $\pm$ 2,51 (1,66; 16,09)	>0,05
Фибриноген, г/л	2,394 $\pm$ 0,562 (1,24; 4,07)	2,38 $\pm$ 0,7 (1,48; 4,8)	>0,05
ПТИ, %	93,337 $\pm$ 13,42 (76; 114,8)	95,554 $\pm$ 19,08 (51; 141,3)	<0,05
Альбумин, г/л	38,49 $\pm$ 4,39 (28,2; 46,3)	37,87 $\pm$ 4,98 (27; 50)	>0,05
Холинэстераза, ЕД/л	6162,4 $\pm$ 1889,4 (2548,3; 11976)	5009,6 $\pm$ 1844 (2384,9; 10829)	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПТИ – протромбиновый индекс.

случаях осуществлялось парентеральное введение антибактериальных препаратов в зависимости от результатов микробиологического исследований. Других осложнений в период стационарного лечения не было.

Катамнестическое наблюдение после выписки из стационара

В процессе динамического наблюдения у всех детей с эффективной операцией Касаи мы наблюдали постепенное снижение или нормализацию биохимических маркеров холестаза и синдрома цитолиза. Средние значения данных показателей в разные возрастные периоды представлены в табл. 2. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени, были в пределах нормы.

В течение первого года у 20 (23,26%) из 86 детей с эффективной операцией Касаи мы наблюдали нормализацию уровня общего билирубина до $10,68 \pm 5,13$ мкмоль/л. У 66 пациентов средний уровень билирубина составил $119 \pm 112,9$ мкмоль/л и был ниже, чем первоначальный — до операции Касаи. В дальнейшем к возрасту 2–3 лет отмечалась нормализация уровня билирубина у всех детей с эффективной операцией.

Активность ГГТ в течение первого года нормализовалась у 18 (20,93%) детей, а у 68 пациентов отмечено ее снижение и средний уровень этого фермента составил $351,52 \pm 89,19$ ед/мл. У 86% детей ГГТ нормализовалась к 3 годам — средний уровень составил $125,1 \pm 85,58$ ед/мл. Однако в нашей серии наблюдений были 4 (11,7%) ребенка старше 3 лет, у которых мы наблюдали сохраняющийся высокий уровень ГГТ — максимальное значение его составило 412,3 ед/мл; при этом уровень билирубина и другие маркеры холестаза были в норме, отсутствовали показания к выполнению трансплантации печени (см. табл. 2).

Активность АЛТ в течение 1-го года жизни нормализовалась у одного ребенка (17 ед/л),

у остальных детей средний уровень АЛТ достигал $109,12 \pm 84,65$ ед/л. Активность АСТ была выше нормы у всех детей — среднее значение составило $105,17 \pm 59,2$ ед/л (см. табл. 2). Нормализацию активности трансаминаз к 4 годам мы наблюдали у 65% пациентов. Однако у 14% детей отмечалось умеренное повышение данных показателей, которое сохранялось в течение 3–5 лет и более после операции Касаи.

Таким образом, согласно нашим наблюдениям у большинства детей с билиарной атрезией после эффективной операции Касаи отмечается нормализация уровня билирубина в течение 1-го года, тогда как активность ферментов ГГТ, АЛТ и АСТ снижается медленнее. При этом у некоторых пациентов повышенный уровень данных показателей сохраняется более 5 лет.

После выписки из стационара наиболее частыми осложнениями были бактериальные холангиты; портальная гипертензия; реже — кистозное расширение внутривнутрипеченочных желчных протоков; у одного ребенка диагностирован гепатопульмональный синдром.

Холангиты

У 50 (42,3%) из 119 детей вне зависимости от эффективности операции Касаи в течение 1-го года мы наблюдали эпизоды холангита, которые требовали повторной госпитализации в стационар. Эпизоды холангита отмечены у 17 (34%) детей с эффективной операцией Касаи и у 33 (66%) детей — в случае неэффективной операции Касаи. У 5 (5,81%) детей в связи с рецидивирующими холангитами была выполнена операция по созданию антирефлюксного клапана, после чего холангиты были купированы. У 17 детей с эффективной операцией Касаи на фоне рецидивирующих холангитов манифестировали признаки нарушения проходимости желчных протоков, что сопровождалось появлением обесцвеченного стула и нарастанием желтухи с постепенным

Таблица 2. Динамика показателей печеночных проб в зависимости от возраста ребенка после операции Касаи
Table 2. Dynamics of changes in liver function tests, depending on the age of the child, after Kasai operation

Возраст	n	Показатель, $x \pm s$ (min; max)				
		ГГТ, ед/мл	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	билирубин общий, мкмоль/л	билирубин прямой, мкмоль/л
До 1 года	118	$162,82 \pm 96,05$ (30; 344,7)	$134,56 \pm 99,76$ (17; 375,1)	$16,03 \pm 79,80$ (39,7; 387,6)	$55,08 \pm 96,21$ (3,3; 979,1)	$34,08 \pm 66,09$ (1,4; 269,1)
С 1 года до 2 лет	91	$172,26 \pm 183,55$ (6,7; 1267,5)	$123,68 \pm 104,16$ (15; 364,8)	$107,26 \pm 67,43$ (39,3; 380,6)	$16,63 \pm 10,8$ (3,1; 424,9)	$36,22 \pm 73,29$ (1,01; 232,2)
С 2 до 3 лет	51	$125,1 \pm 85,58$ (8,5; 283,8)	$81,27 \pm 69,98$ (19,3; 242,4)	$93,46 \pm 58,68$ (34; 202)	$19,94 \pm 11,99$ (7; 44,8)	$10,59 \pm 12,8$ (2; 40,6)
С 3 до 5 лет	34	$92,38 \pm 107,11$ (9; 398,9)	$45,36 \pm 43,3$ (17,1; 162,4)	$51,89 \pm 34,26$ (4,2; 141)	$13,83 \pm 6,53$ (5,6; 28,1)	$4,19 \pm 2,8$ (1,7; 10,1)
С 5 до 10 лет	20	$146,78 \pm 123,23$ (15,8; 412,3)	$46,06 \pm 32,86$ (20,7; 98,3)	$54,25 \pm 32,13$ (25; 237,3)	$16,47 \pm 7,62$ (6,7; 33,8)	$5,73 \pm 4,1$ (1,6; 15)
Старше 10 лет	8	$76,25 \pm 84,075$ (16,8; 135,7)	$23,55 \pm 3,04$ (21,4; 25,7)	$35,4 \pm 5,94$ (31,2; 39,6)	$19,15 \pm 5,16$ (15,5; 22,8)	$8,65 \pm 0,35$ (8,4; 8,9)

формированием цирроза печени. У этих детей трансплантация печени была выполнена в возрасте от 9 до 14 мес (см. рис. 2).

В возрасте от 1 года до 2 лет у 37 (40,7%) детей из 91 включенного в исследование отмечены эпизоды холангита, тяжесть которых требовала госпитализации в стационар с целью парентерального введения антибактериальных препаратов. Из них у 22 детей холангит

стал причиной появления обесцвеченного стула, и купировать данное состояние медикаментозно не представлялось возможным. В последующем у этих детей сформировался билиарный цирроз печени, что потребовало выполнения трансплантации печени в возрасте от 18 до 28 мес жизни (см. рис. 2).

В возрасте от 2 до 3 лет острый холангит развился у 17 (33,3%) детей. Из них в 3 случаях данное

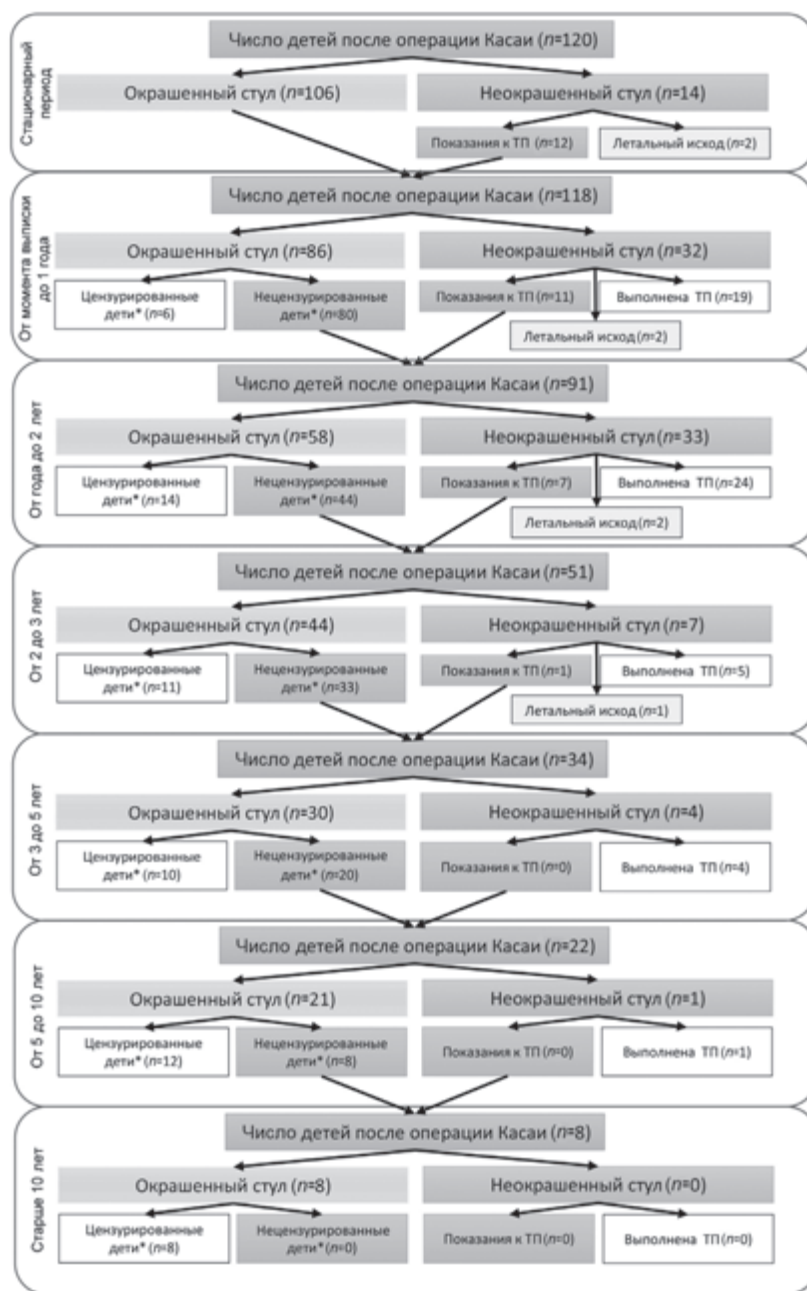


Рис. 2. Результаты наблюдения детей с билиарной атрезией после операции Касаи
 ТП — трансплантация печени. * — цензурированные пациенты — дети, которые вышли из исследования, так как не проходят по возрасту в следующую возрастную группу
 нецензурированные пациенты — дети, которые проходят в следующую возрастную группу
 Fig. 2. Observation results of children with biliary atresia after Kasai operation.
 * — censored patients are those children who left the study because they do not pass by age to the next age group; uncensored patients — children who pass into the next age group

состояние проявлялось незначительным повышением маркеров системной воспалительной реакции, при этом не было эпизодов ахоличного стула. У этих больных холангиты удалось купировать в амбулаторных условиях с помощью пероральных антибактериальных препаратов.

В возрасте от 3 до 5 лет холангит мы наблюдали у 6 (17,65%) детей, а в периоде от 5 до 10 лет эпизод острого холангита развился у 3 (15%) пациентов. В группе детей старше 10 лет мы наблюдали одного ребенка с двумя эпизодами холангита с появлением ахоличного стула, но после лечения стул вновь стал окрашенным, а синдрома холестаза и цитолиза купированы.

В нашем исследовании 5 (5,81%) детям в связи с рецидивирующими холангитами была выполнена операция по созданию антирефлюксного клапана, после чего холангиты были купированы. В возрасте до 1 года (5, 7 и 11 мес) были оперированы 3 детей, а в возрасте 18 и 19 мес — 2 ребенка

Портальная гипертензия

В первый год жизни признаки портальной гипертензии появились у 56 (47,45%) из 119 детей; минимальные проявления в виде реканализации пупочной вены имелись у 24 (20,34%), асцит — у 20 (16,95%) больных. Однако стоит отметить, что реканализация пупочной вены в раннем возрасте часто имела транзиторный характер и у 14 детей купировалась к 1,5 года. Варикозно-расширенные вены пищевода имелись у 16 (13,5%) пациентов: у 7 (5,93%) — I степени, у 5 (4,24%) — II степени, у 3 (2,54%) — III степени, у 1 (0,85%) — IV степени. Склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода было выполнено 6 детям; эпизоды кровотечения из расширенных вен до 1 года жизни наблюдались в 5 (4,24%) случаях. Гиперспленизм в виде тромбоцитопении отмечался у 7 (5,93%) детей, а в комбинации с анемией — у 1 (0,85%). Одному пациенту была выполнена трансплантация печени в возрасте 11 мес в связи с развитием резистентного к лечению асцита, но при хорошей функции печени. Один ребенок с портальной гипертензией в возрасте 7,5 мес умер от желудочно-кишечного кровотечения.

В период от 1 года до 2 лет признаки портальной гипертензии выявлены у 37 детей (40,65%) из 91: реканализация пупочной вены у 3 (3,29%); асцит — у 3 (3,29%); варикозно-расширенные вены пищевода — у 13 (14,28%) пациентов (I степени — у 1; II степени — у 7; III степени — у 1). У 3 детей отмечалось кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, и им же было выполнено склерозирование этих вен. В 18 (19,78%) случаев наблюдался гиперспленизм: тромбоцитопения — у 13 (14,28%), комбинация анемии и тромбоцитопении — у 5 (5,49%) детей.

В возрасте от 2 до 3 лет с признаками портальной гипертензии были 20 (39,21%) детей из 51. Реканализация пупочной вены выявлена у 3 (5,88%), асцит — у 2 (3,92%), гиперспленизм — у 7 (13,73%): тромбоци-

топения — у 6 (11,76%); тромбоцитопения в сочетании с анемией — у 1 (1,96%). Варикозно-расширенные вены пищевода наблюдались у 8 (15,68%) детей (I степени — у 5; II степени — у 2; III степени — у 1). Склерозирование вен пищевода было выполнено одному ребенку. В одном случае мы столкнулись с кровотечением, которое удалось купировать консервативно.

В возрасте с 3 до 5 лет признаки портальной гипертензии выявлены у 15 (44,1%) из 34 детей: реканализация пупочной вены — у 4 (11,76%); варикозно-расширенные вены пищевода — у 6 (17,64%) больных (I степени — у 2; II степени — у 3; III степени — у 3); тромбоцитопения — у 5 (14,7%). Среди 20 наблюдаемых детей в возрасте от 5 до 10 лет проявления портальной гипертензии отмечены у 14 (70%): у 7 (35%) — варикозно-расширенные вены пищевода (I степени — у 2, II степени — у 4, III степени — у 1); у 4 — реканализация пупочной вены. Проявление гиперспленизма в виде тромбоцитопении обнаружено у 2 детей. У 8 больных в возрасте старше 10 лет имелись признаки портальной гипертензии, включающие реканализацию пупочной вены — у 3; варикозно-расширенные вены пищевода II степени — у 4, I степени — у 2; гиперспленизм в виде тромбоцитопении — у 2, тромбоцитопения в сочетании с анемией — у 1.

В связи с высоким риском возникновения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода III и IV степени вследствие внутрипеченочной портальной гипертензии 2 детям в возрасте 1,5 и 2,5 года был выполнен спленоренальный шунт малого диаметра, который обеспечивал лишь частичный сброс крови из бассейна воротной вены в *v. cava inferior*. После операции мы отмечали уменьшение степени варикозного расширения вен пищевода до I и II степени.

Расширение внутрипеченочных желчных протоков

У детей младше 1 года и до 3 лет расширение внутрипеченочных желчных протоков мы наблюдали в 8 случаях, из них у 5 пациентов внутрипеченочные желчные протоки были расширены от 0,5 до 4,5 мм, нарушения пассажа желчи не было. Повторные хирургические коррекции в виде формирования цистоэнтероанастомоза при использовании старой петли по Ру были выполнены 3 детям вследствие значительного расширения внутрипеченочных протоков до 30 и 40 мм и в связи с частыми рецидивирующими холангитами. По данным УЗИ, дальнейшего увеличения кист у этой группы детей не отмечено.

В других возрастных группах у больных выявлено транзиторное расширение внутрипеченочных желчных протоков без нарушения пассажа желчи, и показаний к оперативному лечению не было. Стоит отметить, что расширение желчных протоков не сопровождалось снижением синтетической функции печени, что наблюдается при билиарном циррозе печени, и данное состояние можно трактовать как обструкцию, возникшую при формировании портоэнтероанастомоза.

Повторные операции

Одному ребенку через 4 нед после операции Касаи в связи с появлением обесцвеченного стула, нарастанием желтухи, повышением маркеров холестаза и расширением долевых протоков и отсутствием признаков холангита была выполнена повторная операция — реконструкция гепатикоэнтероанастомоза в возрасте 4,5 мес. После этого у ребенка появился окрашенный стул, желтуха была купирована, а маркеры холестаза нормализовались через 2 нед.

Продолжительность жизни с нативной печенью у детей с билиарной атрезией после операции по Касаи

В нашем исследовании выживаемость детей с нативной печенью в разные возрастные промежутки составила: в течение 1 года — 82,7%, 2 лет — 57,72%, 3 — 49,6%, 5 лет — 42,1%, 10 лет — 33,25% (рис. 3). Выживаемость без показаний к трансплантации печени составила в течение 1 года — 72,88% (86 детей), до 2 лет — 63,73% (58 детей), до 3 лет — 86,27% (44 ребенка), до 5 лет — 88,23% (30 детей), до 10 — 95% (19 детей), старше десяти лет 100% (8 детей; см. рис. 2).

Обсуждение

По результатам различных исследований, эффективность операции Касаи широко варьирует от 50 до 95%. В некоторых публикациях эффективность операции оценивалась по нормализации уровня билирубина, в связи с чем результаты эффективности были ниже и в среднем составляли 40% [11–15]. В нашем исследовании эффективность хирургической коррекции билиарной атрезии в раннем послеоперационном периоде составила 88,3%. Окрашенный стул появлялся в интервале от 4 до 8 сут после операции,

при этом купирование желтухи и нормализация уровня билирубина происходили постепенно. У 86 детей уровень билирубина нормализовался в течение 1-го года жизни, у остальных — к 2–3 годам [4–6, 11–15].

Активность ГГТ и трансаминаз в раннем послеоперационном периоде у большинства детей с эффективной операцией повышалась, что с нашей точки зрения может быть реакцией на оперативное вмешательство, а также использование потенциально гепатотоксичных препаратов. Однако в исследовании К. Ihn и соавт. [16] сообщается, что сохраняющийся в течение 5 мес уровень ГГТ выше 500 ед/л при наличии желтухи является прогностически неблагоприятным фактором и достоверно влияет на продолжительность жизни с нативной печенью. В нашем наблюдении у 86% детей отмечалась нормализация ГГТ к 3 годам, а трансаминаз — к 4 годам в 65%. Однако у 14% детей в течение 3–5 лет и более после операции сохранялось умеренное повышение активности ферментов. Следует отметить, что показатели не менялись с возрастом пациента и не являются прогностически неблагоприятными факторами.

В проведенном исследовании выживаемость пациентов с нативной печенью составила 82,7% в течение 1 года с последующим снижением до 33,3% к 10 годам. К моменту написания статьи 8 пациентов перешагнули 10-летний рубеж с нативной печенью и хорошим качеством жизни. Важно отметить, что даже в случае кратковременного, в течение нескольких недель или месяцев положительного эффекта операция Касаи позволяла отсрочить трансплантацию печени, что снижает риск развития осложнений и неблагоприятного исхода.

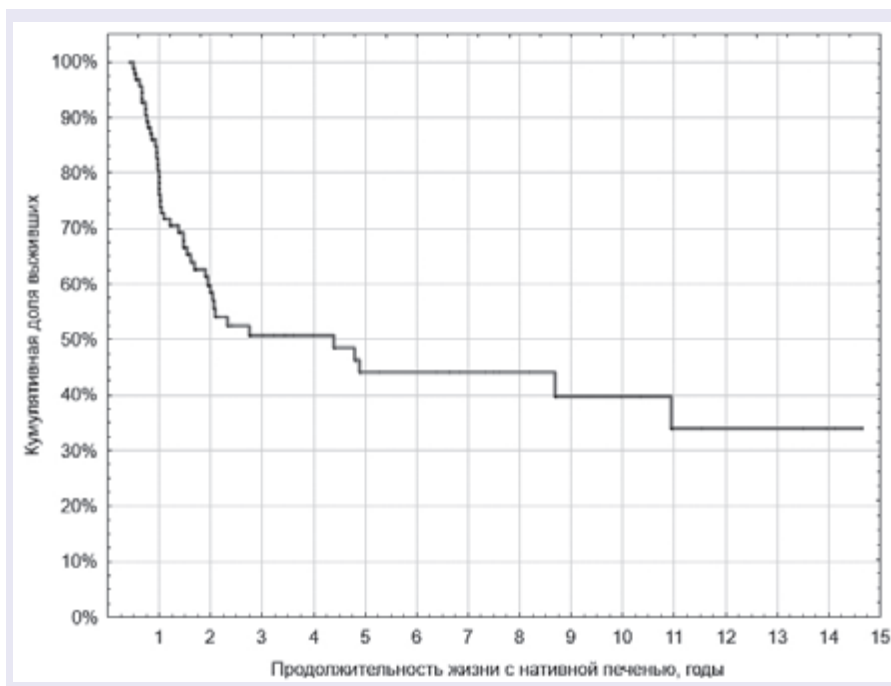


Рис. 3. Продолжительность жизни детей с нативной печенью: кривая Каплана–Майера

Fig. 3. Kaplan–Meier curve for native liver survival in children after Kasai operation

Приведенные нами результаты в целом соответствуют данным зарубежных авторов. По результатам крупного многоцентрового исследования, проведенного во Франции и включившего 1044 пациентов за период с 1986 по 2009 г., выживаемость больных с нативной печенью составила 40, 36 и 30% через 5, 10 и 20 лет соответственно [15]. По данным М. Liu и соавт. [17], выживаемость составила 84% в возрасте до 1 года и 71% в возрасте до 2 лет. В исследовании М. Nio и соавт. [18] выживаемость с нативной печенью в течение 20 лет достигла 33%. В ряде публикаций освещаются клинические наблюдения пациентов с нативной печенью в возрасте 26 лет и 40 лет, но самое длительное наблюдение представил профессор Касаи — прооперированной им пациентке недавно исполнился 61 год [6, 19].

Рецидивирующий холангит был одним из частых осложнений и наблюдался у 42,3% детей до 1 года. С возрастом частота (как и тяжесть) холангитов снижалась и у детей старше 2 лет составляла не более 33%. Данные литературы демонстрируют схожие результаты. Анализ J. Lee и соавт. [20] показал, что 51,5% эпизодов холангитов возникают в первые 180 дней после операции, а 21,6% — между 180-м и 365-м днями, 11,3% — между 12-м и 18-м месяцами, 15,5% — с 18 до 24 мес.

В литературе описаны различные механизмы развития холангитов. Восходящая инфекция из кишки через портоэнтероанастомоз является основной предполагаемой причиной холангита. Результаты бактериологического исследования показали, что в большинстве случаев при развитии тяжелого холангита в крови высеиваются *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* и *Enterococcus faecalis* [20]. Кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков способствует развитию в них воспаления. Застой желчи в относительно широких желчных протоках и мелких кистах затрудняет ее отток, в связи с чем создаются условия для размножения бактерий. Высокое внутрипросветное давление в кишечнике, возможно, также влияет на дренирование желчи и приводит к холестазу, росту патогенной микрофлоры и восходящему холангиту [21]. Y. Luo и соавт. [22] предполагают, что условия для холангита создают ишемия тканей в месте наложения швов и воспалительная реакция со стороны стенки желчных протоков в области среза. Данная теория подтверждается и в проведенном нами исследовании, так как холангиты в раннем послеоперационном периоде развивались у пациентов не только после эффективной операции Касаи, но и после неэффективной, когда отсутствие окрашенного стула исключает контакт содержимого протоков с просветом кишки. По результатам исследования S. Selvalingam и соавт. [23], на частоту развития холангитов в раннем послеоперационном периоде также влияет

диаметр желчных протоков в области операционного поля: диаметр протоков менее 150 мкм ассоциирован с высокой частотой развития холангитов.

Портальная гипертензия различной степени выраженности, варьирующая от умеренной спленомегалии и реканализации пупочной вены, не влияющих на качество жизни пациентов, до асцита и выраженного варикозного расширения вен пищевода, осложнившегося кровотечением, по данным проведенного нами анализа выявлена у 47% детей. Предпосылкой для развития портальной гипертензии в первую очередь служит фиброз печени, который формируется еще до операции и усугубляется у пациентов с рецидивирующими холангитами после операции. Частота портальной гипертензии, по данным литературы, составляет от 37 до 70% [24, 25]. Стоит отметить, что в нашем исследовании при эффективной операции Касаи даже клинически выраженная портальная гипертензия не являлась показанием к экстренной трансплантации печени, так как варикозно-расширенные вены пищевода подлежали плановой хирургической коррекции, тромбоцитопения не сопровождалась геморрагическим синдромом, а анемия не требовала переливания компонентов крови. Мы считаем, что проявления портальной гипертензии можно рассматривать как естественное течение билиарной атрезии, поскольку независимо от эффективности операции Касаи у детей формируется фиброз печени различной степени выраженности, приводящий к возникновению портальной гипертензии.

Заключение

Таким образом, в большинстве случаев операция по Касаи является паллиативным методом лечения детей с билиарной атрезией, продлевающим жизнь с нативной печенью. В нашем наблюдении выживаемость детей в течение первых 2–3 лет составила более 50%, а 8 (33,3%) детей к моменту написания статьи перешагнули 10-летний рубеж с хорошим качеством жизни в отсутствие показаний к трансплантации печени. Вместе с тем даже непродолжительный эффект в течение нескольких месяцев позволяет отсрочить трансплантацию печени, эффективность которой во многом зависит от возраста пациента и состояния на момент операции.

Наибольшее число осложнений отмечается в течение первых 3 лет жизни. В последующем риск развития холангитов, проявлений портальной гипертензии и других осложнений снижается.

Полученные нами данные подчеркивают исключительную важность хирургической коррекции билиарной атрезии — операции по Касаи и последующего динамического наблюдения детей, направленного на раннее выявление и своевременную коррекцию возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Pediatric Surgery* 2012; 21(3): 175–184. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010
2. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Diseases* 2006; 28(1): 1–28. DOI: 10.1186/1750-1172-1-28
3. Kasai M., Suzuki S. A new operation for non-correctable biliary atresia: hepatic portoenterostomy. *Shujutu* 1959; 13: 733–739.
4. Cazares J., Koga H., Murakami H., Nakamura H., Lane G., Yamataka A. Laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia: single-center experience and review of literatures. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(12): 1341–1354. DOI: 10.1007/s00383-017-4171-7
5. Lai H.S., Chen W.J., Chen C.C. Long-term prognosis and factors affecting atresia from experience over a 25-year period. *Chang Gung Med J* 2006; 29: 234–239.
6. Kelay A., Davenport M. Long-term outlook in biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26(5): 295–300. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.09.003
7. Разумовский А.Ю., Дегтярева А.В., Куликова Н.В., Ускова Н.Г. Лапароскопические операции при билиарной атрезии. *Детская хирургия* 2013; 3: 54–58. [Razumovskiy A.Yu., Degtyareva A.V., Kulikova N.V., Uskova N.G. Laparoscopic surgery for biliary atresia. *Detskaya khirurgiya* 2013; 3: 54–58. (in Russ)]
8. Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярев Д.Н. Синдром холестаза у новорожденных детей. Пособие для врачей. Москва: «4ТЕ-АРТ», 2011; 40. [Degtyareva A.V., Muhina Yu.G., Degtyarev D.N. Cholestasis syndrome in newborns. Manual for doctors. Moscow: «4TE-ART» 2011; 40. (in Russ)]
9. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Володин Н.Н., Туманова Е.Л., Разумовский А.Ю., Албегова М.Б. Билиарная атрезия. Москва: «4 ЕТ АРТ», 2007; 40. [Muhina Yu.G., Degtyareva A.V., Volodin N.N., Tumanova E.L., Razumovskiy A.Yu., Albegova M.B. Biliary atresia. Moscow: «4 ET ART», 2007; 40. (in Russ)]
10. Ускова Н.Г., Разумовский А.Ю. Лапароскопические операции при пороках развития желчевыводящих путей у детей. Москва, 2014; 99. [Uskova N.G., Razumovskiy A. Yu. Laparoscopic surgery for the malformations of the biliary tract in children. Moscow, 2014; 99 (in Russ)]
11. Davenport M., De Ville de Goyet J., Stringer M., Mieli-Vergani G., Kelly D., McClean P., Stritz L. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999–2002). *Lancet* 2004; 363(9418): 1354–1357. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16045-5
12. Schoen B., Lee H., Sullivan K., Rickertis R. The Kasai portoenterostomy: when is it too late? *J Pediatr Surg* 2001; 36(1): 97–99. DOI: 10.1053/jpsu.2001.20020
13. Shinkai M., Ohhama Y., Take H., Kitagawa N., Kudo H., Mochizuki K., Hatata T. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(4): 443–450. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318189f2d5
14. Sookpotarom P., Vejchapipat P., Chittmittrapap S., Chongstisawat V., Chandrakamol B., Poovorawan Y. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience from one institution. *Asian J Surg* 2006; 29(3): 188–192. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60085-3
15. Chardot C., Buet C., Serinet M., Golmard J., Lachaux A., Roquelaure B., Gottrand F. et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986–2009. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1209–1217. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.040
16. Ihn K., Ho I., Chang E., Han S. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2018; 53(3): 461–467. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.001
17. Liu M., Huong T., Hoang X., Doan L., Trinh S., Anh Nguyen H., Thanh Le H., Holterman A. Biliary atresia in Vietnam: Management and the burden of disease. *Surgery* 2017; 161(2): 533–537. DOI: 10.1016/j.surg.2016.08.012
18. Nio M., Wada M., Sasaki H., Tanaka H., Okamura A. Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2012; 47(12): 2179–2183. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.003
19. Omar H., Siglin S., Laurie T., Kavin H. 26-year-old survivor of Kasai procedure with native liver. *ACG Case Report J* 2016; 3(3): 221–223. DOI: 10.14309/crj.2016.56
20. Lee J., Lim L., Quak S., Pradhakaran K., Aw M. Cholangitis in children with biliary atresia: health-care resource utilization. *J Paediatr Child Health* 2014; 50(3): 196–201. DOI: 10.1111/jpc.12463
21. Ernest van Heurn L., Saing H., Tam P. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr* 2003; 142(5): 566–571. DOI: 10.1067/mpd.2003.195
22. Luo Y., Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 2008; 4(1): 14–9. DOI: 10.1007/s12519-008-0003-0
23. Selvalingam S., Mahmud M., Thambidoral C., Zakaria Z., Mohan N., Isa M., Sheila M. Jaundice clearance and cholangitis in the first year following portoenterostomy for biliary atresia. *Med J Malaysia* 2002; 57(1): 92–96.
24. Bu L., Chen H., Chang C., Ni Y., Hsu H., Lai H., Hsu W., Chang M. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003; 38(4): 590–603. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50128
25. Lykavieris P., Chardot C., Sokhn M., Gathier F., Valayer J., Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005; 42(2): 366–371. DOI: 10.1002/hep.20547

Поступила 21.11.18

Received on: 2018.11.21

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.

Перинатальные повреждения центральной нервной системы и факторы, способствующие их формированию

Е.Н. Кравченко, В.И. Ларькин, И.И. Ларькин

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Perinatal injuries of the fetal nervous system and contributory factors

E.N. Kravchenko, V.I. Lar'kin, I.I. Lar'kin

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Проблема перинатальных повреждений ЦНС и родовой травмы новорожденного привлекают пристальное внимание разных специалистов. Цель исследования: выявить влияние экстрагенитальной патологии беременной и акушерских факторов на формирование перинатальных повреждений ЦНС и травматических повреждений новорожденного.

Материалы и методы. Изучены ante- и интранатальные факторы риска развития перинатальных повреждений ЦНС и родовой травмы у 183 младенцев, родившихся в Городском клиническом перинатальном центре в 2011–2017 гг. в тяжелом или среднетяжелом состоянии (основная группа). Проведена оценка клинических проявлений и результатов инструментальных исследований. Контрольную группу формировали по типу случай–контроль из 183 рожениц и их детей, не имеющих родовых повреждений.

Результаты. Выявлены наиболее значимые факторы риска формирования перинатальных повреждений ЦНС и родовой травмы новорожденных: высокая частота осложнений беременности (100%), экстрагенитальных заболеваний (90,2%), урогенитальных инфекций (33,3%), патологии пуповины (33,3%) и других осложнений родов (42,1%).

Заключение. Высокая частота развития осложнений беременности и родов, экстрагенитальных заболеваний, урогенитальных инфекций формирует частоту перинатальных повреждений ЦНС и способствует развитию родовой травмы.

Ключевые слова: дети, беременные женщины, экстрагенитальные заболевания, урогенитальные инфекции, перинатальные повреждения центральной нервной системы, церебральная ишемия, нарушение спинального кровообращения, родовая травма.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Ларькин В.И., Ларькин И.И. Перинатальные повреждения центральной нервной системы и факторы, способствующие их формированию. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 56–60. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–56–60

The issue of perinatal injury of the central nervous system and birth trauma draws close attention of various specialists.

The objective: to identify the effect of extragenital pathology of the pregnant woman and obstetric factors on the formation of perinatal CNS injuries and traumatic injuries of the newborn.

Materials and methods. The authors studied ante- and intranatal risk factors for perinatal CNS damage and birth trauma in 183 babies in severe or moderately severe condition (main group) born in the City Clinical Perinatal Center in 2011–2017. There were assessed the clinical manifestations and results of instrumental studies. The control group was formed by the case – control type of 183 women in labor and their children without birth injuries.

The results. There were revealed the most significant risk factors for the formation of perinatal CNS injury and birth trauma of the newborn: a high frequency of pregnancy complications (100%), extragenital diseases (90.2%), urogenital infections (33.3%), umbilical cord pathology (33.3%) and other complications of labor (42.1%).

The conclusion. The complications of pregnancy and childbirth, extragenital diseases, urogenital infections contribute to the frequency of perinatal CNS damage and development of birth trauma.

Key words: children, pregnant women, extragenital diseases, urogenital infections, perinatal injuries of the central nervous system, cerebral ischemia, impaired spinal circulation, birth injury.

For citation: Kravchenko E.N., Lar'kin V.I., Lar'kin I.I. Perinatal injuries of the fetal nervous system and contributory factors. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 56–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–56–60

Проблема перинатальных повреждений центральной нервной системы (ЦНС), как и родовой травмы новорожденного, привлекает при-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Кравченко Елена Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9481-8812
e-mail: kravchenko.en@mail.ru

Ларькин Валерий Иванович — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6856-5062

Ларькин Игорь Иванович — д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9872-9881

644043 Омск, ул. Ленина, д. 12

стальное внимание врачей разных специальностей: акушеров-гинекологов, неонатологов, детских неврологов, нейрохирургов [1, 2]. На формирование перинатальных повреждений ЦНС влияет экстрагенитальная патология у беременных, осложнения беременности и родов [3, 4]. Благодаря внедрению в практику современной диагностической аппаратуры совершенствуются методы диагностики заболеваний новорожденных, в том числе перинатальных повреждений ЦНС [5–7].

Цель исследования: выявить влияние экстрагенитальной патологии беременной и акушерских факторов на формирование перинатальных повреждений ЦНС и травматических повреждений новорожденного.

Материал и методы исследования

Обследованы 183 новорожденных, родившихся в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» в 2011–2017 гг. в тяжелом или среднетяжелом состоянии с перинатальными повреждениями ЦНС и родовой травмой спинного мозга, а также их матери (основная группа). Для установления диагноза проводили клиническое обследование, определяли неврологический статус, дополнительно осуществляли комплексную оценку структурного и функционального состояния головного и спинного мозга (ультрасонография, в том числе с функциональной нагрузкой; рентгенография; осмотр глазного дна). Спондилографию проводили на 3-и сутки жизни в поперечной и сагиттальной плоскостях сканирования. У 30 (16,4%) новорожденных был установлен диагноз спинальной травмы, у 153 (83,6%) — церебральной ишемии с нарушением спинального кровообращения. В ходе исследования анализировали истории родов, индивидуальных амбулаторных карт беременной, истории развития новорожденного. Изучали антенатальные факторы риска формирования перинатальной патологии, продолжительность родов, их осложнения и методы родоразрешения, оценку новорожденных по шкале Апгар, время реабилитационных мероприятий на втором этапе выхаживания младенцев. В контрольную группу были включены 183 женщины и их младенцы, не имевшие перинатальных повреждений ЦНС и родовой травмы.

Результаты

Средний возраст матерей основной группы составил $26,1 \pm 0,6$ года, в контрольной группе — $25,8 \pm 0,6$ года. Первородящих моложе 18 лет было $3,3 \pm 1,3\%$, первобеременных старше 29 лет — $7,7 \pm 2\%$ (в контрольной группе $0,5 \pm 0,5$ и $1,6 \pm 0,9\%$ соответственно; $p > 0,05$). По паритету родов женщины были распределены следующим образом: первородящих $79,2 \pm 3\%$, повторнородящих — $20,8 \pm 3\%$, многорожавших — $3,8 \pm 3\%$ (в контрольной группе $73,8 \pm 3,3$, $26,2 \pm 3,3$ и $3,3 \pm 1,3\%$ соответственно; $p > 0,05$). Регулярно наблюдались в женской консультации $88,0 \pm 2,4\%$ беременных основной группы, нерегулярно — $9,8 \pm 2,2\%$, не посещали женскую консультацию 4 ($2,2 \pm 1,1\%$) женщины. Статистически значимых отличий от контрольной группы выявлено не было.

Экстрагенитальные заболевания имелись у $90,2 \pm 2,2\%$ беременных основной группы и у $68,3 \pm 3,4\%$ контрольной ($p < 0,001$). В основной группе чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания ($26,8 \pm 3,3\%$, в контрольной — $18,0 \pm 2,8\%$; $p = 0,04$). Отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши и медицинские аборт, внематочная беременность) отмечен у $51,9 \pm 3,7\%$ женщин основной группы и у $30,6 \pm 3,4\%$ контрольной

($p < 0,001$). Гинекологический анамнез был осложнен у $15,3 \pm 2,7\%$ наблюдаемых основной группы и у $10,4 \pm 2,3\%$ контрольной ($p = 0,11$).

Анализ течения гестации показал, что осложнения беременности имелись у всех женщин основной группы: плацентарные нарушения — у $21,3 \pm 3\%$ беременных основной группы и у $10,9 \pm 2,3\%$ контрольной ($p = 0,01$), в $18,0 \pm 2,8\%$ наблюдений в основной группе было диагностировано нарушение маточно-плацентарного кровотока и в $1,1 \pm 0,8\%$ — задержка роста плода. В контрольной группе внутриутробное страдание плода наблюдалось в $9,8 \pm 2,2\%$ ($p = 0,03$) случаев, задержка роста — в $1,1 \pm 0,8\%$ ($p = 0,02$). Преэклампсия умеренной и тяжелой степени диагностирована у $33,8 \pm 3,5\%$ беременных основной группы и у $21,9 \pm 3,1\%$ контрольной ($p < 0,05$). Поперечное положение плода выявлено у $7,7 \pm 2$ и $3,3 \pm 1,3\%$ ($p = 0,05$) беременных основной и контрольной групп соответственно; тазовое предлежание плода — у $6,1 \pm 2,1$ и $1,5 \pm 1\%$ ($p = 0,03$) соответственно. Макросомия имела в $15,3 \pm 2,7$ и $7,7 \pm 2\%$ случаев ($p < 0,05$) соответственно. Многоплодие чаще наблюдалось в основной группе ($2,7 \pm 1,2\%$ по сравнению с $0,5 \pm 0,5\%$ в контрольной; $p = 0,078$). Перенашивание отмечено у $5,5 \pm 1,7\%$ рожениц основной группы и у $1,1 \pm 0,8\%$ контрольной ($p = 0,02$).

Урогенитальные инфекции (рис. 1) зарегистрированы у $33,3 \pm 3,5\%$ беременных основной группы и у $22,4 \pm 3,1\%$ контрольной ($p = 0,025$). Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, и цитомегаловирусная инфекция диагностировались у $8,2 \pm 2$ и $15,3 \pm 2,7\%$ ($p = 0,04$) беременных по группам соответственно, токсоплазмоз, листериоз — у $10,9 \pm 2,3$ и $8,7 \pm 2,1\%$ ($p = 0,295$), хламидиоз — у $4,9 \pm 1,6$ и $4,4 \pm 1,5\%$ ($p > 0,05$), сифилис, гепатит — у $2,2 \pm 1,1$ и $1,1 \pm 0,8\%$ ($p > 0,05$) соответственно. Рецидивирующая угроза прерывания беременности нередко была признаком внутриутробной инфекции у $27,9 \pm 3,3\%$ женщин в основной группе и у $15,8 \pm 2,7\%$ ($p < 0,01$) в контрольной; многоводие чаще наблюдалось в основной группе ($14,2 \pm 2,6$ и $6,6 \pm 1,8\%$ соответственно; $p = 0,02$).

Патология плаценты и пуповины (см. рис. 1) диагностировалась в $33,3 \pm 3,5\%$ случаев в основной группе и в $15,8 \pm 2,7\%$ в контрольной ($p < 0,001$). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты выявлена у $3,3 \pm 1,3$ и $1,1 \pm 0,8\%$ ($p > 0,05$) рожениц по группам соответственно. Несвоевременное излитие околоплодных вод наиболее часто отмечалось в основной группе ($72,1 \pm 3,3$ и $34,4 \pm 3,5\%$ соответственно; $p < 0,001$). «Незрелая» шейка матки определена у $33,8 \pm 3,5\%$ женщин основной группы и у $20,8 \pm 3\%$ контрольной ($p < 0,01$). Аномалии родовой деятельности (рис. 2) диагностированы у $42,1 \pm 3,6$ и $13,1 \pm 2,5\%$ рожениц соответственно ($p < 0,001$); неправильное вставление головки плода отмечено в $7,1 \pm 1,9$ и $1,1 \pm 0,8\%$ ($p = 0,05$) случаев; клинически узкий таз выявлен у $2,7 \pm 1,2$ и $1,1 \pm 0,8\%$ рожениц соответственно ($p > 0,05$).

Родоразрешение путем кесарева сечения проведено $12,6 \pm 2,4\%$ женщинам основной группы и $12,0 \pm 2,4\%$ контрольной ($p > 0,05$). Кесарево сечение в основной группе выполнялось в экстренном порядке, в контрольной группе — в плановом. Разрывы мягких тканей родовых путей выявлены у $4,9 \pm 1,6\%$ женщин основной группы и $1,1 \pm 0,8\%$ контрольной ($p = 0,03$).

Средняя оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в основной группе составила 5 баллов на 1-й минуте и 7,3 балла на 5-й минуте, в контрольной группе соответственно — 7,1 и 8,1 балла. Вспомогательная вентиляция легких проводилась $46,9 \pm 3,7\%$ новорожденным основной группы и $2,2 \pm 1,1\%$ контрольной ($p < 0,001$). При тяжелом варианте повреждения позвоночника и спинного мозга (у 7 младенцев) клиническая картина сопровождалась спинальным шоком, продолжавшимся от нескольких часов до 2 нед. При среднетяжелом варианте клинического течения (23 ребенка) спинальный шок был более кратковременным, двигательные и рефлекторные нарушения менее выраженными. Грубых механических повреждений в области головы и других частей тела плода, таких как ссадины, раны, вдавленные переломы черепа, не было.

У 21 новорожденного с травмой шейного отдела отмечались бульбарные нарушения. Повреждение спинного мозга на уровне III–IV шейных позвонков сопровождалось парезом диафрагмы, проявлявшимся дыхательными нарушениями и осложнением в виде пневмонии. При повреждениях верхнего грудного отдела спинного мозга (у 3 детей) возникали дыхательные расстройства. Повреждения спинного мозга в пояснично-крестцовой области (у 6 новорожденных) проявлялись нижним вялым парезом. У 30 детей выявлена патология позвоночника; из них у 16 отмечались тракционные травмы с увеличением расстояния между телами позвонков на 1–3 мм от нормы, у 14 визуализировалась дислокация тел позвонков на 1–2 мм в переднее

эпидуральное пространство. У 153 новорожденных по данным экзоспондилографии патология шейного отдела не обнаружена, однако определялась равномерность межпозвоночных дисков, четкая сегментированность тел позвонков с изображением всех элементов позвоночника при центральном расположении спинного мозга внутри позвоночного канала. При рентгенологическом исследовании нарушения в шейном отделе позвоночника выявлены у 10 младенцев, в том числе дислокация тел позвонков у 5, подвывих в атлanto-осевом суставе — у 4 и компрессия тел позвонков — у 1 новорожденного.

При церебральной ишемии II степени с нарушением спинального кровообращения (у 115 новорожденных) клиническая картина характеризовалась угнетением ЦНС, возбуждением или сменой фаз церебральной активности, наблюдались мультифокальные клонические судороги. При церебральной ишемии III степени с нарушением спинального кровообращения (у 38 младенцев) клиническая картина характеризовалась прогрессирующей потерей церебральной активности более 10 дней. При этом в первые часы жизни наблюдалось глубокое угнетение, затем кратковременное нарастание уровня бодрствования, через сутки — нарастание угнетения. У таких младенцев отмечались повторные мультифокальные клонические и тонические судороги.

Всем новорожденным с перинатальным повреждением ЦНС проводился комплекс мероприятий интенсивной терапии, включавший инфузионную, антибактериальную и симптоматическую терапию отека мозга, геморрагического, судорожного, болевого и дисметаболического синдромов. Кормление осуществлялось молоком матери. Все младенцы переведены на второй этап выхаживания, при котором средняя длительность пребывания в стационаре составила 24,4 дня, что свидетельствует о своевременном начале лечения в фазе обратимых нарушений — обеспечивались оптимальные условия выхаживания новорожденных, выполнялась адекватная легочная

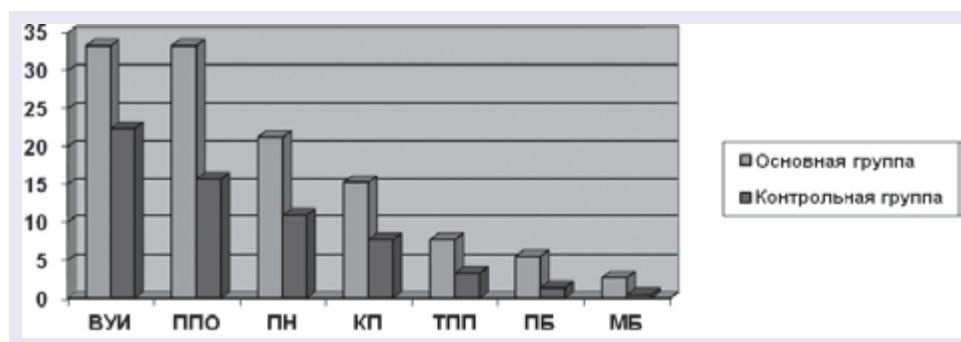


Рис. 1. Осложнения беременности в исследуемых группах (%):

ВУИ — внутриутробная инфекция; ППО — патология плаценты и пуповины; ПН — плацентарная недостаточность; КП — крупный плод; ТПП — тазовое предлежание плода; ПБ — перенашивание беременности; МБ — многоплодная беременность

Fig. 1. Complications of pregnancy in the studied groups (%):

ВУИ — intrauterine infection; ППО — pathology of the placenta and umbilical cord; ПН — placental insufficiency; КП — large fetus; ТПП — pelvic presentation of the fetus; ПБ — prolonged pregnancy; МБ — multiple pregnancy

вентиляция, поддерживался стабильный уровень системной и церебральной гемодинамики, проводились постоянный мониторинг биохимических отклонений, профилактика и лечение судорог.

Обсуждение

Анализ показал, что, при перинатальных повреждениях ЦНС и травматических повреждениях у новорожденных экстрагенитальная патология у их матерей чаще наблюдалась, при этом значительно чаще отмечались сердечно-сосудистые заболевания, что коррелирует с данными других авторов [8, 9]. Безусловное значение в исходе родов для плода имела патология пуповины (обвитие вокруг шеи плода), которая наблюдалась в основной группе в 2,1 раза чаще, чем в контрольной.

Неблагоприятный экстрагенитальный фон здоровья беременных, отягощенный акушерский анамнез и осложнения гестации в основной группе встречались чаще, чем в контрольной. Высокий перинатальный риск имелся у 14,2% беременных основной группы. Ведущим фактором в формировании перинатальных повреждений ЦНС и родовой травмы было несвоевременное излитие околоплодных вод, которое наблюдалось достоверно чаще в основной группе. Нередко отмечались и аномалии родовой деятельности, проявлявшиеся слабостью, а также дискоординацией родовой деятельности и стремительными родами.

Кесарево сечение выполнялось одинаково часто в обеих группах, однако в основной группе абдоминальное родоразрешение было запоздалым (3,3%) и чаще проводилось на фоне прогрессирующей гипоксии плода в родах. Эпизиотомия осуществлялась почти с одинаковой частотой в исследуемых группах, в то же время в основной группе чаще наблюдались осложнения родов, служащие показаниями к рассечению промежности. Разрывы мягких тканей родовых путей (разрыв шейки матки, стенки

влагалища), отмечались в основной группе чаще, чем в контрольной.

Дискуссия о возможной гипердиагностике родовой травмы не лишена основания. Большинство из обследованных детей в нашем исследовании имели диагноз церебральной ишемии с нарушением спинального кровообращения, отнесенный к рубрике Международной классификации болезней-X P11.2 «Неуточненное поражение мозга при родовой травме». Современные методы диагностики позволяют оценить степень патологического процесса у плода и новорожденного, а также определить особенности церебрального кровотока, локализацию и объем повреждения нервной ткани [10–13]. Следовательно, в каждом наблюдении перинатальных повреждений ЦНС можно конкретизировать морфологический субстрат церебральной патологии, что даст возможность отказаться от применения малоинформативного кодирования как «неуточненное поражение мозга при родовой травме». Тем более что перинатальные повреждения мозга при использовании современных технологий могут быть диагностированы не только у новорожденных, но и у плодов [14, 15].

Механическое повреждение мозга во время родов связано с синдромом сдавливания головки плода, характеризующимся чрезмерной ее деформацией, что приводит к ишемическим повреждениям головного мозга с последующим нарушением церебрального и спинального кровообращения. Выделение «синдрома сдавливания головки плода в родах» как возможной причины интранатальных травматических повреждений позволяет пересмотреть роль ятрогенного фактора в формировании родовой травмы в пользу других факторов, в том числе выявленных в ходе исследования.

Заключение

Проведенный анализ выявил факторы риска перинатальных повреждений ЦНС: высокую частоту развития осложнений беременности, экстрагени-

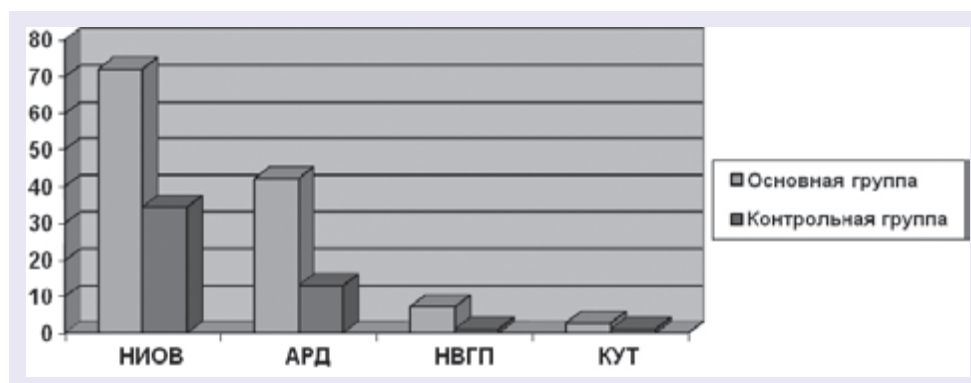


Рис. 2. Осложнения родов в исследуемых группах (%):

НИОВ – несвоевременное излитие околоплодных вод; АД – аномалии родовой деятельности; НВГП – неправильное вставление головки плода; КУТ – клинически узкий таз

Fig. 2. Complications of childbirth in the studied groups (%):

НИОВ – untimely rupture of amniotic fluid; АД – anomalies of labor; НВГП – incorrect insertion of the fetal head; КУТ – clinically narrow pelvis

тальных заболеваний, урогенитальных инфекций, патологии пуповины и других осложнений родов. В процессе ведения родов необходимо осуществлять пересмотр факторов перинатального риска, что позволит своевременно пересмотреть план ведения в пользу кесарева сечения. При постановке диагноза

«церебральная ишемия с нарушением спинального кровообращения» у новорожденного не следует относить заболевание к рубрике Международной классификации болезней-X P11.2 «Неуточненное поражение мозга при родовой травме», чтобы не повлечь гипердиагностику родовой травмы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Габченко А.К., Утаганова Г.Х. Некоторые патоморфологические изменения у умерших новорожденных с родовой травмой шейного отдела позвоночника и спинного мозга. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2010; 2: 13–18. [Gabchenko A.K., Utaganova G.H. Some pathological changes in deceased newborns with a birth injury of the cervical spine and spinal cord. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova 2010; 2: 13–18. (in Russ)]
2. Чекмарева Д.В., Вечеркин В.А. Мониторинг клинических проявлений родовой травмы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(2): 45–48. [Chekmareva D.V., Vecherkin V.A. Monitoring of clinical manifestations of birth injury. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(2): 45–48. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-45-48
3. Башмакова Н.В., Кравченко Е.Н., Лопушанский В.Г. Роль прогнозирования интранатальных факторов риска. Акушерство и гинекология 2008; 3: 57–61. [Bashmakova N.V., Kravchenko E.N., Lopushanskij V.G. The role of predicting intranatal risk factors. Akusherstvo i ginekologiya 2008; 3: 57–61. (in Russ)]
4. Кравченко Е.Н. Факторы риска родовой травмы. Акушерство и гинекология 2007; 3: 10–13. [Kravchenko E.N. Risk factors for birth injury. Akusherstvo i ginekologiya 2007; 3: 10–13 (in Russ)]
5. Архипова М.Ю., Захарова С.Ю. Оценка состояния здоровья глубококондоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(1): 32–36. [Arhipova M.Yu., Zaharova S.Yu. Evaluation of the health status of children in premature babies. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(1): 32–36. (in Russ)]
6. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(6): 62–68. [Kil'diyarova R.R. Evaluation of the physical development of newborns and young children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(6): 62–68. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-62-68
7. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. М.: Бином. Лаборатория, 2005; 386. [Ratner A.Yu. Neurology of the newborn. Moscow: Binom. Laboratoriya, 2005; 386. (in Russ)]
8. Шалькевич Л.И., Тырсин А.Н., Остроушко Д.В., Шалькевич О.В. Математическая модель диагностики перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 85–91. [Shal'kevich L.V., Tyrsin A.N., Ostroushko D.V., Shal'kevich O.V. Mathematical model for the diagnosis of perinatal lesions of the central nervous system in children in the neonatal period. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 85–91. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-85-91
9. Соколовская Т.А., Армасhevская О.В., Чучалина Л.Ю. Проблемы репродуктивного здоровья с позиции перинатологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(4): 55–58. [Sokolovskaya T.A., Armashevskaya O.V., Chuchalina L.Yu. Reproductive health problems from the perspective of perinatology. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(4): 55–58. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-55-58
10. Ларькин И.И., Ларькин В.И., Катина М.М., Кудренко С.С. Диагностика синдрома вертебро-медуллярной недостаточности у детей с позиции фазности патологического процесса. Хирургия позвоночника 2009; 1: 64–68. [Lar'kin I.I., Lar'kin V.I., Katina M.M., Kudrenko S.S. Diagnosis of the syndrome of vertebro-medullary insufficiency in children from the perspective of the phase of the pathological process. Khirurgiya pozvonochnika 2009; 1: 64–68. (in Russ)]
11. Евтушенко С.К., Морозова Т.М. Родовые травмы нервной системы. Международный неврологический журнал 2011; 3(41): 45–54. [Evtushenko S.K., Morozova T.M. Birth injuries of the nervous system. Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal 2011; 3(41): 45–54. (in Russ)]
12. Иова А.С. Родовая травма головы у новорожденных и основы неонатальной нейрохирургии. Сертификационный курс интенсивной терапии и реанимации в неонатологии. СПб, 2005; 125–153. [Iova A.S. Birth injury to the head in newborns and the basics of neonatal neurosurgery. Certification course of intensive care and resuscitation in neonatology. SPb, 2005; 125–153. (in Russ)]
13. Маисенко Д.А., Полонская О.В. Родовая травма новорожденного: проблема акушерства и неонатологии. РМЖ 2016; 24(15): 998–1000. [Maiseenko D.A., Polonskaya O.V. Birth trauma of the newborn: the problem of obstetrics and neonatology. RMZh 2016; 24(15): 998–1000. (in Russ)]
14. Зелепукина Д.Н. Трудности диагностики родовой травмы у новорожденного. Спинальный инсульт. Бюллетень медицинских интернет конференций 2017; 7(5): 722–724. [Zelepukina D.N. Difficulties in diagnosing birth injury in a newborn. Spinal stroke. Byulleten' medicinskih internet konferencii 2017; 7(5): 722–724. (in Russ)]
15. Шевцова Т.И. Внутречерепная родовая травма новорожденных. Здоровье ребенка 2015; 1 (60): 163–167. [Shevcova T.I. Intracranial birth injury of newborns. Zdorov'e rebenka 2015; 1 (60): 163–167. (in Russ)]

Поступила: 18.06.18

Received on: 2018.06.18

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.

Оценка масс-спектрометрических показателей для дифференциальной диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот у детей

И.С. Мамедов¹, В.С. Сухоруков^{2, 3}, И.В. Золкина¹, М.И. Савина³, Е.А. Николаева⁴

¹Научно-лабораторный комплекс «Хромолаб», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

⁴ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Evaluation of mass spectrometric indicators for the differential diagnosis of inherited disorders of organic acid metabolism in children

I.S. Mamedov¹, V.S. Sukhorukov^{2, 3}, I.V. Zolkina¹, M.I. Savina³, E.A. Nikolaeva⁴

¹Scientific and laboratory complex "Chromolab", Moscow, Russia;

²Scientific Center for Neurology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования. Рассчитать референсные интервалы содержания органических кислот в моче у детей различных возрастных групп на основе результатов, полученных с помощью метода газовой хроматографии с масс-спектрометрией; выявить их диагностическую значимость как биохимических маркеров органических ацидемий и других нарушений обмена. **Материалы и методы.** Группу пациентов составили 80 детей с подозрением на органические ацидемии. Контрольная группа состояла из 443 практически здоровых детей разных возрастов. Анализ проб мочи на содержание 28 органических кислот проводили методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией.

Результаты. Установлены референсные интервалы содержания 28 органических кислот мочи. Выявлены отличия в референсных интервалах, определенных в настоящей работе, от полученных в других исследованиях. По результатам анализа проб мочи пациентов методом газовой хромато-масс-спектрометрии были выявлены 37 детей с нарушениями в спектре органических кислот. На основании характерных клинико-лабораторных данных и изменений в показателях органических кислот у 23 пациентов диагностированы разные формы органических ацидемий.

Выводы. Метод газовой хроматографии с масс-спектрометрией показал свою эффективность и надежность для диагностики наследственных заболеваний из группы органических ацидемий.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни обмена, аминокислоты, жирные кислоты, органические кислоты, референсные интервалы, газовая хромато-масс-спектрометрия.

Для цитирования: Мамедов И.С., Сухоруков В.С., Золкина И.В., Савина М.И., Николаева Е.А. Оценка масс-спектрометрических показателей для дифференциальной диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 61–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-61-67

The objective. To calculate the reference intervals of the content of organic acids in the urine of the children of different age groups based on the results of gas chromatography with mass spectrometry; to find out their diagnostic value as biochemical markers of organic acidemia and other metabolic disorders.

Materials and methods. The group consisted of 80 children with suspected organic acidemia. The control group consisted of 443 practically healthy children of different ages. The urine samples were analyzed for the content of 28 organic by gas chromatography with mass spectrometry.

The results. The authors established reference intervals of 28 organic urine acids. The differences in the reference intervals defined in this work were isolated from those obtained in other studies. There were identified 37 children with abnormalities in the spectrum of organic acids according to the results of the analysis of the urine samples of patients by gas chromatography-mass spectrometry. 23 patients were diagnosed with various forms of organic acidemia on the basis of characteristic clinical and laboratory data and changes in the indicators of organic acids.

The conclusion. The method of gas chromatography with mass spectrometry has proved its effectiveness and reliability for the diagnosis of hereditary diseases from the group of organic acidemias.

Key words: children, hereditary metabolic diseases, amino acids, fatty acids, organic acids, reference intervals, gas chromatography-mass spectrometry.

For citation: Mamedov I.S., Sukhorukov V.S., Zolkina I.V., Savina M.I., Nikolaeva E.A. Evaluation of mass spectrometric indicators for the differential diagnosis of inherited disorders of organic acid metabolism in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 61–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-61-67

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Мамедов Ильгар Салехович — к.м.н., зам. генерального директора по инновационным технологиям научно-лабораторного комплекса «Хромолаб», e-mail: is_mamedov@mail.ru

Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н., рук. службы качества научно-лабораторного комплекса «Хромолаб» 117246, Москва, Научный пр. 20/2, оф. 225-230

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией Научного центра неврологии, проф. кафедры гистологии, эмбриологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0552-6939

Савина Марина Ивановна, д.б.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

ORCID: 0000-0001-7146-7220

125412, Москва, ул. Талдомская, д.2

Органические кислоты представляют собой низкомолекулярные соединения, являющиеся продуктами промежуточного обмена аминокислот, углеводов, липидов, стероидов и биогенных аминов. Показатели их концентрации в различных биологических жидкостях, в частности в моче, служат специфичными лабораторными маркерами ряда наследственных болезней обмена веществ.

Органические ацидемии (органические ацидурии) — заболевания, обусловленные нарушением обмена органических кислот и их накоплением в биологических жидкостях. Большинство органических ацидезий — результат нарушения трансформации в катаболизме аминокислот или жирных кислот; обычно причиной является снижение активности фермента, что ведет к накоплению токсичных органических кислот и может вызывать тяжелый метаболический кетоацидоз (или гипокетонемию при нарушениях обмена жирных кислот), вторичную гипераммониемию, гипогликемию, гиперглицинемию и другие расстройства [1–3]. Заболевания характеризуются тяжелым нарушением развития детей, прогрессирующим или приступообразным течением и в совокупности занимают существенное место среди причин инвалидности и смертности детского возраста [4].

С середины 90-х годов прошлого столетия почти во всех экономически развитых странах проводится диагностика нарушений обмена органических кислот методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. В настоящее время этот метод является «золотым стандартом» для определения органических кислот в биологических жидкостях.

Цель исследования: рассчитать референсные интервалы содержания органических кислот в моче у детей различных возрастных групп на основе результатов, полученных с помощью метода газовой хроматографии с масс-спектрометрией; выяснить их диагностическую значимость как биохимических маркеров органических ацидезий и других нарушений обмена.

Характеристика детей и методы исследования

Характеристика пациентов

Группу пациентов составили 80 детей (48 мальчиков и 32 девочки в возрасте от 6 мес до 16 лет) с подозрением на органические ацидемии. Показаниями к исследованию были задержка психомоторного и физического развития, особенно в сочетании с судорогами, нарушением мышечного тонуса, атаксией, увеличением печени, дерматитом, снижением остроты зрения.

Критерии исключения: возраст старше 18 лет, наличие сопутствующих заболеваний с тяжелым течением, которое могло осложнить выполнение условий обследования.

Определение референсных интервалов

В настоящей работе для установления референсных интервалов был использован «косвенный» метод набора референсной группы, т.е. ретроспективный. Достоинствами этого подхода, заключающегося в обработке результатов, собранных и сохраненных в базе данных, являются доступность и значительное количество данных, экономия времени и средств. Для установления референсных диапазонов были использованы результаты контрольной группы, которая состояла из 443 практически здоровых детей разных возрастных групп. С помощью Лабораторной информационной системы «АльфаЛАБ» (ЛИС) отслеживались история пациентов и результаты сделанных анализов. По результатам комплексных анализов и в отсутствие отклонений в общем анализе крови и мочи принималось решение о взятии результатов в статистическую обработку.

Биоматериал от пациентов был получен из следующих клинических центров и лабораторий: НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтишева, Российская детская клиническая больница, НЛК «Хромолаб». Предварительно от родителей пациентов и практически здоровых детей из контрольной группы было получено подписанное информированное согласие на проведение исследования. Биоматериал был получен от пациентов и здоровых детей, проживающих в Московском регионе и в европейской части России.

Методика количественного определения органических кислот методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией

Для определения органических кислот использовался метод газовой хроматографии — масс-спектрометрии по двум методикам с некоторыми модификациями [5, 6]. В процессе постановки методики был изменен дериватизирующий реагент и изменены параметры хроматографирования для лучшего разделения искомых компонентов в биообразцах.

Реактивы и используемое оборудование: стандарты органических кислот, гидроксилламин, этилацетат, пиридин («Sigma-Aldrich», Германия), фенацетин, гидроксид натрия, хлорид натрия, соляная кислота («Химмед», Россия), дериватизирующий реагент N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамид — MSTFA («Macherey-Nagel», Германия), лабораторный шейкер (ELMI, Латвия).

Забор биоматериала и пробоподготовка. Разовую порцию мочи в количестве 100 мл отбирали в пластиковый контейнер с крышкой. До проведения анализа пробы хранили при температуре -20°C . Пробо-подготовка биоматериала включала этапы двойной экстракции, последующее концентрирование пробы и дериватизацию.

Хроматографические условия. Анализ на органические кислоты проводили с использованием газового хроматографа с масс-спектрометром SHIMADZU QP2010 (Япония). Газохроматографическое разделение определяемых веществ осуществляли на колонке HP-5MS (30 м×0,32 мм×2,5 мкм; «Agilent», США). Расчет полученных результатов выполняли с помощью программного обеспечения LabSolutions («Shimadzu», Япония). Калибровочные кривые являлись линейными для всех соединений в диапазоне концентраций 0,01–500 мкмоль/л.

Статистический анализ. Полученные результаты для расчета референсных интервалов после статистической обработки представляли в виде 2,5-го и 97,5-го перцентилей распределения. Для оценки различий между возрастными группами использовали непараметрический метод сравнения множества независимых групп — метод Краскела–Уоллиса.

Результаты и обсуждение

Результаты определения референсных интервалов содержания отдельных органических кислот

На основании анализа результатов проб мочи 443 практически здоровых детей были определены референсные интервалы для распределения содержания 28 органических кислот (см. таблицу). Референсные значения представлены как пределы, соответствующие 2,5–97,5% разбросу аналитов в выборке результатов пациентов, в которой дети были распределены по пяти возрастным группам: 1-я неделя жизни, 7–30 дней, 1–23 мес, 24 мес–8 лет и 9–17 лет. Наличие различий между пятью возрастными группами оценивали в помощью непараметрического метода сравнения множества независимых групп; статистически значимыми считали различия, для которых уровень значимости $p < 0,0051$.

При анализе полученных данных видно, что для некоторых органических кислот характерна различная концентрация в моче в зависимости от возраста. Например, имеется тенденция к повышенному содержанию в моче молочной, гликолевой и 4-гидроксифенилуксусной кислот к концу 2-го года жизни, а в более поздние периоды характерно снижение концентраций этих метаболитов. Концентрации глутаровой, 4-гидроксифенилпировиноградной, гомогентизиновой, фенилмолочной и N-ацетиласпартиковой кислот также возрастают к концу 2-го года жизни, а затем снижаются и остаются неизменными до 18 лет.

Содержание некоторых кислот (пировиноградная, 3-метилглутаровая и изовалериановая) имеет тенденцию к повышению в возрастных группах 1–23 мес и 9–17 лет. Для адипиновой, 3-гидрокси-3-метилглутаровой и сукциновой кислот характерны максимальные концентрации в 1-й месяц жизни, а затем их постепенное снижение в последующие возрастные периоды. Следует обратить внимание, что для таких кислот,

как 2-метил-3-гидроксимасляная и глицериновая отмечена тенденция к увеличению их содержания в моче здоровых детей после 1-го месяца жизни и в старших возрастных группах. Концентрация этилмалоновой и фенилпировиноградной кислот к концу 1-го месяца жизни находится на самом низком уровне, а затем по мере взросления организма постепенно увеличивается. При этом в количественном содержании метилмалоновой, мевалоновой, 3-метил-2-оксвалериановой, субериновой, себаценовой и 2-гидроксиизокапроновой кислот возрастных изменений не наблюдается.

Можно отметить, что концентрации 4-метил-2-оксвалериановой кислоты у детей младше 8 лет изменяются незначительно, а в старшей возрастной группе (9–17 лет) происходит их резкое (до 10 раз) снижение. Для содержания гиппуровой кислоты характерна аналогичная тенденция: с 1-й недели жизни ребенка и вплоть до 8 лет его референсные интервалы остаются неизменными, а в старшем возрасте наблюдается снижение данного показателя.

После поиска и анализа литературы были выявлены отличия в референсных интервалах, определенных в настоящей работе, от таковых, полученных в других популяциях. Отличия могут быть связаны с особенностями и различиями аналитического процесса при хроматографическом анализе и масс-спектрометрии, а также с особенностями выборок пациентов [5, 7, 8].

Результаты обследования детей с подозрением на органические ацидемии

По результатам анализа проб мочи пациентов методом газовой хромато-масс-спектрометрии были выявлены 37 детей с нарушениями в спектре органических кислот. На основании характерных клинико-лабораторных данных и изменений в показателях органических кислот у 23 пациентов были диагностированы разные формы органических ацидемий. Для уточнения диагноза во многих случаях также использовалось определение уровня характерных ацилкарнитинов методом тандемной хромато-масс-спектрометрии, биоматериалом служили пятна крови пациентов. Одновременное применение двух высокотехнологичных методов для диагностики нарушений обмена органических кислот позволяет удостовериться в правильности проведенной диагностики и минимизирует ошибки в постановке диагноза. У большинства больных установленный диагноз был впоследствии дополнительно верифицирован при молекулярно-генетическом исследовании. У 14 детей результаты хроматографического анализа органических кислот были не столь однозначны, однако позволили определить направление дальнейшего диагностического поиска и дифференциальной диагностики.

У 5 детей установлен диагноз дефицита длинноцепочечных ацил-КоА-дегидрогеназ. Маркерными метаболитами этого заболевания являются субериновая и себаценовая кислоты; их уровни в моче колебались от 4 до 33 ммоль/моль креатинина для субериновой

кислоты и от 3,3 до 15,6 ммоль/моль креатинина для себаценовой кислоты. Причем, патологический диапазон для этих кислот составляет 2–20 ммоль/моль креатинина [7]. У 2 пациентов был подтвержден диагноз тирозинемии 3-го типа/хавкинсурии: концентрации 4-гидроксифенилпировиноградной и 4-гидроксифенилмолочной кислот в моче составили 525 и 88 ммоль/моль креатинина и 881 и 1089 ммоль/моль креатинина соответственно. У 1 ребенка установлена алкаптонурия, уровень гомогентизиновой кислоты — главного маркера данного заболевания — в его моче достигал 686 ммоль/моль креатинина,

что выходит за рамки установленных нами референсных значений, но ниже патологического диапазона для этого заболевания согласно сведениям литературы [9]. У 5 детей подтвержден диагноз метилмалоновой ацидемии, уровень метилмалоновой кислоты во всех случаях значительно превышал возрастную норму (рис. 1). У 3 пациентов была диагностирована глутаровая ацидемия 1-го типа: концентрация глутаровой кислоты была значительно выше возрастной нормы.

У 3 детей выявлена болезнь Канавана. У 2 из них содержание основного маркера — N-ацетиласпартиковой кислоты — значительно пре-

Таблица. Референсные 2,5–97,5% пределы распределения содержания органических кислот в моче для разных возрастных групп
Table. The reference 2.5–97.5% limits of the distribution of the content of organic acids in the urine for different age groups

Показатель	Возраст				
	1–7 дней	<1 мес	1–23 мес	2–8 лет	9–17 лет
Объем выборки (число пациентов)	35	43	120	121	124
Органические кислоты, ммоль/моль креатинина					
молочная	12–32	18–34	25–518	8–216	6–61
гликолиевая	10–80	8–82	22–143	28–126	14–114
глутаровая	<3	<3	<5	<2	<2
пировиноградная	8–50	8–52	4–58,0	6–20	2,0–35
адипиновая	30–181	30–184	46–138	18–150	11–60
изовалериановая	0–5,0	0–5,0	1–7	0–2,0	0–5,0
гиппуровая	100–1620	100–1620	100–1620	100–1620	60–300
3-гидроксимасляная	0–8	1–8	0,5–6,0	0–3,0	0–4,0
3-гидрокси-3-метилглутаровая	11–83	13–81	6,0–15	3,0–20,0	2,0–25
гидроксифенилмолочная	0–8,4	0–8,4	2,7–5,3	0,3–5,8	0,4–7,3
4-гидроксифенил-пировиноградная	<2	<2	0–10	<2	<2
4-гидроксифенилуксусная	10–72	10–74	18–270	18–124	12–93
метилмалоновая	<2	<2	<2	<2	<2
этилмалоновая	0–2	0–2	0–4	0–4	0–5
мевалоновая	<2	<2	<2	<2	<2
3-метил-2-оксвалериановая	0–1,0	0–1,0	0–1,0	0–1,0	0,1–1,2
4-метил-2-оксвалериановая	0–0,7	0–0,7	0–0,7	0–0,5	0–0,04
2-гидроксиизокапроновая	<3	<3	<2,5	<2	<2
фенилпировиноградная	0–2,3	0–2,5	0–3	0–4	0–4
фенилмолочная	<2	<2	0–10	<2	<2
гомогентизиновая	<2	<2	<2,5	<2	<2
2-метил-3-гидроксимасляная	0–2,3	0–2,5	0–8	0–8	0–10
3-метилглутаровая	0–3	0–3	0–7	0–5	0–7
субериновая	<2	<2	<2	<2	<2
себаценовая	<2	<2	<2	<2	<2
сукциновая	30–480	30–486	4–27	4–27	2–20
N-ацетиласпартиковая	<2	<2	0–6	<2	<2
глицериновая	0–3	0–3	0–8	0–8	0–9

вышал норму (2021 и 1896 ммоль/моль креатинина), однако у одного ребенка этот показатель был ниже патологического диапазона данного маркера — 628 ммоль/моль креатинина [7–9], что потребовало дополнительного исследования. У 4 пациентов по результатам хроматографического анализа была подтверждена гипероксалурия 1-го типа, хотя концентрации гликолиевой кислоты в моче пациентов были повышены незначительно по отношению к возрастной норме или находились на ее верхней границе: 122, 97, 231 и 290 ммоль/моль креатинина.

У 5 детей наблюдалось умеренное увеличение концентрации метилмалоновой кислоты (от 51 до 96 ммоль/моль креатинина) и значительное повышение экскреции мевалоновой кислоты от 245 до 558 ммоль/моль креатинина при норме 0–2 ммоль/моль креатинина. На основании полученных результатов предложено дополнительное обследование для исключения метилмалоновой, малаоновой, мевалоновой ацидемии, митохондриальной энцефаломиопатии с определением ацилкарнитинов крови и использованием молекулярно-генетической диагностики.

У 5 детей в связи с высокой концентрацией этилмалоновой кислоты в моче (от 128 до 521 ммоль/моль креатинина) был предположен дефицит короткоцепочечных ацил-КоА-дегидрогеназ. В плане дальнейших исследований этих пациентов также определение ацилкарнитинов крови и молекулярно-генетическая диагностика. У 4 детей наблюдались повышенные

концентрации нескольких метаболитов, характерных для глутаровой ацидурии 2-го типа. В целях уточнения диагноза намечены повторное исследование органических кислот в моче и анализ ацилкарнитинов крови.

При сравнении собственных данных и источников литературы с опубликованными значениями маркерных метаболитов, определенных у пациентов с наследственными болезнями обмена, обращает внимание, что патологические диапазоны большинства проанализированных нами аналитов соответствуют приведенным в литературе [5, 6, 9]. Таким образом, сопоставление сведений литературы с результатами настоящего исследования показывает, что патологические значения уровня маркерных метаболитов могут иметь существенный разброс, и это необходимо учитывать при клинико-лабораторной диагностике заболеваний обмена веществ.

На рис. 2 представлен алгоритм биохимической диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот. Исходя из разработанного алгоритма при проведении скринингового анализа мочи на содержание органических кислот методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией при получении количественных значений, попадающих в референсный диапазон, результат считается отрицательным.

Если некоторые параметры умеренно выходят за границы референсного интервала, то необходимо повторить исследование в динамике и/или определить содержание ацилкарнитинов методом tandem-хромато-масс-спектрометрии. При получении

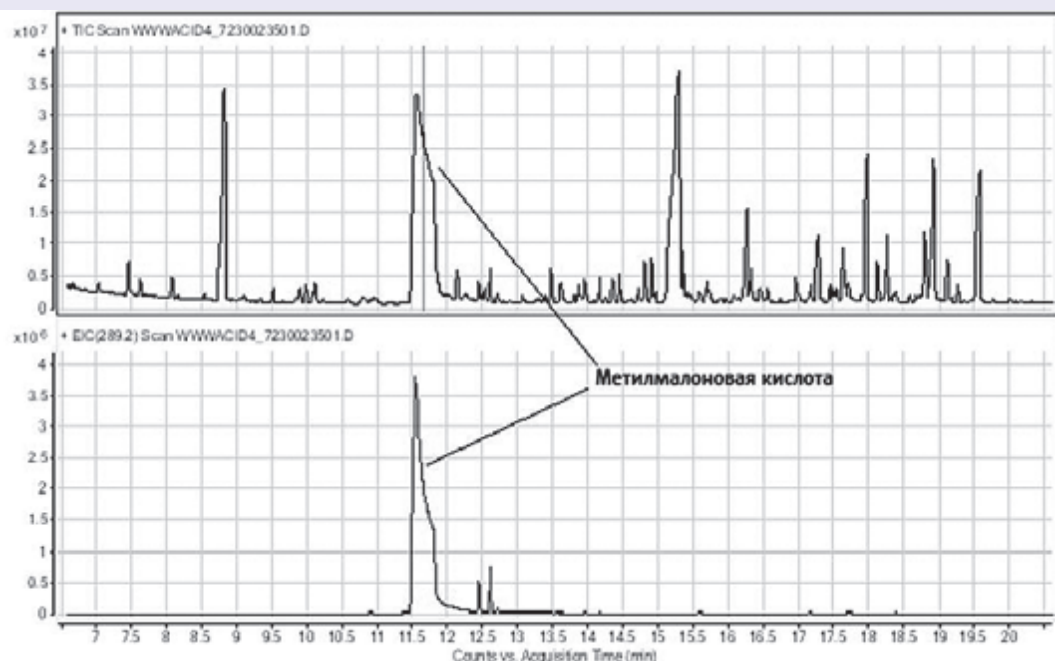


Рис. 1. Типичная хроматограмма образца мочи у пациента с метилмалоновой ацидезией.

По оси X — время хроматографирования, в минутах, по оси Y — интенсивность сигнала, в абсолютных единицах

Fig. 1. Typical chromatogram of a urine sample in a patient with methylmalonic acidemia. Legend: X axis — chromatographic time, in minutes, Y axis — signal intensity, in absolute units

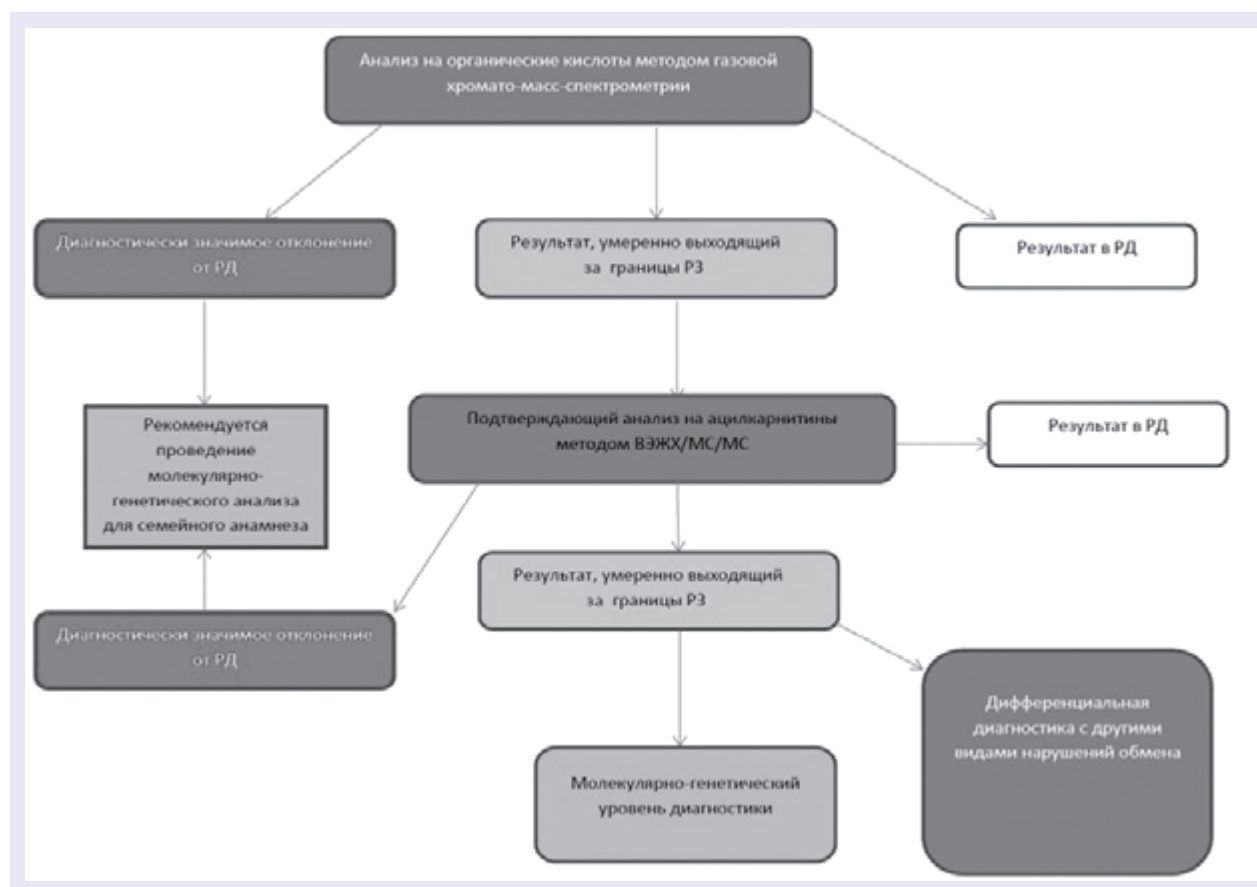


Рис. 2. Алгоритм диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот (биохимический уровень).

РД – референсный диапазон; РЗ – референсные значения; ВЭЖХ/МС/МС – тандемная жидкостная хромато-масс-спектрометрия

Fig. 2. Algorithm for the diagnosis of hereditary metabolic disorders of organic acids (biochemical level)

результатов, входящих в референсный диапазон, дальнейшая диагностика для выявления нарушений обмена не проводится, а при получении значений, умеренно выходящих за границы диапазона, необходимо провести дифференциальную диагностику с другими видами нарушений обмена. Если же результаты исследования окажутся за пределами референсного интервала, то следует перейти к следующему этапу лабораторной диагностики – проведение молекулярно-генетического анализа.

При получении диагностически значимых отклонений содержания органических кислот в моче и ацилкарнитинов в пятнах крови, подтверждающих клинический диагноз, устанавливается нозологическая форма наследственного заболевания обмена. Однако и в этом случае для целей медико-генетического консультирования членов семьи больного ребенка рекомендуется проведение молекулярного анализа гена, мутации которого ассоциированы с выявленным заболеванием.

Заключение

Таким образом, метод газовой хроматографии с масс-спектрометрией показал свою эффективность и надежность для диагностики наследствен-

ных заболеваний группы органических ацидезий. Различия в референсных интервалах, опубликованных в источниках литературы и полученных нами, для некоторых определяемых органических кислот могут быть связаны не только с объемами выборки пациентов и этническими особенностями, но и с методологией анализа: использование различных дериватирующих агентов, отличие в подготовке проб мочи и при проведении хроматографии и масс-детектирования. Это в очередной раз подтверждает необходимость для каждой лаборатории обязательного установления собственных референсных интервалов для диагностических маркеров наследственных болезней обмена.

Сравнение данных литературы с полученными нами численными показателями диагностических маркеров наследственных болезней обмена органических кислот показало, что у больных детей значения концентрации маркерных метаболитов также могут иметь большой разброс. При лабораторной диагностике наследственных нарушений обмена веществ необходимо ориентироваться на более широкие диапазоны анализируемых аналитов, чтобы не допустить ложно отрицательного результата и не пропустить заболевание.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Ozand P.T., Gascon G.G.* Organic acidurias: a review. Part 1. *J. Child Neurol* 1991; 6(3): 197–219. DOI: 10.1177/088307389100600302
2. *Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Childs B., Valle D., Kinzler W. et al.* The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. Part 9, Organic Acids. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, Inc., 2001; 2109–2260.
3. *Lord R.S., Bralley J.A.* Laboratory evaluations for integrative and functional medicine. 2nd edition, Metametrix Institute 2008; 179.
4. *Казанцева Л.З., Антошечкин А.Г., Николаева Е.А.* Клинико-биохимическая диагностика наследственных форм органических ацидемий у детей. *Материнство и детство* 1992; 2–3: 21–25. [Kazantseva L.Z., Antoshechkin A.G., Nikolaeva E.A. Clinical and biochemical diagnosis of hereditary forms of organic acidemia in children. *Materinstvo i detstvo* 1992; 2–3: 21–25. (in Russ)]
5. *Pawar C., Rao P., Lewis L., Moorkoth S.* Development of a GC-MS bio-analytical method to detect organic acidemia in neonatal/paediatric urine sample. *Int J Pharmacy Technol* 2016; 2: 13110–13124.
6. *Kuhara T.* Gas chromatographic-mass spectrometric urinary metabolome analysis to study mutations of inborn errors of metabolism. *Mass Spectrom Rev* 2005; 24: 8141–827. DOI: 10.1002/mas.20038
7. *Jiang M., Liu L., Mei H., Li X., Cheng J., Cai Y.* Detection of inborn errors of metabolism using GC-MS: over 3 years of experience in southern China. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 375–380. DOI: 10.1515/jpem-2014-0164
8. *Christou C.K., Gika H.G., Raikos N., Theodoridis G.A.* GC-MS analysis of organic acids in human urine in clinical settings: A study of derivatization and other analytical parameters. *J Chromatography B* 2014; 964: 195–201. DOI: 10.1016/j.jchromb.2013.12.038.
9. Metagene. Metabolic and genetic information center. <http://www.metagene.de/index.html>. Ссылка активна на 21.11.2018.

Поступила: 26.11.18

Received on: 2018.11.26

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.

Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом

Е.Б. Павлинова¹, А.Г. Мингаирова¹, Т.И. Сафонова², И.А. Киришина¹, З.А. Закирова², Т.Ю. Корнеева², А.А. Шевлякова², Т.Я. Лапунова², О.П. Архипова², Н.Ю. Власенко¹, Н.А. Полянская¹, О.А. Савченко¹, В.И. Демченко¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница», Омск, Россия

Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children

E.B. Pavlinova¹, A.G. Mingairova¹, T.I. Safonova², I.A. Kirshina¹, Z.A. Zakirova², T.Yu. Korneeva², A.A. Shevlyakova², T.Ya. Lapunova², O.P. Arkhipova², N.Yu. Vlasenko¹, N.A. Polyanskaya¹, O.A. Savchenko¹, V.I. Demchenko¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, Omsk, Russia

Цель: изучение клинко-микробиологических особенностей поражения органов дыхания и оценка эффективности элиминационной терапии при хронической синегнойной инфекции у детей, наблюдающихся в региональном центре муковисцидоза. В Омском центре муковисцидоза проведен ретроспективный анализ историй болезни 48 детей с оценкой клинических и функциональных показателей в зависимости от возраста и микробиологического статуса дыхательных путей. Дана сравнительная оценка эффективности оригинального и дженерического ингаляционного тобрамицина.

Результаты. В 66,7% бактериальных посевов мокроты больных муковисцидозом микроорганизмы высевались в ассоциации. Из клинически значимых патогенов лидировали золотистый стафилококк (18,9%) и синегнойная палочка (16,6%) со значительным преобладанием немукцидных форм. За период 2011–2016 гг. уменьшилось количество штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительных ко всем используемым антибиотикам. У детей, инфицированных синегнойной палочкой, отмечались более выраженные отклонения в показателях функции внешнего дыхания по данным компьютерной бронхофонографии, спирометрии и чаще встречались изменения на мультиспиральной компьютерной томограмме органов грудной клетки, чем у больных без синегнойной инфекции. Перевод пациентов с оригинального препарата ингаляционного тобрамицина на дженерик не привел к повышению частоты обострений респираторного синдрома, не увеличил потребность в назначении внутривенной антибактериальной терапии и не повлиял на степень микробной колонизации мокроты.

Заключение. Отмечен рост устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к антисинегнойным препаратам, что делает обоснованным внедрение высококонцентрированных ингаляционных форм антибиотиков. Замена оригинального ингаляционного тобрамицина на дженерик не вызвала ухудшение клинического и функционального состояния пациентов и не изменила их микробиологический статус.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, синегнойная инфекция, чувствительность к антибиотикам, ингаляционный тобрамицин.

Для цитирования: Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Закирова З.А., Корнеева Т.Ю., Шевлякова А.А., Лапунова Т.Я., Архипова О.П., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Савченко О.А., Демченко В.И. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 68–75. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–68–75

The objective: to study clinical and microbiological features of the injuries of the respiratory organs and to assess the effectiveness of elimination therapy in chronic sinus infection in children in the regional center for cystic fibrosis. The specialists of Omsk center for cystic fibrosis made a retrospective analysis of 48 case histories and assessed clinical and functional parameters depending on the age and microbiological status of the respiratory tract. They presented a comparative assessment of the effectiveness of the original and generic tobramycin inhalation.

The results. An association of microorganisms was identified in the majority of bacterial cultures of cystic fibrosis patients' sputum (66.7%). Among the clinically relevant pathogens there were *Staphylococcus aureus* (18.9%) and *Pseudomonas aeruginosa* (16.6%) with the significant prevalence of non-mucoid forms. From 2011 to 2016 the amount of *Pseudomonas aeruginosa* strains, sensitive to all usable antibiotics, decreased, especially significant sensitivity decline was registered to amikacin – 21.35% and ciprofloxacin – 26.1%. The children infected by *Pseudomonas aeruginosa* had more deviations of lung function measured by the computed bronchophonography and spirometry, they more often had changes at chest computed tomography than patients free of *Pseudomonas aeruginosa* infection. Usage of generic tobramycin instead of original tobramycin didn't lead to the elevation of respiratory syndrome exacerbation rates, didn't increase requirement in the intravenous antibacterial treatment and didn't influence to the degree of microbial colonization of sputum.

The conclusion. There was noted an increase in the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to anti-pseudomuscular drugs, which justifies the introduction of highly concentrated inhaled forms of antibiotics. Replacing the original inhaled tobramycin with a generic drug did not cause a deterioration in the clinical and functional status of the patients and did not change their microbiological status.

Key words: children, cystic fibrosis, pseudomonas infection, antibiotic sensitivity, inhaled tobramycin.

For citation: Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Safonova T.I., Kirshina I.A., Zakirova Z.A., Korneeva T.Yu., Shevlyakova A.A., Lapunova T.Ya., Arkhipova O.P., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A., Savchenko O.A., Demchenko V.I. Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 68–75 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–68–75

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6444-1871
e-mail: 123elena@mail.ru

Мингаирова Александра Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9859-1141

Кирилина Ирина Алексеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3081-4676

Власенко Наталья Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5669-1718

Полянская Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8555-8761

Савченко Ольга Анатольевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2035-5653

Демченко Вениамин Иванович — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0132-2007

Сафонова Татьяна Ивановна — зав. пульмонологическим отделением Областной детской клинической больницы

Закирова Зульфия Абдрахмановна — зав. клинко-диагностической лаборатории, врач-бактериолог Областной детской клинической больницы

Корнеева Татьяна Юрьевна — врач пульмонологического отделения Областной детской клинической больницы

Шевлякова Анна Александровна — врач пульмонологического отделения Областной детской клинической больницы

Лапунова Татьяна Яковлевна — врач-бактериолог клинко-диагностической лаборатории Областной детской клинической больницы

Архипова Ольга Петровна — врач-бактериолог клинко-диагностической лаборатории Областной детской клинической больницы

644001 Омск, ул. Куйбышева, д. 77

Муковисцидоз — аутосомно-рецессивное многогенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) и характеризующееся системным поражением экзокринных желез [1]. Прогноз течения муковисцидоза зависит от тяжести поражения органов дыхания и развития инфекционных осложнений, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, среди которых наиболее значимым является *Pseudomonas aeruginosa*, выявляющаяся примерно у 19% пациентов младше 1 года, у 27% — в возрасте 2–5 лет, у 31,2% — в 5–7 лет и у 80% пациентов в возрасте 25–34 лет [2–5].

Синегнойная палочка относится к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий, роль которых в хроническом бронхолегочном процессе активно изучается. Клинически важной особенностью этих микроорганизмов является высокая частота резистентности к антимикробным препаратам различных классов, связанная с многочисленными факторами вирулентности [2, 4, 6–8]. Высев синегнойной палочки ухудшает функцию легких и повышает частоту госпитализаций [5].

Комбинированная длительная высокодозная антибиотикотерапия позволяет отсрочить развитие хронической синегнойной инфекции и увеличить продолжительность жизни больных [2]. Однако у отдельных пациентов остро стоит проблема приобретенной резистентности микроорганизмов к антибиотикам [6, 9].

Использование новых антибактериальных средств с ингаляционным путем введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и уменьшить микробную колонизацию синегнойной палочкой, что приводит к стабилизации функции легких. Вместе с тем уменьшаются число госпитализаций, потребность в парентеральной антибактериальной терапии и, следовательно, общая стоимость лечения, снижается риск развития побочных эффектов, повышается качество жизни больных муковисцидозом [5].

Цель исследования: изучить клинко-микробиологические особенности поражения органов дыхания и оценить эффективность элиминационной терапии при хронической синегнойной инфекции у детей, наблюдающихся в региональном центре муковисцидоза.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 48 детей со смешанной формой заболевания (классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью — E 84.8) в возрасте от 1 мес до 18 лет (23 мальчика, 47,9% и 25 девочек, 52,1%), наблюдающихся в Центре муковисцидоза Областной детской клинической больницы Омска. Дана оценка результатов 1040 бактериальных посевов мокроты за период 2011–2016 гг. Идентификацию выделенных микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводили с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных свойств с помощью анализатора MicroScanAutoScan-4.

Оценку клинического значения микробиоты легких при муковисцидозе осуществляли на основании результатов мониторинга микробиологического статуса больных в течение 12 мес, предшествующих проведению исследования. Хроническую инфекцию *P. aeruginosa* регистрировали при идентификации этого микроорганизма более чем в 50% посевов мокроты, в противном случае течение инфекционного процесса расценивали как интермиттирующее. Если у больного, имевшего в анамнезе колонизацию дыхательных путей *P. aeruginosa*, за последний год не было зафиксировано ни одного случая обнаружения патогена в мокроте, то такого больного рассматривали как «свободного» от синегнойной инфекции. Кроме того, в отдельную группу были выделены дети, никогда не инфицированные *P. aeruginosa*.

С учетом особенностей изменения микрофлоры дыхательных путей при муковисцидозе, с одной стороны, и способности ребенка к проведению спирометрии — с другой были сформированы две клинические группы. В 1-ю группу были включены

23 ребенка младше 6 лет, во 2-ю группу — 25 детей в возрасте 6 лет и старше. Исследование функционального состояния органов дыхания проводили в обеих группах с помощью компьютерной бронхофонографии с определением акустического компонента работы дыхания в высокочастотном диапазоне (АРД₂, мкДж). Детям 2-й группы назначали спирометрию, при которой оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в процентах от должных величин. Больным старше 5 лет в обязательном порядке и детям более младшего возраста по показаниям выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки.

Результаты исследования обработаны с использованием точного критерия Фишера. Сравнение нескольких независимых групп по количественному признаку осуществляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса; результаты представлены в виде $Me [QL; QU]$, где Me — медиана, QL — нижний квартиль, QU — верхний квартиль. Для определения вероятности развития исхода в зависимости от наличия фактора риска оценивали относительный риск (ОР) и рассчитывали его 95% доверительный интервал (95% ДИ), представленный в виде (нижний предел — верхний предел). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0, анализ многопольных таблиц осуществляли с использованием свободного программного обеспечения DoctorStat 1.9. Критический уровень значимости в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

За последние 6 лет из 1040 посевов мокроты у больных муковисцидозом было выделено 2670 бактериальных изолятов. Из них 889 (33,3%) были представлены монокультурой, в остальных 1781 (66,7%) микроорганизмы высевались в ассоциации. Состав микрофлоры дыхательных путей у больных муковисцидозом представлен в табл. 1.

Как следует из табл. 1, микробный пейзаж больных отличался большим разнообразием. Вероятно, это связано с возрастными особенностями сбора мокроты у детей и большой вероятностью контаминации исследуемого материала флорой верхних дыхательных путей, а также предметов окружающей обстановки. Учитывая это, мы выделили наиболее клинически значимые микроорганизмы, которым принадлежит основная роль в прогрессировании бронхолегочного процесса у больных данной категории [2, 4, 6]. Среди этих микроорганизмов лидировали золотистый стафилококк (504 бактериальных изолята — 18,9%) и синегнойная палочка (444 бактериальных изолята — 16,6%) со значительным преобладанием немуконидных форм, остальные бактериальные штаммы встречались значительно реже. Как следствие антибактериальной терапии в ассоциации микроорганизмов

при смешанной легочной инфекции часто определялись грибы рода *Candida* (520 штаммов — 19,5%).

Частота выявления неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, имеющих наибольшее клиническое значение у больных муковисцидозом, представлена на рис. 1. В связи с негативным влиянием *P. aeruginosa* на течение заболевания остро встает вопрос о выборе антибактериальных препаратов для контроля над инфекцией. Анализ чувствительности данного патогена к антибиотикам у наблюдавшихся детей с муковисцидозом показал (рис. 2), что за 6 лет произошло значительное снижение количества чувствительных штаммов *P. aeruginosa* к амикацину (на 21,35%) и ципрофлоксацину (на 26,1%). Вероятно, это связано с частым назначением данных антибактериальных препаратов на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Проведен анализ клинических и функциональных показателей пациентов с муковисцидозом различного возраста. В 1-й группе (младше 6 лет) в 2016 г. хроническая колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* была выявлена у 2 (8,7%) детей, интермитти-

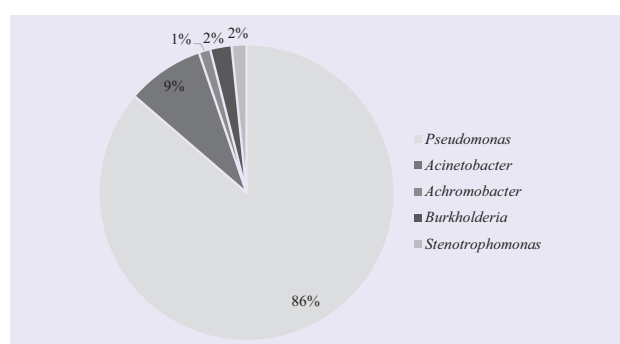


Рис. 1. Частота выявления неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов у детей с муковисцидозом
Fig. 1. Frequency of occurrence of non-fermented gram-negative bacteria in children with cystic fibrosis

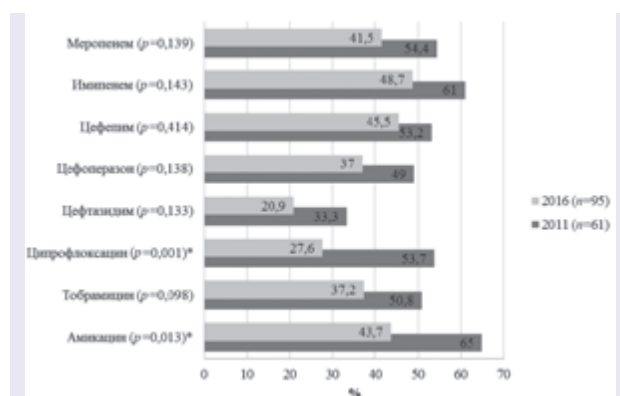


Рис. 2. Чувствительность штаммов синегнойной палочки к антибиотикам за период 2011–2016 гг. (* — $p<0,05$, различия между группами статистически значимы, точный критерий Фишера)

Fig. 2. Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* strains to antibiotics from 2011 to 2016 (* — $p<0,05$, differences between groups were significant, Fisher's test)

рующий высеv — у 7 (30,4%). У 8 (34,8%) пациентов определен статус больных, «свободных» от *P. aeruginosa*, а практически каждый четвертый ребенок — 6 (26,1%) никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*.

Установлено негативное влияние хронической синегнойной инфекции на клинико-функциональное состояние органов дыхания у детей раннего

и дошкольного возраста (табл. 2). У данных больных имелаcь минимальная суммарная балльная оценка по шкале Швахмана—Брасфилда, однако выявленное отличие от других групп было статистически незначимо. При оценке состояния функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии отмечено, что медиана АРД₂ у детей с хронической

Таблица 1. Состав микрофлоры дыхательных путей у детей Омского центра муковисцидоза

Table 1. Lung microbiota in children of the Omsk cystic fibrosis center

Микроорганизмы	Число штаммов		Микроорганизмы	Число штаммов	
	абс. (n=2670)	%		абс. (n=2670)	%
Род <i>Pseudomonas</i> , всего в том числе:	479	17,94	Род <i>Citrobacter</i> , всего в том числе:	44	1,65
<i>P. aeruginosa</i> , всего:	444	16,63	<i>C. freundii</i> complex	44	1,65
в том числе:			Род <i>Escherichia</i> , всего в том числе:	141	5,28
немукоидная форма	410	15,36	<i>E. coli</i>	141	5,28
мукоидная форма	34	1,27	Род <i>Klebsiella</i> , всего в том числе:	110	4,12
<i>P. fluorescens</i>	9	0,34	<i>K. pneumoniae</i>	90	3,37
<i>P. stutzeri</i>	1	0,04	<i>K. oxytoca</i>	20	0,75
<i>P. alcaligenes</i>	1	0,04	Род <i>Enterobacter</i> , всего в том числе:	70	2,62
<i>P. species</i>	24	0,90	<i>E. cloacae</i>	55	2,06
Род <i>Staphylococcus</i> , всего в том числе:	575	21,53	<i>E. spp.</i>	10	0,37
<i>S. aureus</i>	504	18,88	<i>E. aerogenes</i>	5	0,19
<i>S. epidermidis</i>	71	2,66	Род <i>Enterococcus</i> , всего в том числе:	24	0,90
Род <i>Acinetobacter</i> , всего в том числе:	47	1,76	<i>E. faecalis</i>	8	0,30
<i>A. lwoffii</i>	36	1,35	<i>E. faecium</i>	16	0,60
<i>A. calcoaceticus</i>	2	0,07	Род <i>Protei</i> , всего в том числе:	13	0,49
<i>A. baumannii</i>	2	0,07	<i>P. vulgaris</i>	1	0,04
<i>A. anitratus</i>	1	0,04	<i>P. mirabilis</i>	10	0,37
<i>A. species</i>	6	0,22	<i>Providencia rustigianii</i>	2	0,07
Род <i>Achromobacter</i> , всего в том числе:	7	0,26	Род <i>Serratia</i> , всего в том числе:	20	0,75
<i>A. xyloxidans</i>	7	0,26	<i>S. marcescens</i>	16	0,60
Род <i>Burkholderia</i> , всего в том числе:	13	0,49	<i>S. liquefaciens</i>	4	0,15
<i>B. cepacia</i>	13	0,49	Род <i>Chryseobacterium</i> , всего в том числе:	5	0,19
Род <i>Stenotrophomonas</i> , всего в том числе:	9	0,34	<i>C. indologenes</i>	5	0,19
<i>S. maltophilia</i>	9	0,34	Род <i>Candida</i> , всего в том числе:	520	19,47
Род <i>Streptococcus</i> , всего в том числе:	564	21,12	<i>C. albicans</i>	467	17,49
<i>S. pyogenes</i>	47	1,76	<i>C. glabrata</i>	18	0,67
<i>S. milleri</i>	78	2,92	<i>C. krusei</i>	24	0,90
<i>S. viridans</i>	283	10,60	<i>C. parapsilosis</i>	9	0,34
<i>S. mitis</i>	141	5,28	<i>C. tropicalis</i>	2	0,07
<i>S. salivarius</i>	14	0,52	Плесневые грибы	29	1,09
<i>S. sanguinis</i>	1	0,04			

Таблица 2. Клинико-функциональная характеристика больных муковисцидозом младше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, Ме [QL, QU]

Table 2. Clinical and functional parameters of cystic fibrosis patients under the age of 6 depending on the microbiological status, Me [QL, QU]

Показатель	Подгруппа детей				P, Краскела—Уоллиса
	хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i> , n=2	интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i> , n=7	«свободные» от <i>P. aeruginosa</i> , n=8	никогда не инфицированные <i>P. aeruginosa</i> , n=6	
Возраст, годы	3,6 [2,8; 4,3]	1,7 [0,6; 3,1]	3,5 [2,8; 4,4]	1,7 [0,3; 2,8]	0,065
Рост к возрасту, перцентиль	21,5 [6,4; 36,6]	28,1 [3,6; 64,2]	47,2 [21,9; 62,8]	47,1 [4,1; 76,0]	0,599
Масса тела к возрасту, перцентиль	27,3 [14,4; 40,1]	5,5 [2,9; 37,4]	51,6 [13,3; 61,6]	22,2 [10,4; 35,7]	0,271
Оценка по шкале Швахмана—Брасфилда, баллы	52,5 [45,0; 60,0]	65,0 [60,0; 70,0]	75,0 [65,0; 80,0]	75,0 [65,0; 80,0]	0,083
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	40,0 [40,0; 40,0]*	26,0 [22,0; 32,0]	23,0 [19,5; 32,0]	17,0 [16,0; 21,0]*	0,034*
АРД ₂ , мкДж	0,327 [0,323; 0,331]*	0,127 [0,041; 0,148]	0,030 [0,021; 0,060]*	0,096 [0,043; 0,123]	0,025*

Примечание: * — $p < 0,05$, различия между группами статистически значимы.

Таблица 3. Изменения при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки у детей с муковисцидозом младше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, абс. число

Table 3. Changes in chest computed tomography in cystic fibrosis children under the age of 6 depending on the microbiological status, total

Показатель	Подгруппа детей				P, точный критерий Фишера
	хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i> , n=2	интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i> , n=4	«свободные» от <i>P. aeruginosa</i> , n=5	никогда не инфицированные <i>P. aeruginosa</i> , n=6	
Эмфизема	1	0	0	0	0,118
Бронхоэктазы	0	1	0	0	0,353
Признаки мукостаза,	2*	1	0*	0*	0,012*
Бронхиолит	2*	0	0*	0*	0,007*
Фиброателектазы	1	0	0	0	0,118

Примечание: * — $p < 0,05$, различия между группами статистически значимы.

инфекцией *P. aeruginosa* существенно превышала норму, свидетельствуя о наличии бронхиальной обструкции. У этих больных среднее давление в системе легочной артерии было статистически значимо выше, чем у не инфицированных *P. aeruginosa*, и косвенно подтверждало более тяжелое течение респираторного синдрома при хронической синегнойной инфекции. Следует отметить, что больные 1-й группы независимо от микробиологического статуса имели сопоставимые показатели физического развития.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки была выполнена 17 пациентам младше 6 лет. Косвенные признаки бронхиолита и явления мукостаза статистически значимо чаще регистрировались у больных с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и практически не наблюдались у детей с иным микробиологическим статусом (табл. 3),

что отражало более тяжелое поражение органов дыхания при хронической синегнойной инфекции.

С возрастом отмечено существенное изменение структуры микробиологического профиля больных. Среди пациентов 2-й группы хроническая инфекция *P. aeruginosa* была установлена у 12 (48%) человек, существенно реже отмечался интермиттирующий высев патогена — у 5 (20%). Статус больных, «свободных» от *P. aeruginosa*, был зарегистрирован у 7 (28%) детей, и всего 1 (4%) ребенок никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*. Отмечено, что у детей школьного возраста риск развития хронической синегнойной инфекции был в 5,52 [1,381; 22,068] раза выше, чем у детей младше 6 лет (точный критерий Фишера, $p=0,004$).

Как и у пациентов дошкольного возраста, во 2-й группе отмечено отрицательное влияние хрониче-

Таблица 4. Клинико-функциональная характеристика больных муковисцидозом старше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, Ме [QL, QU]

Table 4. Clinical and functional parameters of cystic fibrosis patients older the age of 6 depending on the microbiological status, Me [QL; QU]

Показатель	Подгруппа детей			p, Краскела–Уоллиса
	хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i> , n=12	интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i> , n=5	свободные от <i>P. aeruginosa</i> , n=7	
Возраст, годы	12,5 [8,9; 14,8]	9,4 [8,3; 11,6]	12,8 [8,2; 15,3]	0,672
Оценка по шкале Швахмана–Брасфилда, баллы	45,0 [37,5; 55,0]*	65,0 [55,0; 80,0]*	55,0 [45,0; 65,0]	0,022*
Рост к возрасту, перцентиль	24,8 [5,4; 34,9]	29,7 [11,3; 57,8]	6,8 [1,0; 24,2]	0,167
Индекс массы тела к возрасту, перцентиль	10,5 [2,5; 42,5]	29,7 [17,6; 81,7]	21,0 [3,0; 29,1]	0,310
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	26,0 [20,0; 28,5]	22,0 [18,0; 24,0]	29,0 [22,0; 32,0]	0,395
АРД ₂ , мкДж	0,268 [0,169; 0,303]	0,066 [0,047; 0,089]	0,119 [0,0126; 0,292]	0,090
ЖЕЛ, %	63,5 [58,0; 81,5]	84,0 [74,0; 87,0]	87,0 [73,0; 103,0]	0,129
ОФВ ₁ , %	57,5 [45,0; 71,5]*	88,0 [80,0; 96,0]*	78,0 [64,0; 95,0]	0,016*

Примечание: * – $p < 0,05$, различия между группами значимы.

АРД₂ – акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 5. Изменения при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки у детей с муковисцидозом старше 6 лет в зависимости от микробиологического статуса, абс. число

Table 5. Changes in chest computed tomography in cystic fibrosis children older the age of depending on the microbiological status, total

Показатель	Подгруппа детей			p, точный критерий Фишера
	хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i> , n=12	интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i> , n=5	«свободные» от <i>P. aeruginosa</i> , n=7	
Эмфизема	9*	1	1*	0,024*
Бронхоэктазы	12*	2*	4*	0,011*
Признаки мукостаза	8*	0*	1	0,015*
Бронхиолит	9	1	2	0,071
Фиброателектазы	3	0	1	0,783

Примечание: * – $p < 0,05$, различия между группами статистически значимы.

ской инфекции *P. aeruginosa* на состояние органов дыхания. Больные муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией имели статистически значимо меньший балл по шкале Швахмана–Брасфилда, особенно по сравнению с детьми с интермиттирующим высевом этого патогена (табл. 4). Худшие показатели легочной функции были получены у детей с хроническим высевом *P. aeruginosa*. Так, по данным спирометрии, у них наблюдался статистически значимо более низкий ОФВ₁, особенно по сравнению с пациентами, имевшими интермиттирующую синегнойную инфекцию.

Результаты компьютерной бронхофонографии у больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией статистически значимо не отличались от результатов остальных групп, вероятнее всего, за счет «гашения» звуковых сигналов у некоторых пациентов с тяжелыми проявлениями вследствие выраженного мукостаза, обтурации просвета

бронха и блокады распространения звуковой волны. Не установлено статистически значимых различий в показателях физического развития и среднего давления в системе легочной артерии у больных с различным микробиологическим статусом.

Поражение органов дыхания при хронической инфекции *P. aeruginosa* у больных школьного возраста характеризовалось наличием выраженных рентгенологических изменений. На мультиспиральной компьютерной томограмме у пациентов данной категории статистически значимо чаще обнаруживались бронхоэктазы, признаки эмфиземы и мукостаза (табл. 5).

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 4 больных муковисцидозом (3 девочки, 1 мальчик) в возрасте 10 [9,0; 13,5] лет, получавших лечение тобрамицином–дженериком во II–III квартале 2017 г. (3 курса ингаляционной терапии). Было выполнено сопоставление клинических и функциональных параметров пациентов на фоне терапии данным

Таблица 6. Клинико-функциональная характеристика течения муковисцидоза в зависимости от проводимой антибактериальной терапии, Me [QL; QU]

Table 6. Clinical and functional features of cystic fibrosis depending on the assigned antibacterial therapy, Me [QL; QU]

Параметр	Препарат ингаляционного тобрамицина		p
	оригинальный, n=4	дженерический, n=4	
Оценка по шкале Швахмана–Брасфилда, баллы	57,5 [42,5; 67,5]	57,5 [42,5; 70,0]	0,593 ^a
Число обострений, абс.	1,5 [0,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,5]	0,719 ^b
в том числе с кислородозависимостью	0,0 [0,0; 1,5]	0,5 [0,0; 1,0]	1,000 ^b
Назначение внутривенной антибактериальной терапии, абс.	2,0 [0,5; 4,0]	1,5 [0,5; 2,5]	0,273 ^a
ЖЕЛ, %	68,0 [46,5; 88,5]	68,0 [50,0; 81,0]	0,593 ^b
ФЖЕЛ, %	61,0 [41,0; 80,0]	64,0 [43,5; 77,5]	1,000 ^b
ОФВ ₁ , %	61,5 [41,5; 86,5]	62,0 [42,5; 80,0]	1,000 ^b
ПСВ, %	77,0 [67,5; 95,0]	75,5 [62,5; 103,5]	0,715 ^b

Примечание: ^a – критерий Вилкоксона; ^b – точный критерий Фишера; $p > 0,05$, различия статистически незначимы. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

препаратом в сравнении с 6-курсовым циклом лечения оригинальными препаратами тобрамицина, который дети получили в 2016 г. – I квартале 2017 г. Сравнение двух зависимых групп проводили по критерию Вилкоксона. Анализ четырехпольных таблиц осуществляли с использованием точного критерия Фишера.

Исследование показало, что клиническое состояние пациентов на фоне терапии как оригинальным, так и дженерическим тобрамицином было сопоставимым. К моменту завершения всех курсов лечения дети не имели статистически значимых отличий в балльной оценке по шкале Швахмана–Брасфилда. Смена антибактериальной терапии не привела к повышению частоты обострений респираторного синдрома, в том числе с эпизодами кислородозависимости и не увеличила потребность в назначении внутривенной антибактериальной терапии. Отрицательной динамики функции внешнего дыхания на фоне терапии тобрамицином-дженериком не установлено (табл. 6).

В процессе наблюдения статистически значимой динамики микробиологического статуса больных на фоне смены ингаляционной антибактериальной терапии не зарегистрировано (точный критерий Фишера, $p=1,000$). Как и при лечении оригинальным препаратом, при терапии тобрамицином-дженериком у 3 из 4 пациентов высеv *P. aeruginosa* носил хронический характер, и только у 1 ребенка в процессе наблюдения была отмечена трансформация статуса больного, «свободного» от синегнойной инфекции, в интермиттирующий высеv *P. aeruginosa*. Степень колонизации

дыхательных путей синегнойной палочкой была сопоставимой и составила 5,5 [2,0; 7,0] при проведении 6 курсов оригинального препарата и 4,0 [1,5; 6,0] по завершении 3 курсов лечения тобрамицином-дженериком (критерий Манна–Уитни, $p=0,686$). Отмечена хорошая переносимость терапии тобрамицином-дженериком, при этом побочных эффектов и нежелательных реакций зарегистрировано не было.

Заключение

Среди респираторных патогенов у больных муковисцидозом, наблюдающихся в Омском центре, на протяжении 6 лет преобладают *Staphylococcus aureus* и немуконидная форма *Pseudomonas aeruginosa*. Течение хронической синегнойной инфекции у детей независимо от возраста ассоциировано с формированием obstructивных нарушений вентиляции и явлений мукостаза, а у больных старше 6 лет – с большей частотой развития бронхоэктазов и эмфиземы легких.

В динамике отмечается рост устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным препаратам, что требует индивидуального подхода к назначению антибактериальной терапии, а также делает обоснованным внедрение высококонцентрированных ингаляционных форм антибиотиков. Использование тобрамицина-дженерика не привело к ухудшению клинического состояния и функциональных параметров пациентов, однако небольшое число наблюдений делает обоснованным дальнейшее изучение эффективности данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе: В кн.: Орфанные заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015; 124–146. [Kashirska-

- ya N.Yu., Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I. The lesion of bronchopulmonary system in cystic fibrosis. In: Orphan diseases of the lungs in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskii (eds). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015; 124–146 (in Russ)]

2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. М.: Компания БОРГЕС, 2016; 205. [Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Cysticfibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. National consensus. Moscow: BORGES company, 2016; 205 (in Russ)]
3. Горина Ю.В., Симонова О.И. Современные возможности контроля синегнойной инфекции при муковисцидозе. Эффективная фармакотерапия 2015; 3: 38–42. [Gorinova Yu.V., Simonova O.I. Up-to-date possibilities of Pseudomonas aeruginosa infection monitoring in cystic fibrosis. Effektivnaya farmakoterapiya 2015; 3: 38–42 (in Russ)]
4. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Эпидемиология хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. В кн.: Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014; 108–116. [Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu. Epidemiology of the chronic Pseudomonas aeruginosa infection of the lungs in patients with cystic fibrosis. In: Cystic fibrosis. N.I. Kapranov, N.Yu. Kashirskaya (eds). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2014; 108–116 (in Russ)]
5. Капранов Н.И. Фармакотерапия муковисцидоза. В фокусе – ингаляционные антибиотики. Медицинский совет 2013; 11: 62–69. [Kapranov N.I. Medicinal treatment of cystic fibrosis. Inhaled antibiotics are in focus. Meditsinskii sovet 2013; 11: 62–69 (in Russ)]
6. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016; 95(4): 187–197. [Kondrat'eva E.I., Loshkova E.V., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. Pseudomonas aeruginosa infection in child hood: status update on the problem. Pediatriya. 2016; 95(4): 187–197 (in Russ)]
7. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. Чеботарь В.И., Маянский Н.А. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2015; 17(3): 170–186. [Lazareva A.V., Chebotar' I.V., Kryzhanovskaya O.A., Chebotar' V.I., Mayanskiy N.A. Pseudomonas aeruginosa: disease-inciting power, pathogenesis and pathology. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya (Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy) 2015; 17(3): 170–186 (in Russ)]
8. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К. Михайлович В.М., Маянский Н.А. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. Вестник Российской академии медицинских наук 2014; 69(9–10): 39–50. [Chebotar' I.V., Lazareva A.V., Masalov Ya.K., Mikhailovich V.M., Mayanskiy N.A. Acinetobacter: microbiological, pathogenetic and resistant properties. Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk (Annals of the Russian academy of medical sciences) 2014; 69(9–10): 39–50 (in Russ)]
9. Павлинова Е.Б., Брейль А.П., Сафонова Т.И., Юровский С.Г. Клиническая эффективность цефоперазона + сульбактама у детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология 2006; 3(5): 6–8. [Pavlinova E.B., Breil' A.P., Safonova T.I., Yurovskiy S.G. Clinical efficiency of Cefoperazone+Sulbactam combination in children with cystic fibrosis. Pediatricheskaya farmakologiya 2006; 3(5): 6–8 (in Russ)]

Поступила: 28.03.18

Received on: 2018.03.28

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.

Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков

Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, А.Ю. Хитева, Е.А. Виечелли

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Reasons for late diagnostics of tuberculosis in adolescents

E.S. Ovsyankina, L.V. Panova, A.Yu. Khiteva, E.A. Viechelli

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

Изучены данные истории болезни 83 больных туберкулезом: анамнез развития заболевания, результаты стандартного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования. Туберкулез у подростков, выявленный при обращении за медицинской помощью, характеризуется высокой эпидемической опасностью (45% пациентов являлись бактериовыделителями), тяжелой структурой клинических форм с формированием выраженных остаточных изменений и необходимостью в этих случаях применения хирургических методов лечения. Пациенты с клиническими признаками легочного заболевания (пневмония, бронхит, повторные ОРВИ) представляют группу риска, подлежащую обследованию для выявления туберкулеза, в том числе с использованием иммунологических кожных тестов.

Ключевые слова: дети, подростки, туберкулез, методы выявления, проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Для цитирования: Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 76–80. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-76-80

In total the authors reviewed 83 patient records: disease development anamnesis, results of the standard clinical, radiological and laboratory examinations. Tuberculosis in adolescents found during routine examination is characterized by a high epidemic risk (45% of patients were sputum positive), severe clinical forms of the disease with the pronounced residual abnormalities and therefore need of surgical treatments. Patients with the clinical signs of pulmonary disease (pneumonia, bronchitis, recurrent acute respiratory infections) belong to the risk group requiring evaluation for tuberculosis including with the use of immunological skin tests.

Key words: children, adolescents, tuberculosis, methods of detection, Mantoux test, test with recombinant tuberculosis allergen.

For citation: Ovsyankina E.S., Panova L.V., A.Yu. Khiteva, Viechelli E.A. Reasons for late diagnostics of tuberculosis in adolescents. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(1): 76–80 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-76-80

Туберкулез у детей старшего возраста и подростков всегда рассматривался как самостоятельная проблема, так как гормональная перестройка, возрастные психологические проблемы, проблемы социальной адаптации в обществе оказывают влияние на выявление, диагностику заболевания и определяют особенности его течения. Сохраняется высокая частота выявления туберкулеза у подростков при обращении за медицинской помощью с выраженными клиническими симптомами заболевания (20–40%). В силу поведенческих особенностей подростки не уделяют внимание своему здоровью и обращаются к врачу при появлении клинических признаков заболевания (повышение температуры тела, кашель, выделение мокроты, кровохарканье), которые характерны для тяжелых, распространенных процессов

[1–3]. Существуют проблемы, связанные с медицинским обслуживанием этой группы населения, нередко нет настороженности врачей первичной медико-санитарной помощи в отношении возможности развития туберкулезной инфекции у наблюдаемых ими подростков. Это приводит к тому, что лица, которым показана консультация, не доходят до фтизиатра. В связи с этим важна комплексная оценка туберкулеза, выявленного при обращении подростка за медицинской помощью, для принятия организационных решений с целью предупреждения развития тяжелых форм заболевания.

Цель исследования: на основе комплексной оценки случаев заболевания, выявленного при обращении за медицинской помощью, определить основные причины, не позволившие диагностировать туберкулез органов дыхания у подростков на доклиническом этапе его развития.

Характеристика детей и методы исследования

Для комплексной оценки туберкулеза органов дыхания, выявленного при обращении подростков за медицинской помощью, проведено ретроспективное исследование. Проанализированы 83 истории болезни пациентов (сплошная выборка), находившихся на лечении в подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2015–2017 гг. Изучались данные анамне-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Овсянкина Елена Сергеевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., рук. детско-подросткового отдела Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0002-0460-7585
e-mail: detstvociit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна — д.м.н., вед. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0003-2417-8295

Хитева Антонина Юрьевна — мл. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0003-3664-1750

Виечелли Евгения Александровна — мл. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального НИИ туберкулеза, ORCID: 0000-0002-5820-495X
107564 Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

за развития заболевания, результаты стандартного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования. Проведена оценка исходов болезни. Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы Biostat 2009.

Результаты

Пациенты ($n=83$) в возрасте от 13 до 17 лет составили 2 группы наблюдения: основную ($n=51$), в которой заболевание было выявлено при обращении за медицинской помощью, и группу сравнения ($n=32$), в которой заболевание выявлено по результатам скрининга с применением кожных иммунологических тестов: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л или проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с АТР). Проведена оценка предикторов высокой вероятности развития туберкулеза в обеих группах: наличие контакта с больным туберкулезом и характер реакции на кожные иммунологические тесты.

В основной группе пациентов контакт с больным туберкулезом (родители, близкие родственники) установлен в 43,1% случаев (14 из 51 пациента). В 65% случаев наблюдался длительный контакт с больным туберкулезом (более 3 лет). На учете в противотуберкулезном диспансере состояли лишь 50% пациентов, при этом обследование по контакту было нерегулярным. Сведения об устойчивости микобактерий туберкулеза у источника инфекции имели только 8 (36,4%) из 22 подростков, контактных с больным туберкулезом, при этом в 5 случаях зарегистрирован контакт с больным, выделявшим микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

В течение 2 лет до выявления заболевания иммунологические кожные тесты (проба Манту и проба с АТР) не проводились у 22 (42,3%) подростков. Следует отметить, что полных сведений о динамике чувствительности на кожные иммунологические тесты не было ни у одного пациента — пропуски тестирования по 1–2 года.

В то же время при выявлении туберкулеза все больные этой группы по данным анамнеза были туберкулиноположительными, при этом в группу риска по результату пробы Манту из 44 обследованных входили 24 (54,5%) подростка с высокой, гиперергической и нарастающей чувствительностью к туберкулину. У 41 (82%) пациента из 50, которым проводилась проба с АТР, был положительный результат. Однако в 13,9% случаев этот результат был проигнорирован и продолжена неспецифическая терапия. У 9 (18%) из 50 пациентов, которым проводили пробу с АТР, ее результат при диагностике заболевания был отрицательным. Следует подчеркнуть, что тестирование с использованием кожных иммунологических тестов осуществлялось, как правило, в отсутствие клинической и/или рентгенологической динамики в ответ на неспецифическую антибактериальную терапию в сроки от 3 нед до 3 мес.

Клинические признаки заболевания при его выявлении расценивались как пневмония, бронхит, ОРВИ. Диагностика туберкулеза занимала от 3 нед до 3 мес. В этот период лучевые методы исследования использованы у 49 (96,1%) больных: обзорная рентгенограмма — у 34 (69,4%), компьютерная томография органов грудной клетки — у 15 (30,6%). В 2 (3,9%) случаях рентгенологическое обследование не проводилось, так как причиной первичных жалоб было увеличение периферических лимфатических узлов. Следует отметить, что у 9 (26,5%) из 34 пациентов, которым первоначально осуществлена обзорная рентгенография, при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки в противотуберкулезном учреждении, кроме специфических воспалительных изменений, выявлена кальцинация во внутригрудных лимфатических узлах. Это, безусловно, могло бы изменить направление диагностического поиска в пользу туберкулеза.

В структуре клинических форм туберкулеза (см. рисунок, А) преобладали (86,3%) вторичные, распространенные, осложненные процессы — инфильтративный, диссеминированный, фиброзно-кавернозный, очаговый, туберкулема, эмпиема плевры. Первичные процессы диагностированы в 13,7% случаев — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, как правило, осложненный поражением бронхов или плевры, туберкулез множественных локализаций с поражением внутригрудных и периферических или мезентериальных лимфатических узлов.

В 45,1% случаев выявлен туберкулез с высокой эпидемической опасностью — при диагностике заболевания обнаружены микобактерии туберкулеза в мокроте или смывах с верхних дыхательных путей, в том числе в половине случаев с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. У 17 (33,3%) пациентов определялся распад легочной ткани.

Следует подчеркнуть, что в этой группе 21 (41,1%) подростку потребовалось хирургическое лечение в связи с формированием выраженных остаточных изменений, сохранением полостей распада (17 больных) или установка эндобронхиального клапана для закрытия полостей распада (4 больных). Показанием к хирургическому лечению служили формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза или туберкулем.

В группе сравнения (32 пациента) заболевание было выявлено по результату скрининга с использованием кожных иммунологических тестов (проба Манту или проба с АТР у 22 и 10 пациентов соответственно). В течение 2 лет до выявления заболевания указанные тесты не проводились у 6 (18,8%) пациентов.

При выявлении заболевания по данным пробы Манту все 22 подростка входили в группу риска за 1–2 года до консультации у фтизиатра: у 18 из них определялась гиперергическая реакция на пробу Манту, в 2 случаях имелся ранний период первичной

туберкулезной инфекции и в 2 — нарастание чувствительности к туберкулину, но в этот период к фтизиатру пациенты не направлялись.

Среди 10 подростков, выявленных при проведении пробы с АТР, у 4 в течение 1–2 лет отмечался положительный результат, но углубленное обследование не проводилось. В 2 случаях за год до диагностики туберкулеза проба с АТР была отрицательной. У остальных 4 подростков проба с АТР в качестве скрининга проводилась впервые.

Контакт с больным туберкулезом в этой группе установлен у 11 (33,4%) подростков — с родственниками, соседями, контакт по учреждению (у 10), с родителями (у 1). Регулярное наблюдение за подростками отсутствовало. Сведения об устойчивости микобактерий туберкулеза у источника инфекции установлены в 6 случаях, в 4 из них зарегистрирована множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

Структура клинических форм туберкулеза у пациентов этой группы представлена на рисунке б. Следует отметить, что и в этой группе пациентов более чем в 50% случаев выявлены вторичные формы туберкулеза (инфильтративная, очаговая и туберкулемы). Однако это были процессы, ограниченные 1–2 сегментами. Первичные формы заболевания (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, первичный туберкулезный комплекс) зарегистрированы у 44% пациентов. В целом в этой группе в 38% случаев туберкулез выявлен в фазах обратного развития (уплотнения и кальцинации). У 6 (18,7%) из 32 подростков процесс характеризовался распадом легочной ткани; у 5 (15,5%)

больных при обследовании в специализированном учреждении выявлены микобактерии туберкулеза.

Хирургическое лечение потребовалось лишь 2 (6,3%) из 32 пациентов группы сравнения. Показанием служили туберкулемы.

Таким образом, туберкулез у подростков, выявленный при обращении за медицинской помощью (основная группа), характеризуется более тяжелыми клиническими формами заболевания по сравнению с таковыми у пациентов, туберкулез у которых выявлен по результатам кожных иммунологических тестов (группа сравнения). Так, только в основной группе были диагностированы такие формы туберкулеза, как диссеминированная и фиброзно-кавернозная. Практически во всех случаях процессы были распространенными и/или имели осложненное течение, сопровождались распадом легочной ткани.

В группе сравнения преобладали ограниченные, неосложненные процессы; достоверно чаще ($\chi^2=9,379$; $p=0,003$), чем в основной группе, регистрировались первичные формы (соответственно 44 и 13,7%), причем, как правило, диагностированные по результатам КТГ — «малые» и в фазе обратного развития. Процессы с распадом легочной ткани зарегистрированы в 18,8% случаев.

Туберкулез с высокой эпидемической опасностью (выделение микобактерий туберкулеза) диагностировался среди пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью достоверно чаще, чем у лиц из группы, сформированной по результатам кожных иммунологических тестов (45,1 и 15,5%

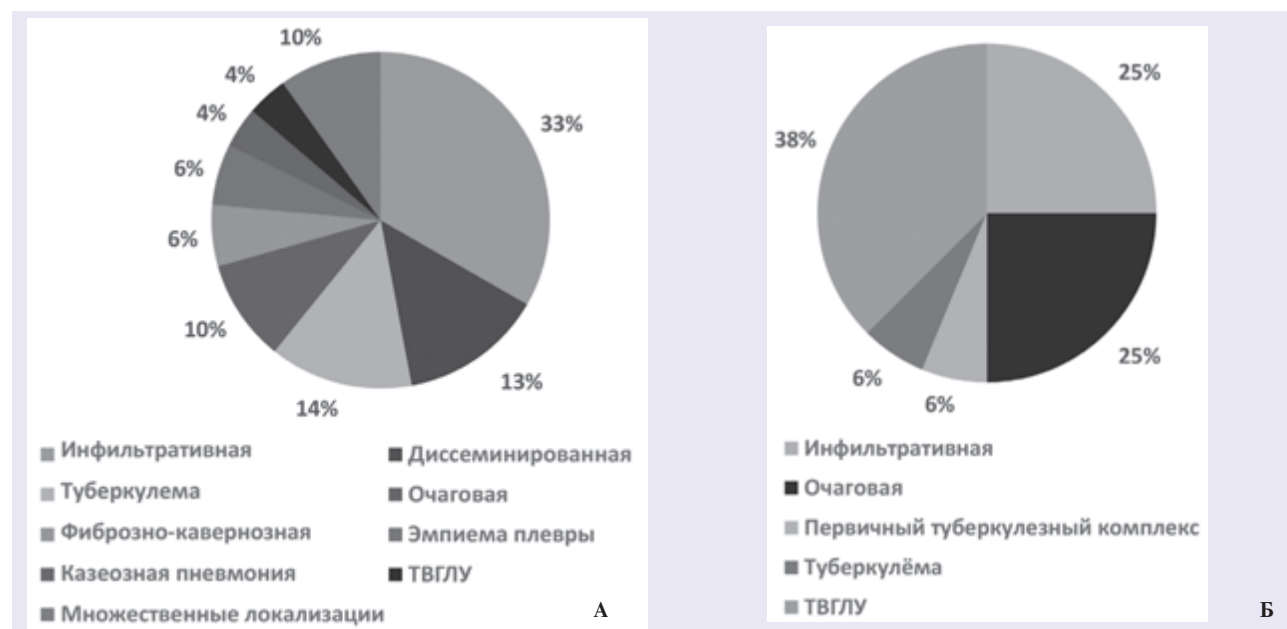


Рисунок. Структура клинических форм туберкулеза у детей старшего возраста и подростков, выявленных при обращении за медицинской помощью (А; n=51) и по результатам иммунологических тестов (Б; n=32)

ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

Figure. Structure of clinical forms of tuberculosis in older children and adolescents detected upon self-referral (A; n=51) and upon the results of immunological tests (B; n=32)

ТВГЛУ — tuberculosis of intrathoracic lymph nodes

соответственно; $\chi^2=7,641$; $p=0,006$). Достоверные различия ($\chi^2=8,171$; $p=0,005$) наблюдались и в исходах заболевания. Так, хирургическое лечение в основной группе потребовалось у 33,3% пациентов, а в группе сравнения — только у 6,3%.

Анализ причин упущенных возможностей ранней диагностики заболевания в основной группе свидетельствует, что не учитывался основной предиктор высокой вероятности развития туберкулеза — наличие контакта с больным туберкулезом. Несмотря на то что по наличию контакта с больным туберкулезом достоверных различий по группам нет (основная группа — 43,1%, группа сравнения — 33,4%), обращает внимание характеристика источника инфекции. Пациенты, у которых туберкулез был выявлен при обращении за медицинской помощью (основная группа), достоверно чаще, чем лица группы сравнения, имели контакт с больным туберкулезом, состоящим в близком родстве (43,1 и 3,1% соответственно; $\chi^2=7,648$; $p=0,006$). Длительный контакт более 3 лет зарегистрирован в 65% случаев у пациентов основной группы, однако на учете состояли лишь 50% этих подростков; при этом наблюдение было нерегулярным, источник инфекции не был изолирован. Следует отметить, что при длительном контакте повышается бактериальная нагрузка на контактирующего, при этом снижается мотивация семьи и самого подростка к диспансерному наблюдению.

В группе сравнения длительность контакта пациентов не превышала 3 лет, контакт был периодическим или по учреждению с полной изоляцией источника инфекции, что определяет более низкую, чем в условиях семейного контакта, бактериальную нагрузку. Наблюдение было более регулярным, особенно при наличии контакта по учреждению.

Упущенные возможности раннего выявления туберкулеза в отсутствие клинических проявлений заболевания касались также регулярности обследования, интерпретации кожных иммунологических тестов, уровня дополнительного обследования по их результату. Пациенты группы сравнения были более мотивированы на плановые обследования с кожными иммунологическими тестами. Так, в течение 2 лет до выявления заболевания не обследовались в плановом порядке иммунологическими тестами 6 (18,8%) пациентов группы сравнения и 22 (42,3%) — основной группы ($\chi^2=5,231$; $p=0,023$).

Особого внимания заслуживают результаты скрининга при применении пробы с АТР: 10 пациентов, из них 9 подростков и по пробе Манту входили в группу риска, так как имели высокую или гиперергическую чувствительность. Наличие этих двух положительных кожных иммунологических тестов с высокой или гиперергической чувствительностью — повод для углубленного обследования для выявления туберкулеза. Однако у 4 пациентов с положительным результатом пробы с АТР в течение 1–2 лет углубленное обследова-

ние для выявления туберкулеза не проводилось и был диагностирован инфильтративный туберкулез с распадом (у 1), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов нескольких групп с кальцинацией (у 3).

В 4 случаях проба с АТР в качестве скрининга осуществлялась впервые. У этих подростков выявлен инфильтративный туберкулез в фазе распада и обсеменения (у 1), очаговый туберкулез в фазе инфильтрации (у 1), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе начинающейся кальцинации (у 2), в том числе у одного пациента диагностирован туберкулез бронха. У этих больных в течение 2 лет не проводилась и проба Манту.

В 2 случаях за год до диагностики заболевания (туберкулема с распадом и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов нескольких групп внутригрудных лимфатических узлов в фазе неполной кальцинации) проба с АТР была отрицательной. Иммунодиагностика туберкулеза у этих пациентов в предыдущие годы проводилась нерегулярно.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что проведение кожных иммунологических тестов позволяет выявлять либо заболевание на ранних его этапах, либо первичный туберкулез в фазе обратного развития (самозаживление). В то же время кожные тесты не рассматриваются как основные в диагностике туберкулеза у детей старшего возраста и подростков; по данным литературы, с помощью этих тестов заболевание выявляется не более чем в ¼ случаев [2, 4]. Основная причина — организационные проблемы, связанные с разными формами обучения и увеличением числа неорганизованных подростков. Кроме того, имеет значение возрастная адаптация в социуме — стремление к независимости, отрыв от родительского внимания, принятие собственных решений, в том числе в отношении к собственному здоровью (недооценка своего состояния, позднее обращение к врачу, отказ от плановых обследований) [3, 5]. В связи с этим важно использовать кожные иммунологические тесты не для массового скрининга, а при поступлении детей в учебные заведения и в группах риска [6, 7]. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, особую группу риска, подлежащую обследованию для выявления туберкулеза, в том числе с применением кожных тестов, представляют подростки с клиническими признаками легочного заболевания (пневмония, бронхит, повторные ОРВИ).

Длительная диагностика туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи обусловлена отсутствием настороженности в отношении туберкулеза, неполным объемом обследования. Не учтен анамнез пациентов (43,1% имели контакт с больным туберкулезом). Среди больных, выявленных при обращении за медицинской помощью, у 54,5% определялась гиперергическая чувствитель-

ность на пробу Манту и у 82% — положительный результат пробы с АТР; при этом продолжалось лечение неспецифической патологии без дополнительного обследования для выявления туберкулеза. В 18% случаев туберкулез был исключен при отрицательном результате пробы с АТР без учета анамнеза, клинической, рентгенологической картины заболевания, высокой чувствительности по данным пробы Манту. Проводился ограниченный объем рентгенологического обследования (только обзорная рентгенограмма — 69,4% случаев) в том числе в динамике в отсутствие клинического результата лечения; не исследовался материал в целях выявления микобактерий туберкулеза, которые в 45% случаев были обнаружены в специализированном стационаре. Эти факторы были учтены только при обследовании после неэффективной неспецифической терапии в течение от 3 нед до 3 мес.

Заключение

Туберкулез у подростков, выявленный при обращении за медицинской помощью, характеризуется высокой эпидемической опасностью (45% пациентов — бактериовыделители), тяжелой структурой клинических форм с формированием выраженных остаточных изменений и необходимостью применения хирургических методов лечения (у 33,3% больных).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Фирсова В.А. Туберкулез у подростков. М.: ПТП «Наука», 2010; 223. [Firsova V.A. Tuberculosis in adolescents. M.: РТР «Наука», 2010; 223. (in Russ)]
2. Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Журавлев В.Ю. Диагностика и клинорентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у подростков. Туберкулез и болезни легких 2015; 1: 10–14. [Pavlova M.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernohaeva I.V., Zhuravljov V.Ju. Diagnosis and characteristics of pulmonary tuberculosis in adolescents. Tuberkulez i bolezni legkikh 2015; 1:10–14. (in Russ)]
3. Плеханова М.А., Мордык А.В., Подкопаева Т.Г., Цыганкова Е.А., Герасимов П.Н., Попов Р.А. Оценка санитарной грамотности подростков по вопросам туберкулеза. Сибирское медицинское обозрение 2012; 73(1): 55–57. [Plehanova M.A., Mordyk A.V., Podkopaeva T.G., Cyganokova E.A., Gerasimov P.N., Popov R.A. 3. Evaluation of TB awareness among adolescents. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2012; 73(1): 55–57. (in Russ)]
4. Аксенова В.А. Туберкулез у детей в России. Туберкулез и социально-значимые заболевания 2014; 5: 6–14. [Aksenova V.A. Tuberculosis in children in Russia. Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya 2014; 5: 6–14. (in Russ)]
5. Фирсова В.А. Особенности течения туберкулеза у подростков. Туберкулез органов дыхания. В кн: Руководство для врачей под ред. А.Г. Хоменко. М.: Медицина, 1988; 293–298. [Firsova V.A. Features of tuberculosis in adolescents. In: Tuberculosis of the respiratory system. A Guide for Physicians. A.G. Homenko (ed.). Moscow: Meditsina, 1988; 293–298. (in Russ)]
6. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». <https://www.zdrav.ru/articles/25540-qqq-16-m9-06-09-2016-prikaz-minzdrava-rf-109-ot-21032003>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 109 «On the improvement of tuberculosis measures in the Russian Federation». Активна на 12.12.18. (in Russ)]
7. Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» <http://kptd.ru/?mid=56&op=con¶m=2,772,1,1> П. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation MZ RF № 951 «On approval of guidelines for improving the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis». Активна на 12.12.18 (in Russ)]

Поступила: 20.06.18

Received on: 2018.06.20

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.

Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами

О.А. Вржесинская¹, В.М. Коденцова¹, Д.С. Ясаков², С.Н. Леоненко¹, С.Г. Макарова^{2,3}

¹ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава РФ, Москва, Россия

Rationale for intake of vitamin-mineral complexes by children vegetarians

О.А. Vrzhesinskaya¹, V.M. Kodentsova¹, D.S. Yasakov², S.N. Leonenko¹, S.G. Makarova^{2,3}

¹Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования. У детей-вегетарианцев неинвазивными методами оценить частоту недостаточной обеспеченности водорастворимыми витаминами по их экскреции с мочой в зависимости от приема витаминно-минерального комплекса.

В зимне-осенний период проведено обследование 38 детей дошкольного и школьного возраста (3–16 лет), проживающих в Москве и находящихся на вегетарианских рационах. В 1-ю группу вошли 25 детей, не получавших витамины. Во 2-ю группу включены 13 детей, принимавшие в течение 1–3 нед комплекс, содержащий 12 витаминов, а также 9 минеральных веществ. Витаминный статус оценивали по экскреции аскорбиновой кислоты, тиамина, рибофлавина и 4-пиридоксидовой кислоты с утренней порцией мочи, собранной натощак.

Результаты. Недостаток витамина С выявлен у 1 ребенка из 1-й группы, что обусловлено достаточным содержанием в рационе вегетарианцев свежих овощей и фруктов. Прием витаминно-минерального комплекса заметно улучшал обеспеченность витаминами группы В. Среди детей 1-й группы сниженная экскреция витаминов В₁, В₂ и В₆ обнаруживалась чаще, чем во 2-й группе: у 44,0–64,0% против 0–30,8%. Были адекватно обеспечены тремя витаминами группы В ²/₃ детей-вегетарианцев 2-й группы, что статистически значимо в 2,7 раза, чаще, чем дети, родители которых не обогащали их рацион витаминами. Дефицит трех витаминов обнаруживался только у 7 (28%) детей, не принимавших витаминно-минеральный комплекс. **Выводы.** Включение в рацион витаминно-минерального комплекса является необходимым условием для поддержания оптимального микронутриентного статуса детей-вегетарианцев.

Ключевые слова: дети, вегетарианцы, витамин С, витамины группы В, экскреция с мочой.

Для цитирования: Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Ясаков Д.С., Леоненко С.Н., Макарова С.Г. Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 81–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-81-87

The objective. To assess the incidence of insufficient supply of water-soluble vitamins in vegetarian children using non-invasive methods (excretion with the urine), depending on the intake of the vitamin-mineral complex. In the winter-autumn period we examined 38 preschool and school-aged vegetarian children (3–16 years old) living in Moscow and being on vegetarian diet. The 1st group consisted of 25 children who did not take vitamins. The 2nd group included 13 children who took a complex of 12 vitamins and 9 minerals for 1–3 weeks. Vitamin status was assessed by excretion of ascorbic acid, thiamine, riboflavin, and 4-pyridoxyl acid with morning urine collected on an empty stomach.

The results. Only 1 child from the 1st group had a lack of vitamin C due to the sufficient intake of fresh vegetables and fruits. A vitamin-mineral complex noticeably improved the provision of vitamins B. The children of the Group 1, had a reduced excretion of vitamins B₁, B₂ and B₆ more often as compared to the children of Group 2: 44.0–64.0% vs 0–30.8%. 2/3 of children-vegetarians of Group 2 were adequately provided with three vitamins of group B, which is 2.7 times higher than children who did not receive vitamins. A deficiency of three vitamins was detected in 7 children (28%) who did not take a vitamin-mineral complex.

The conclusion. A vitamin-mineral complex in the diet is a necessary condition for maintaining optimal micronutrient status of vegetarian children.

Key words: children, vegetarians, vitamin C, group B vitamins, urinary excretion.

For citation: Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Yasakov D.S., Leonenko S.N., Makarova S.G. Rationale for intake of vitamin-mineral complexes by children vegetarians. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 81–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-81-87

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Вржесинская Оксана Александровна — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории витаминов и минеральных веществ ФИЦ питания и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-8973-8153
e-mail: vr.oksana@yandex.ru

Коденцова Вера Митрофановна — д.б.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории витаминов и минеральных веществ ФИЦ питания и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-5288-1132

Леоненко Светлана Николаевна — лаборант-исследователь лаборатории витаминов и минеральных веществ ФИЦ питания и биотехнологии, ORCID: 0000-0003-0048-4220

109240 Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14

Ясаков Дмитрий Сергеевич — мл. науч. сотр. отдела профилактической педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-1330-2828

Макарова Светлана Геннадиевна — д.м.н., зав. отделом профилактической педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-3056-403X
119991 Москва, Ломоносовский пр-т, д.2, стр. 1

Известно, что лица, придерживающиеся вегетарианского типа питания, относятся к группе риска развития недостаточности витаминов B_{12} и D [1–6]. Частота обнаруживаемого дефицита витамина B_{12} среди детей и подростков по одним данным колеблется от 0 до 33,3% [7], согласно другим источникам — у 25–86% детей и 21–41% подростков [8]. В ходе сравнительного обследования было обнаружено, что концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови детей-вегетарианцев ($n=100$) была значительно ниже, чем в группе детей, находящихся на смешанном рационе (238 ± 71 пг/мл против 401 ± 170 пг/мл; $p < 0,001$) [9]. Отмечено, что дети-вегетарианцы, имеющие дефицит витамина B_{12} , более склонны к возникновению нейропсихических и неврологических проблем: частота депрессий у них составила 31% против 12% ($p=0,002$) у детей, находящихся на смешанном рационе, парестезии имелись у 11 и 3% ($p=0,04$), периферическая нейропатия — у 9 и 2% ($p=0,05$), психоз — у 11 и 3% ($p=0,04$) соответственно [9].

Кроме того, рацион вегетарианцев часто дефицитен по содержанию железа, цинка и йода [10–12]. Частота дефицита железа, выявляемая по уровню железа, и сниженного уровня ферритина и гепсидина в сыворотке крови среди детей-вегетарианцев 2–18 лет обнаруживается чаще, чем среди невегетарианцев того же возраста [13, 14]. Низкий статус железа у детей-вегетарианцев может приводить к снижению уровня иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови [15].

У детей препубертатного возраста, придерживающихся лактоовегетарианской диеты, обнаруживаются повышенная активность щелочной фосфатазы и повышенная концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ-I) в плазме крови, тенденция к снижению минеральной плотности костной ткани по сравнению с показателями у детей такого же возраста, находящихся на смешанном рационе [16], а также сниженная концентрация витаминов А и Е [17].

По разным причинам, среди которых — предполагаемое благоприятное влияние на здоровье, религиозные убеждения или экономические проблемы, число лиц, приверженных вегетарианству, продолжает увеличиваться. В США среди детей 6–17-летнего возраста приблизительно 2% являются вегетарианцами, около 0,5% — строгими веганами [18]. Большинство исследований, проводимых у вегетарианцев, посвящено оценке обеспеченности витаминами B_{12} и D, причем у взрослых. Данные об обеспеченности другими витаминами детей-вегетарианцев в России практически отсутствуют.

Цель исследования: у детей-вегетарианцев определить частоту недостаточной обеспеченности водорастворимыми витаминами по их экскреции с мочой в зависимости от приема витаминно-минерального комплекса.

Характеристика детей и методы исследования

Одномоментное исследование было проведено в зимне-осенний период на клинической базе Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦЗД) и осуществлялось в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями Минздрава РФ и практикой проведения научно-исследовательских работ НМИЦЗД и других лечебных и лечебно-профилактических учреждений РФ. Проведение исследований было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦЗД.

Критерии включения: дети в возрасте от 3 до 16 лет без тяжелой соматической патологии, на момент обследования практически здоровые, с нормальным развитием; наличие подписанного информированного согласия родителей на участие в исследовании. Критерии невключения: известная или предполагаемая гиперчувствительность к компонентам исследуемых комплексов, участие в других клинических исследованиях в течение последних 3 мес. Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Проведено обследование 38 детей дошкольного и школьного возраста (от 3 до 16 лет), проживающих в Москве и находящихся на различных вегетарианских рационах: 5 полувегетарианцев, 10 лактоовегетарианцев, 19 лактовегетарианцев, 4 веганов. Физическое развитие 34 (89,6%) детей, оцененное с помощью компьютерной программы WHO Anthro+, находилось в пределах нормы. У 3 (7,8%) детей был выявлен дефицит массы тела, у одного (2,6%) ребенка — избыточная масса тела. Детей с ожирением не было.

Анализ фактического питания, проведенный на основании заполненных родителями детей дневников питания за 3 дня, с последующим компьютерным расчетом химического состава и энергетической ценности, выявил сниженное потребление белка и повышенное потребление пищевых волокон у всех детей. Потребление витамина С было повышенным у 17 (44,7%) обследованных детей, у остальных соответствовало возрастной норме.

В зависимости от приема витаминно-минерального комплекса обследуемые дети были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу. В 1-ю группу вошли 25 детей, которые не получали витаминно-минерального комплекса в течение не менее 2 мес до момента обследования. Во 2-ю группу включены 13 детей, которые в течение 1–3 нед принимали витаминно-минеральный комплекс (RU.77.99.11.003.E.001309.03.17 от 17.03.2017): дети в возрасте 3 лет — по 1 таблетке, дети старше 4 лет — по 2 таблетки в день. В состав витаминно-минерального комплекса входили 12 витаминов, в том числе исследуемые витамины, а также хром, цинк, марганец, магний, йод, железо и селен в дозе 10–66%

от рекомендуемой нормы потребления и незначительные количества кальция и меди. Содержание исследуемых витаминов в суточной дозе витаминно-минерального комплекса представлено в табл. 1.

Обеспеченность детей водорастворимыми витаминами оценивали неинвазивными методами по экскреции витаминов или их основных метаболитов с утренней порцией мочи, собранной за 40–120 мин натощак. Концентрацию рибофлавина определяли флуориметрическим титрованием рибофлавинсвязывающим апобелком, уровни 4-пиридоксидовой кислоты (метаболит витамина B₆) и тиамина — флуоресцентными методами, аскорбиновой кислоты — методом визуального титрования с реактивом Тильманса [19]. Детей с показателями, не достигающими нижней возрастной границы нормы, считали недостаточно обеспеченными витамином.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ SPSS.20. Данные представлены значениями $M \pm m$; медианой (Me), указаны также минимальные и максимальные значения количественных показателей; для оценки статистической значимости различий между группами вычисляли непараметрический критерий Манна–Уитни для независимых выборок, разницу долей оценивали по критерию Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели обеспеченности витаминами детей в зависимости от приема витаминно-минерального комплекса представлены в табл. 2. Поскольку у детей с увеличением возрастной потребности в витаминах увеличивается и их выведение почками, помимо абсолютных величин экскреции витаминов за 1 ч результаты были представлены и в расчете на выделившийся креатинин.

Выведение аскорбиновой кислоты находилось в пределах физиологической нормы у всех детей за исключением одного ребенка 1-й группы. Статистически значимых различий по величине экскреции с мочой аскорбиновой кислоты между детьми, принимавшими и не принимавшими витаминно-минеральный комплекс, не было. Это не вызывает удивления, поскольку обычно рацион вегетарианцев содержит значительное количество свежих овощей и фруктов. В результате потребление витамина С, как правило, превышает таковое у детей, получающих смешанный рацион [6, 14].

Экскреция с мочой тиамина и рибофлавина в расчете на креатинин у детей 2-й группы (получавших витаминно-минеральный комплекс) была в 2,3–2,4 раза больше ($p < 0,001$), медиана примерно в 2 раза выше, чем у детей 1-й группы. Соответствующие различия по экскреции 4-пиридоксидовой кислоты достигали 1,5-кратного размера. Медиана экскреции 4-пиридоксидовой кислоты

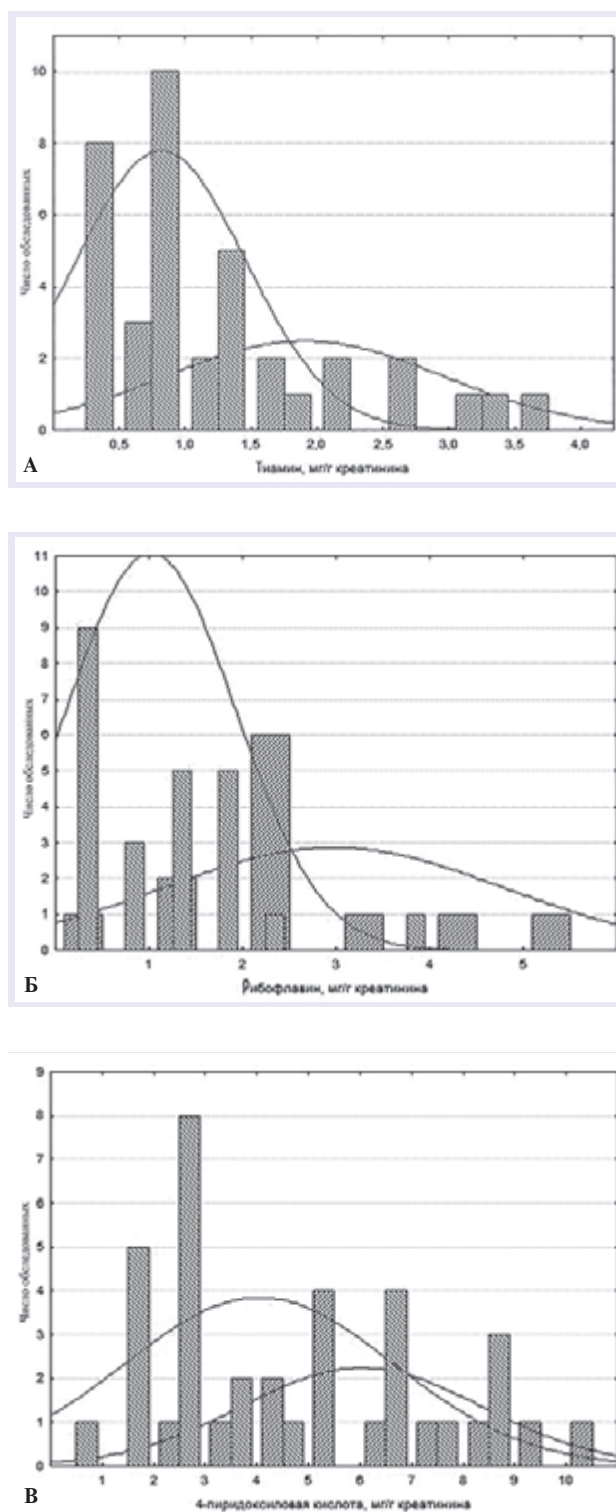


Рис. 1. Распределение по величине экскреции тиамина (А), рибофлавина (Б) и 4-пиридоксидовой кислоты (В) с мочой детей-вегетарианцев, принимавших (темные символы) и не принимавших (светлые символы) витаминно-минеральный комплекс. Составлено авторами

Fig. 1. Distribution of children in terms of urinary excretion of thiamine (A), riboflavin (B) and 4-pyridoxal acid (C) in those receiving (dark symbols) and not receiving supplement (light symbols). Compiled by the authors

Таблица 1. Содержание исследуемых витаминов в суточной дозе витаминно-минерального комплекса
Table 1. The content of studied vitamins in a daily dose of dietary supplement

Витамин	Содержание в 1 таблетке, мг	% от РНП для детей*				
		3 лет	4–7 лет	7–11 лет	11–14 лет	14–16 лет
C	60	133	240	200	172–200	132–172
B ₁	0,75	94	166	136	116	100–116
B ₂	0,85	94	170	142	114	94–114
B ₆	1	111	166	134	118–126	100–126

Примечание. * — МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. РНП — рекомендуемая норма потребления.

у детей, не принимавших витаминно-минеральный комплекс, была в 1,9 раза меньше.

Различия по экскреции витаминов группы В наглядно видны при представлении индивидуальных данных в виде гистограмм (рис. 1). Кривые распределения для детей 2-й группы, принимавших витаминно-минеральный комплекс, сдвинуты вправо, в сторону более высоких величин экскреции витаминов, что свидетельствует об их лучшей обеспеченности этими микронутриентами. При этом, как следует из рис. 2, среди детей 2-й группы не было ни одного ребенка со сниженной относительно возрастной нормы экскрецией рибофлавина, а у 11 детей 1-й группы, не получавших витаминный комплекс, экскреция витамина B₂ не достигала нижней границы нормы. Оптимально обеспеченных витамином B₂ среди детей 2-й группы было в 2,3 раза больше, чем в 1-й группе. Это легко объяснимо отсутствием в их рационе мясных продуктов, а также у большинства из них — молочных продуктов, которые служат основными источниками витамина B₂.

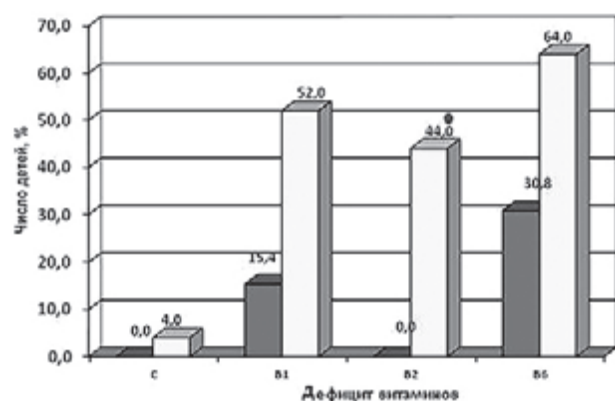


Рис. 2. Относительное число детей, недостаточно обеспеченных отдельными витаминами, среди принимавших (темные столбики) и не принимавших (светлые столбики) витаминно-минеральный комплекс.

* — статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами детей. Составлено авторами.

Fig. 2. Relative number of children not sufficiently supplied with individual vitamins, among those receiving (dark bars) and not receiving supplement (light bars).

* — statistically significant difference ($p < 0.05$) from the frequency of vitamin deficiency among children receiving supplement.

Compiled by the authors

У 13 детей 1-й группы наблюдалась сниженная экскреция тиамина, а у 2 детей она находилась на пограничном уровне, тогда как во 2-й группе детей, принимавших витаминно-минеральный комплекс, сниженная экскреция была отмечена только в 2 случаях. Сниженная экскреция 4-пиридоксидовой кислоты выявлялась у 4 детей 2-й группы и у 16 детей — в 1-й группе.

Известно, что между дозой и сроком приема витаминов существует обратная зависимость: чем выше доза принимаемого витамина, тем быстрее устраняется его дефицит в организме [20]. Так, при приеме витаминов в дозе около 50% от рекомендуемой нормы потребления для повышения экскреции витаминов до нормы потребовалось около 4 мес [21]. В нашем исследовании дозы витаминов группы В для детей старше 4 лет превышали рекомендуемую норму потребления. Таким образом, выявление недостаточности витаминов группы В среди детей, принимавших витаминно-минеральный комплекс, по-видимому, обусловлено кратким сроком приема.

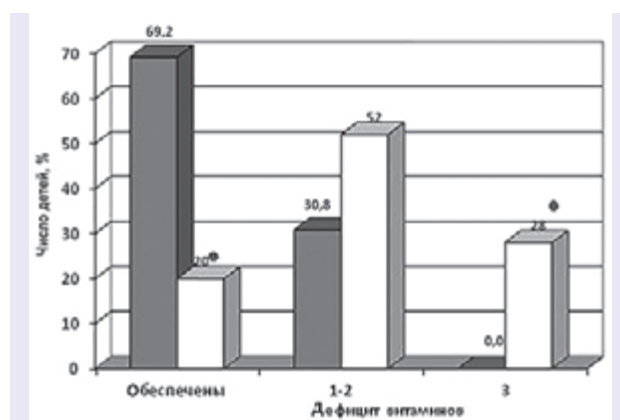


Рис. 3. Относительное число детей, обеспеченных всеми витаминами, с дефицитом 1–2 витаминов и с дефицитом 3 витаминов, принимавших (темные столбики) и не принимавших (светлые столбики) витаминно-минеральный комплекс.

* — статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами детей. Составлено авторами

Fig. 3. Relative number of children sufficiently supplied with all vitamins and with a deficiency of vitamins, receiving (dark bars) and not receiving supplement (light bars).

* — statistically significant difference ($p < 0.05$) from the frequency of vitamin deficiency among children receiving supplement.

Compiled by the authors

Таблица 2. Показатели почечной экскреции витаминов (метаболитов) у детей-вегетарианцев двух групп наблюдения
 Table 2. Indicators of renal excretion of vitamins (metabolites) in children-vegetarians of two groups of observation

Витамин (метаболит)	Показатель	1-я группа		2-я группа (прием витаминно-минерального комплекса)	
		за 1 ч	на 1 мг креатинина	за 1 ч	на 1 мг креатинина
С (аскорбиновая кислота, мг)	$M \pm m$	0,80±0,15	0,07±0,01	1,09±0,24	0,13±0,03 $p=0,067$
	Me	0,47	0,04	0,87	0,08
	Пределы колебаний	0,15–2,93	0,01–0,23	0,21–3,39	0,02–0,30
В ₁ (тиамин, мкг)	$M \pm m$	8,8±1,0	0,81±0,13	18,7±2,6 $p=0,001$	1,89±0,29 $p=0,001$
	Me	8,7	0,70	20,0	1,55
	Пределы колебаний	1,5–22,1	0,04–3,25	2,3–37,9	0,63–3,69
В ₂ (рибофлавин, мкг)	$M \pm m$	14,3±3,1	1,24±0,25	29,3±5,6 $p=0,001$	2,96±0,50 $p=0,000$
	Me	9,0	1,13	24,9	2,34
	Пределы колебаний	0,9–76,3	0,09–5,53	6,9–83,9	0,76–7,37
В ₆ (4-пиридоксильная кислота, мкг)	$M \pm m$	44,8±4,1	4,02±0,52	61,8±7,7 $p=0,054$	6,00±0,64 $p=0,019$
	Me	44,6	2,92	73,4	5,48
	Пределы колебаний	7,3–91,6	0,96–8,82	11,7–96,7	2,65–10,48

Нормальная обеспеченность всеми исследованными водорастворимыми витаминами отмечалась у 9 из 13 детей 2-й группы, получавших витаминно-минеральный комплекс (рис. 3). При этом полигиповитаминозные состояния (одновременный дефицит трех витаминов) у этих детей не выявлялись, у 4 из них имелась сниженная относительно возрастной нормы экскреция одного или двух исследованных витаминов. В 1-й группе, не получавшей витаминный комплекс, лишь 5 из 25 детей были адекватно обеспечены всеми исследованными витаминами. При этом у 7 детей выявлялся полигиповитаминоз, у 13 – дефицит одного или двух витаминов.

Сравнение С-витаминного статуса детей дошкольного и школьного возраста, получающих смешанный рацион [22–25], с аналогичным статусом вегетарианцев того же возраста показывает, что последние обеспечены этим витамином значительно лучше.

Если среди детей, находящихся на смешанном рационе, сниженная экскреция выявлялась примерно у 1/3 обследованных, то у вегетарианцев этот показатель у всех детей находился в пределах нормы. Что касается витаминов группы В, то частота выявления недостатка витаминов В₁, В₂ и В₆ оказалась примерно одинаковой.

Прием витаминно-минерального комплекса заметно улучшал витаминный статус. Из общего числа детей-вегетарианцев 2-й группы 2/3 были адекватно обеспечены тремя витаминами группы В, что статистически значимо в 2,7 раза чаще, чем в 1-й группе детей, родители которых не обогащали их рацион витаминами. И наоборот, среди детей 1-й группы дефицит трех витаминов обнаруживался достоверно чаще.

Таким образом, включение в рацион витаминно-минерального комплекса является необходимым условием для поддержания оптимального микронутриентного статуса детей-вегетарианцев.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Юнацкая Т.А., Турчанинова М.С., Костина Н.Н. Гигиеническая оценка питания вегетарианцев и лиц со смешанным питанием. Гигиена и санитария 2015; 94(9): 72–75. [Yunatskaya T.A., Turchaninova N.S., Kostina N.N. Hygienic assessment of nutrition in vegetarians and people with mixed feeding. Hygiene and sanitation (Russian Journal) 2015; 94(9): 72–75. (in Russ)]
2. Laskowska-Klita T., Chelchowska M., Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Klemarczyk W. The effect of vegetarian diet on selected essential nutrients in children. Med Wieku Rozwoj 2011; 15(3): 318–325.
3. Elorinne A.L., Alfthan G., Erlund I., Kivimäki H., Paju A., Salminen L., et al. Food and nutrient intake and nutritional status of Finnish vegans and non-vegetarians. PloS One 2016; 11(2): e0148235. DOI: 10.1371/journal.pone.0148235

4. Woo K.S., Kwok T.C.Y., Celemajer D.S. Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. *Nutrients* 2014; 6(8): 3259–3273. DOI: 10.3390/nu6083259
5. Горбачев Д.О., Сазонова О.В., Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Мякишева Ю.В., Бекетова Н.А. и др. Особенности пищевого статуса вегетарианцев. *Профилактическая медицина* 2018; 21(3): 51–56. [Gorbachev D.O., Sazonova O.V., Gilmiyarova F.N., Gusiakova O.A., Myakisheva Yu.V., Beketova N.A. et al. Characteristics of the nutritional status of vegetarians. *Profilakticheskaya meditsina* (The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health) 2018; 21(3): 51–56. DOI: 10.17116/profmed201821351 (in Russ)]
6. Schürmann S., Kersting M., Alexy U. Vegetarian diets in children: a systematic review. *Eur J Nutr* 2017; 56(5): 1797–1817. DOI: 10.1007/s00394-017-1416-0
7. Pawlak R., Lester S. E., Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(5): 541–548. DOI: 10.1038/ejcn.2014.46
8. Pawlak R., Parrott S. J., Raj S., Cullum-Dugan D., Lucas D. How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutr Rev* 2013; 71(2): 110–117. DOI: 10.1111/nure.12001
9. Kapoor A., Baig M., Tunio S.A., Memon A.S., Karmani H. Neuropsychiatric and neurological problems among vitamin B12 deficient young vegetarians. *Neurosciences* (Riyadh) 2017; 22(3): 228–232. DOI: 10.17712/nsj.2017.3.20160445
10. Sobiecki J.G., Appleby P.N., Bradbury K.E., Key T.J. High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford study. *Nutr Res* 2016; 36(5): 464–477. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.12.016
11. Elorinne A.L., Alfthan G., Erlund I., Kivimäki H., Paju A., Salminen I. et al. Food and nutrient intake and nutritional status of Finnish vegans and non-vegetarians. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148235. DOI: 10.1371/journal.pone.0148235
12. Gibson R.S., Heath A.L., Szymlek-Gay E.A. Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries? *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (Suppl 1): 459S–68S. DOI: 10.3945/ajcn.113.071241
13. Gorczyca D., Prescha A., Szeremeta K., Jankowski A. Iron status and dietary iron intake of vegetarian children from Poland. *Ann Nutr Metab* 2013; 62(4): 291–297. DOI: 10.1159/000348437
14. Ambroszkiewicz J., Klemarczyk W., Mazur J., Gajewska J., Rowicka G., Strucińska M. et al. Serum hepcidin and soluble transferrin receptor in the assessment of iron metabolism in children on a vegetarian diet. *Biol Trace Elem Res* 2017; 180(2): 182–190. DOI: 10.1007/s12011-017-1003-5
15. Gorczyca D., Prescha A., Szeremeta K. Impact of vegetarian diet on serum immunoglobulin levels in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52: (3): 241–246. DOI: 10.1177/0009922812472250
16. Ambroszkiewicz J., Chelchowska M., Szamotulska K., Rowicka G., Klemarczyk W., Strucińska M. et al. The Assessment of bone regulatory pathways, bone turnover, and bone mineral density in vegetarian and omnivorous children. *Nutrients* 2018; 10(2): pii: E183. DOI: 10.3390/nu10020183
17. Chelchowska M., Ambroszkiewicz J., Klemarczyk W., Gajewska J., Oltarzewski M., Laskowska-Klita T. Influence of vegetarian diet on serum values of homocysteine and total antioxidant status in children. *Pol Merkurius Lekarski* 2010; 29(171): 177–180.
18. Amit M. Vegetarian diets in children and adolescents. *Paediatr Child Health* 2010; 15(5): 303–308.
19. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А., Алексеева И.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Учебно-методическое пособие. М.: ПКЦ Альтекс, 2001; 68. [Spirichev V.B., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Isaeva V.A. et al. Methods for evaluation of vitamin status. Training handbook. Moscow: PCC Altex, 2001; 68. (in Russ)]
20. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение доза – эффект. *Вопросы детской диетологии* 2009; 7(5): 6–14. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral complexes in children's nutrition: dose-effect relationship. *Voprosy detskoi dietologii* 2009; 7(5): 6–14. (in Russ)]
21. Конь И.Я., Захарова О.В., Копытько М.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г. и др. Витаминизированные напитки в питании московских дошкольников: оценка эффективности. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2000; 3: 69–73. [Kon I. Ya., Kopytko M.V., Zaharova O.V., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G. et al. High-vitamin drinks in diet of Moscow preschool children: estimation of their efficacy. *Pediatrics*. 2000; 3: 69–73 (in Russ)]
22. Макарова С.Г., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н., Турти Т.В. и др. Экскреция водорастворимых витаминов (C, B₁, B₂ и B₆) с мочой у здоровых детей дошкольного и школьного возраста: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии* 2018; 17(1): 70–75. [Makarova S.G., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V. M., Pereverzeva O. G., Leonenko S.N., Turti T.V. et al. Urinary excretion of water-soluble vitamins (C, B₁, B₂, and B₆) in healthy children of preschool and school age: a cross-sectional study. *Voprosy sovremennoi pediatrii* (Current Pediatrics) 2018; 17: (1): 70–75. (in Russ)] DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1857
23. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Старовойтов М.В., Сафронова А.И., Абрамова Т.В., Тоболева М.А. и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(1): 114–120. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Starovoytov M.V., Safronova A.I., Abramova T.V., Toboleva M.A. et al. Assessment of vitamin supply in preschoolers. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 114–120. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-114-120
24. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Сафронова А.И., Тоболева М.А., Аleshina И.В., Переверзева О.Г. и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста неинвазивными методами. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2016; 3: 119–123. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Safronova A.I., Toboleva M.A., Aleshina I.V., Pereverzeva O.G. et al. Assessment of vitamins supply in preschool children by non-invasive method. *Pediatrics*. 2016; 3: 119–123 (in Russ)]
25. Вржесинская О.А., Левчук Л.В., Коденцова В.М., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Ларионова З.Г. и др. Обеспеченность витаминами группы В детей дошкольного возраста (г. Екатеринбург). *Вопросы детской диетологии* 2016; 14(4): 17–22. [Vrzhesinskaya O.A., Levchuk L.V., Kodentsova V.M., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Larioнова Z.G. et al. Provision of a group B of preschool children with vitamins (Ekaterinburg). *Voprosy detskoy diyetologii* 2016; 14(4): 17–22. (in Russ)] DOI: 10.20953/1727-5784-2016-4-17-22

Поступила 04.10.18

Received on: 2018.10.04

Ограничения исследования: измерение концентрации метаболитов витаминов в утренней порции мочи, собранной не за несколько дней, а однократно; небольшой размер выборки детей, не позволяющий провести популяционное исследование; широкий возрастной диапазон обследованных детей; неравноценные по числу обследованных детей выборки принимавших и не принимавших витаминно-минеральный комплекс; разная продолжительность приема витаминно-минерального комплекса.

Источник финансирования.

Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы Фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема №529-2016-0020).

Конфликт интересов:

С.Г. Макарова — научный консультант компании «Нутриция». Остальные авторы данной статьи подтвердили отсутствие возможного какого-либо другого конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

Благодарности. Авторы выражают благодарность О.Г. Переверзевой за высокопрофессиональную помощь при обработке биоматериала и определению витамина С.

Limitations of the study: measurement of the concentration of vitamin metabolites in the morning portion of urine collected not in a few days, but once; small sample size of children, not allowing to conduct a population study; a wide age range of children surveyed; unequal in the number of surveyed children sample taking and not taking vitamin and mineral supplement; different duration of vitamin and mineral supplementation.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding — Program of Fundamental scientific research of the state academies of Sciences for 2013–2020 (№529-2016-0020).

Conflict of interest:

S.G. Makarova — scientific consultant of the company “Nutricia”. Other authors of this article confirmed the lack of other conflict of interest, which should be reported.

Gratitudes. The authors thank O.G. Pereverzeva for the highly professional assistance in the processing of biomaterial and determination of vitamin C.

Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование

Н.В. Шахова¹, Е.М. Камалтынова², Ю.Ф. Лобанов¹, Т.С. Кашинская¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Минздрава России, Барнаул, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, Томск, Россия

The prevalence of allergic and non-allergic bronchial asthma and the spectrum of sensitization among children of preschool age living in urban areas of the Altai Territory: a momentary population study

N.V. Shakhova¹, E.M. Kamaltynova², Yu.F. Lobanov¹, T.S. Kashinskaya¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Информация о распространенности аллергической и неаллергической бронхиальной астмы среди детей дошкольного возраста ограничена в связи с недостаточным количеством исследований. В то же время определение фенотипа заболевания является ключевым для выбора оптимальной терапии и определения прогноза. Цель исследования: установить распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы у детей 3–6 лет, проживающих в городских условиях Алтайского края, и изучить спектр сенсибилизации.

Проведено одномоментное популяционное исследование, состоявшее из двух этапов. На этапе скрининга в исследование включены 3205 детей в возрасте 3–6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения. Симптомы бронхиальной астмы определяли, используя опросник ISAAC. На клиническом этапе диагноз заболевания верифицировали аллергологи на основании диагностических критериев GINA. Аллергический фенотип бронхиальной астмы устанавливали при положительном прик-тесте и/или при уровне специфических IgE в крови >0,35 кЕ/л как минимум к одному аллергену.

Результаты. Распространенность бронхиальной астмы среди городских детей в возрасте 3–6 лет составила 5,7%. Распространенность аллергической бронхиальной астмы преобладает над неаллергической — 4 и 1,7% соответственно. Состояние большинства детей сенсибилизировано к 2 аллергенам и более, наиболее часто отмечается сенсибилизация к клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (42,9%), пыльце березы (34,3%) и эпителию кошки (27,5%). Заключение. Установлена высокая (5,7%) распространенность бронхиальной астмы среди детей 3–6 лет, проживающих в городских условиях Алтайского края с преобладанием аллергического фенотипа.

Ключевые слова: дети, дошкольный возраст, бронхиальная астма, фенотип, аллергены, сенсибилизация, *Dermatophagoides pteronyssinus*, пыльца березы, эпителий кошки.

Для цитирования: Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 88–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93

Information on the prevalence of allergic and non-allergic bronchial asthma among children of preschool age is limited due to insufficient amount of studies. At the same time, determining the phenotype of the disease is the key to choosing the optimal therapy and determining the prognosis.

The objective: to establish the prevalence of allergic and non-allergic bronchial asthma in children of 3–6 years living in the urban areas of the Altai Territory, and to study the sensitization spectrum. The authors conducted a momentary population-based study, consisting of two stages. At the screening stage, the study included 3205 children of 3–6 years attending preschool educational institutions. Symptoms of bronchial asthma were determined using the ISAAC questionnaire. At the clinical stage, the diagnosis was verified by allergists based on the diagnostic criteria of GINA. The allergic phenotype of asthma was established with a positive prick test and / or at a level of specific blood IgE of > 0.35 kE / l to at least one allergen.

The results. 5.7% of urban children of 3–6 years suffered bronchial asthma. Allergic asthma prevails over non-allergic one — 4 and 1.7%, respectively. The condition of most children is sensitized to 2 allergens and more, the most often case was a sensitization to house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* (42.9%) birch pollen (34.3%) and cat epithelium (27.5%).

The conclusion. 5.7% of children of 3–6 years living in the urban areas of the Altai Territory suffered bronchial asthma with a predominance of allergic phenotype.

Key words: children, preschool age, bronchial asthma, phenotype, allergens, sensitization, *Dermatophagoides pteronyssinus*, birch pollen, cat epithelium.

For citation: Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Kashinskaya T.S. The prevalence of allergic and non-allergic bronchial asthma and the spectrum of sensitization among children of preschool age living in urban areas of the Altai Territory: a momentary population study. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 88–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Шахова Наталья Викторовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7143-8259

e-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Лобанов Юрий Федорович — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7801-0223

Кашинская Татьяна Сергеевна — асс. кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8184-9230
656038 Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Камалтынова Елена Михайловна — д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2234-5355
634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Бронхиальная астма является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний, распространенность которого среди детского населения варьирует от 5 до 15% [1, 2]. В 2008 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии совместно с Американской академией аллергологии, астмы и иммунологии опубликован международный согласительный документ «Диагностика и лечение астмы у детей», в котором выделены различные фенотипы бронхиальной астмы с учетом возраста и пусковых факторов болезни. Для детей дошкольного возраста выделены 3 фенотипа, включая вирусиндуцированный фенотип, астму, индуцированную физической нагрузкой, и аллергический фенотип, характеризующийся наличием специфических IgE в сыворотке крови, определяемых *in vitro* или путем проведения кожных тестов [3]. Установление фенотипа бронхиальной астмы является ключевым для выбора оптимальной терапии, позволяет обеспечить дифференцированный подход к лечению и определяет прогноз заболевания [4]. До настоящего времени в России не проводились исследования, посвященные изучению распространенности аллергического и неаллергического фенотипа бронхиальной астмы среди детей дошкольного возраста, опубликованы лишь результаты единичных зарубежных исследований [5, 6].

Цель исследования: определить распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы у детей 3–6 лет, проживающих в городских условиях Алтайского края, и изучить спектр сенсibilизации.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено одномоментное популяционное исследование распространенности аллергической и неаллергической бронхиальной астмы среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края. Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №11 от 17.10.2014) и согласовано с Министерством образования и науки Алтайского края. Исследование начато в сентябре 2015 г., закончено в апреле 2017 г.

Критерии включения:

- возраст детей 3–6 лет;
- посещение детского дошкольного учреждения;
- наличие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Исследование состояло из двух этапов: скринингового и клинического. Схема исследования представлена на рисунке. Скрининговый этап проведен

в дошкольных образовательных учреждениях 5 из 11 городов Алтайского края (Барнаул, Рубцовск, Бийск, Камень-на-Оби, Новоалтайск). Методом жеребьевки из 356 учреждений дошкольного образования, расположенных в этих городах, было отобрано 78: 45 — в Барнауле, 8 — Новоалтайске, 10 — в Рубцовске, 5 — в Камне-на-Оби, 10 — в Бийске. На этапе скрининга устанавливали наличие симптомов бронхиальной астмы, используя опросник ISAAC [7]. Опросник выдавали родителям/законным представителям ребенка для самостоятельного заполнения. Участникам исследования необходимо было ответить на вопрос: «За последние 12 мес у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?» При положительном ответе на этот вопрос ребенка относили к числу детей с симптомами бронхиальной астмы. Эти дети направлялись на клинический этап исследования для клинико-лабораторного обследования и подтверждения диагноза.

Процедуры клинического этапа проводились аллергологами-иммунологами и включали интервьюирование родителей/опекунов, клиническое обследование пациентов, лабораторные анализы — кожное прик-тестирование с экстрактами бытовых, эпидермальных, пылевых и пищевых аллергенов и/или исследование уровня специфических IgE. Клинический этап исследования был проведен на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница №7» (Барнаул).

Диагноз бронхиальной астмы устанавливали на основании критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2018) [8]. Аллергический фенотип бронхиальной астмы констатировали при положительном прик-тесте и/или при уровне специфических IgE в крови $>0,35$ кЕ/л как минимум к одному аллергену.

Процедура кожного прик-тестирования проводилась с 8 стандартизованными экстрактами аллергенов бытовой, пылевой, эпидермальной и пищевой групп (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, эпителий кошки, эпителий собаки, пыльца березы, пыльца смеси луговых трав, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо) от Allergopharma, Германия. Положительный (гистамин 10 мг/мл) и отрицательный контроли использовали согласно клиническим рекомендациям [9]. Кожный тест считали положительным при формировании волдыря как минимум на 3 мм больше, чем отрицательный контроль. При отрицательном значении положительного контроля проводили исследование *in vitro* — определение

специфических IgE в сыворотке крови. Определение уровня специфических IgE к указанным выше аллергенам осуществляли в медицинской лаборатории «Гемотест» (Москва) методом иммунофлюоресценции на автоматическом анализаторе Phadia ImmunoCAP 250 («Phadia AB», «Thermo Fisher Scientific», Швеция).

Выявляли коморбидные аллергические заболевания. Аллергический ринит устанавливали на основании критериев ARIA (2008) [10]: при наличии ≥ 2 симптомов заболевания (ринорея, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа, повторяющееся чихание) продолжительностью ≥ 1 ч при положительном прик-тесте и/или при уровне специфических IgE в крови $>0,35$ кЕ/л как минимум к одному аллергену. Диагноз атопического дерматита верифицировали на основании модифицированных диагностических критериев Hanifin и Rajka [11].

Статистический анализ. Расчет размера выборки проводился с помощью программы Epi Info версия 7.2.2.6. (CDC, США). Учитывая численность детского населения Алтайского края в возрасте 3–6 лет на момент исследования (92 350 детей), ожидаемую распространенность симптомов бронхиальной астмы среди детей 3–6 лет, равную 11% (согласно данным опубликованных исследований), а также принимая во внимание заданную предельно допустимую ошибку 1,1% и 95% доверительный интервал, необходимый размер выборки был определен равным 3007. Исходя из того что ожидаемый возврат анкет может составить около 50% было запланировано раздать 5306 экземпляров. Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS версия 17.0 (IBM SPSS, США). Показатель распространенности бронхиальной астмы в популяции рассчитыва-

ли по формуле: $A/N \cdot B$, где А — число участников, ответивших «да» на вопросы анкеты; N — общее число участников, ответивших на вопросы анкеты на скрининговом этапе; В — число участников в процентном соотношении с подтвержденной бронхиальной астмой на клиническом этапе (адаптировано из [12]). Описание количественных переменных выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения. Для оценки различий частотных признаков в группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На этапе скрининга опросники ISAAC получили 5306 родителей (см. рисунок). Вернули заполненными 3255 (61,3%) опросников, из них 50 были заполнены неполностью или неверно, в связи с чем были исключены из исследования. Таким образом, при анализе исходов исследования учитывались данные 3205 детей. Симптомы бронхиальной астмы были отмечены в 355 (11%) из 3205 случаев. Родители 248 (69,8%) пациентов с симптомами бронхиальной астмы подписали информированное согласие на участие детей в клиническом этапе исследования с проведением кожных прик-тестов и/или определением специфических IgE в сыворотке крови. Из 248 детей с симптомами бронхиальной астмы диагноз был верифицирован у 128 (51,6%). Из них у 90 (70,3%) детей диагностирован аллергический фенотип и у 38 (29,3%) неаллергические фенотипы заболевания. Для анализа распространенности бронхиальной астмы и спектра сенсibilизации в зависимости от возраста все дети были разделены на 3 возрастные группы: 3–4 года, 5–6 лет и 3–6 лет. Демографическая и клиническая характеристика детей с бронхиальной астмой представлена в табл. 1.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов, частота аллергического и неаллергического фенотипа бронхиальной астмы и коморбидные аллергические заболевания у детей 3–6 лет

Table 1. Demographics of the subjects, and the percentages of atopic and non-atopic phenotypes of bronchial asthma, and comorbid allergic diseases in children aged 3–6 years

Параметр	Возрастная группа, годы		
	3–6	3–4	5–6
Число пациентов, абс. (%)	128 (100)	60 (46,9)	68 (53,1)
Возраст, годы	4,7 $\pm$ 1,2	3,6 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 0,5
Пол, абс. (%)			
мужской	90 (70,3)	42 (70)	48 (70,6)
женский	38 (29,7)	18 (30)	20 (29,4)
Фенотип бронхиальной астмы, абс. (%)			
аллергическая	90 (70,3)	37 (61,6)	53 (77,9)
неаллергическая	38 (29,7)	23 (38,4)	15 (22,1)
Коморбидные заболевания, абс. (%)			
аллергический ринит	76 (43,7)	22 (36,6)	54 (79,4)
атопический дерматит	30 (23,4)	11 (18,3)	19 (27,9)

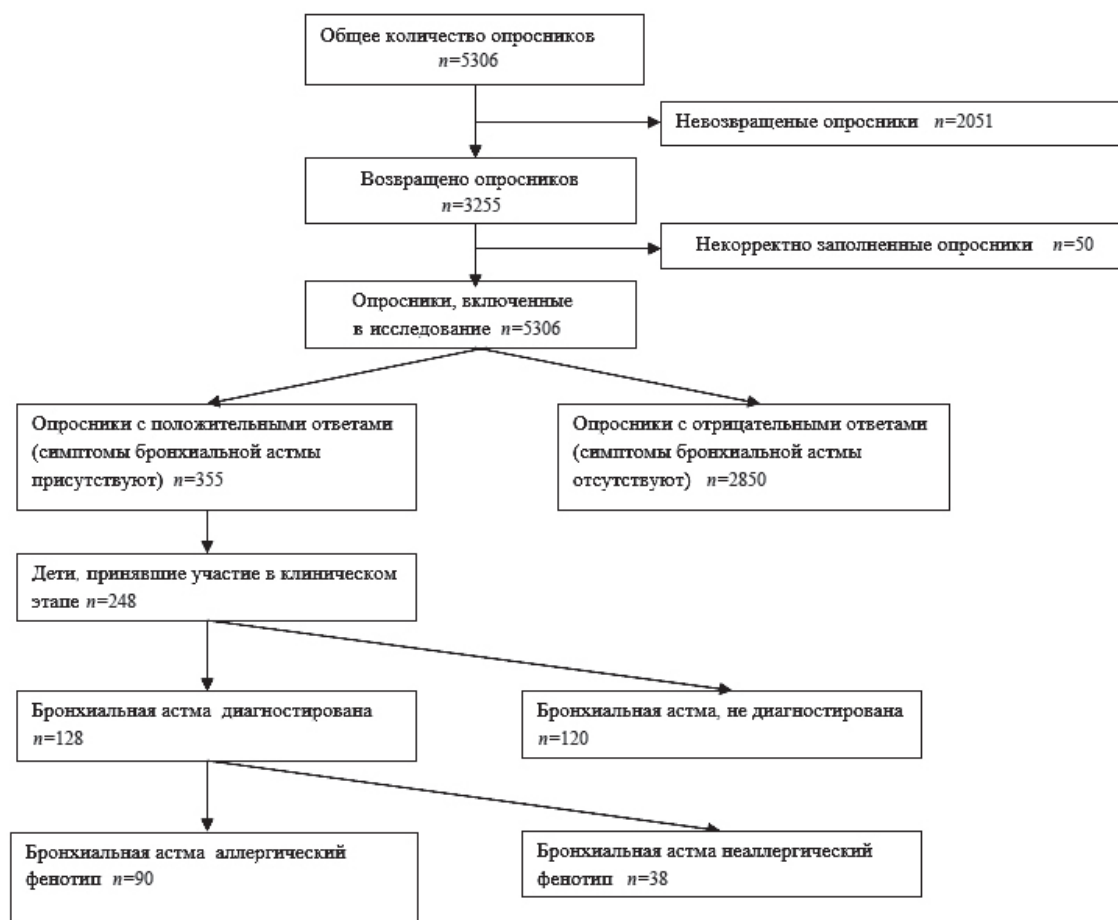


Рисунок. Схема исследования
Figure. Study diagram

Общая распространенность бронхиальной астмы среди городских детей в возрасте 3–6 лет составила 5,7% (табл. 2). Распространенность аллергической бронхиальной астмы достигала 4%, неаллергической – 1,7%. Распространенность аллергической бронхиальной астмы оказалась выше, чем неаллергической, во всех возрастных группах. С увеличением возраста отмечается увеличение распространенности аллергической бронхиальной астмы. Распространенность бронхиальной астмы среди мальчиков была выше, чем среди девочек – 6,6 и 4,7% соответственно.

При аллергологическом обследовании у 90 (70,3%) из 128 детей выявлена сенсibilизация, из них у 38 (29,6 %) – к одному аллергену, у 52 (40,6%) – к 2 аллергенам и более (табл. 3). Сенсibilизация к 2 аллергенам и более в возрасте 5–6 лет отмечалась достоверно чаще, чем у детей 3–4 лет ($p=0,002$). Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам выявлена у 89 (69,5%) детей, из них у 16 (12,5%) определялось сочетание сенсibilизации к ингаляционным и пищевым аллергенам. Чаще всего обнаруживалась сенсibilизация к клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* – у 55

(42,9%) детей, пыльце березы – у 44 (34,3%) и эпителию кошки – у 33 (25,7%). Реже определялась сенсibilизация к пыльце луговых трав – у 10 (17,8%) детей, к эпителию собаки – у 14 (10,9%), пыльце полыни – у 17 (13,2%). У 19 (21,1%) детей установлена сенсibilизация к пищевым аллергенам, из них у 13 (10,1%) – к белку куриного яйца, у 12 (9,3%) – к коровьему молоку.

Обсуждение

Распространенность бронхиальной астмы среди детей 3–6 лет согласно результатам нашего исследования составила 5,7%. При этом распространенность Таблица 2. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы среди детей 3–6 лет
Table 2. Prevalence of atopic and non-atopic phenotypes asthma in the children aged 3–6 years

Возраст, годы	Распространенность бронхиальной астмы, %		
	оба фенотипа	аллергическая	неаллергическая
3–6	5,7	4,0	1,7
3–4	5,1	3,1	2,0
5–6	6,3	4,9	1,4

Таблица 3. Спектр сенсibilизации у детей 3–6 лет с бронхиальной астмой, абс. (%)
 Table 3. Sensitization profile in the children aged 3–6 years with asthma, abs. (%)

Аллергены (источники аллергенов) и виды сенсibilизации	Всего детей, n=128	Возраст детей, годы		Критерий χ^2	p
		3–4, n=60	5–6, n=68		
Ингаляционные	73 (57)	32 (53,3)	41 (60,3)	0,070	0,427
Пищевые	1 (0,8)	1 (1,6)	0	—	—
Ингаляционные и пищевые	16 (12,5)	5 (8,3)	11 (16,1)	0,118	0,180
Моносенсibilизация	38 (29,6)	21 (35)	17 (25)	0,109	0,210
Полисенсibilизация*	52 (40,6)	16 (26,7)	36 (52,9)	0,258	0,002
Клещ <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	55 (42,9)	20 (33,3)	35 (52,9)	0,180	0,030
Кошка	33 (25,7)	10 (16,6)	23 (33,8)	0,192	0,026
Собака	14 (10,9)	6 (10)	8 (11,7)	0,028	0,740
Береза	44 (34,3)	17 (28,3)	27 (39,7)	0,119	0,176
Смесь луговых трав	10 (7,8)	3 (5)	7 (10,3)	0,119	0,265
Полынь	17 (13,2)	3 (5)	14 (20,5)	0,223	0,009
Коровье молоко	12 (9,3)	4 (6,7)	8 (11,7)	0,087	0,323
Яйцо	13 (10,1)	5 (8,3)	8 (11,7)	0,050	0,100

* — сенсibilизация к ≥ 2 аллергенам.

аллергической бронхиальной астмы преобладала над неаллергической — 4 и 1,7% соответственно. С увеличением возраста детей повышается удельный вес аллергической бронхиальной астмы. Большинство детей сенсibilизированы к 2 аллергенам и более, чаще всего отмечалась сенсibilизация к ингаляционным аллергенам — клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, пыльце березы и эпителию кошки.

Конечные выводы нашего исследования сопоставимы с ранее опубликованными данными. Согласно нашим результатам, аллергический фенотип имеют 70,3% детей с бронхиальной астмой в возрасте 3–6 лет. По данным исследования, проведенного в Дании, аллергический фенотип имеют 67,7% детей с бронхиальной астмой в возрасте от 0 до 15 лет [13]. Согласно результатам, полученных в Индии, аллергический фенотип выявлен у 56,6% детей с бронхиальной астмой в возрасте 5–18 лет [14], а по данным тайваньских ученых, аллергическая бронхиальная астма диагностирована у 57,1% детей в возрасте 3–6 лет [15].

Мы установили, что чаще всего (в 42,9% случаев) дети с бронхиальной астмы сенсibilизированы к клещам домашней пыли (клещ *Dermatophagoides pteronyssinus*), что соответствует сведениям литературы. Так, по данным американских исследователей, 57,7% детей 4–16 лет, госпитализированных в связи с обострением бронхиальной астмы, сенсibilизированы к этому клещу [6]; по результатам исследований, проведенных в Китае и на Тайване, сенсibilизация к *Dermatophagoides pteronyssinus* установлена у 50,6% больных детей [16] и у 35,8% больных детей 3–6 лет [15].

Вторым по значимости ингаляционным аллергеном при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста, согласно нашим данным, является эпителий кошки, сенсibilизация к которому выявлена у 25,7% детей. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований, согласно которым к аллергенам кошки сенсibilизированы 19% (Китай) и 12% (Шри-Ланка) детей с бронхиальной астмой [16, 17].

Ограничения исследования. В нашем исследовании не принимали участие дети, проживающие в сельской местности, в то время как, по данным литературы, распространенность аллергических заболеваний среди сельского и городского населения различна [18, 19]. Таким образом, остается неизвестной распространенность бронхиальной астмы среди детей дошкольного возраста Алтайского края, проживающих в сельской местности. При проведении скрининга было выдано 5306 анкет, но только 3205 (60%) из них были включены в анализ, что также могло повлиять на полученные результаты. В исследовании не принимали участие дети, не посещающие детские учреждения; согласно сведениям регионального Министерства образования и науки, в 2015–2016 гг. такие дети составляли 6%. На результаты работы, вероятно, повлиял и отказ 30,2% родителей от участия их детей в клиническом этапе исследования.

Заключение

В результате анализа данных выявлена высокая распространенность бронхиальной астмы среди детей 3–6 лет, проживающих в городских условиях Алтайского края — 5,7%. Распространенность аллергической

бронхиальной астмы преобладает над неаллергической — 4 и 1,7% соответственно. Большинство детей сенсибилизированы к 2 аллергенам и более, наиболее

часто отмечается сенсибилизация к ингаляционным аллергенам — клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, пыльце березы и эпителию кошки.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2016. Available from: www.ginasthma.com (the link is active on 3.11.2018).
2. Anandan C., Nurmatov U., van Schayck O.C., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65: 152–167. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x
3. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.-H., Eigenmann P.A., Frischer T., Götz M. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2007; 63(1): 5–34. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x
4. Froidure A., Mouthuy J., Durham S.R., Chanez P., Sibille Y., Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 304–319. DOI: 10.1183/13993003.01824-2014
5. Lawson J.A., Chu L.M., Rennie D.C., Hagel L., Karunanayake C.P., Pahwa P. et al. Prevalence, risk factors, and clinical outcomes of atopic and nonatopic asthma among rural children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(3): 304–310. DOI: 10.1016/j.anai.2016.11.024
6. Beck A.F., Huang B., Kercsmar C.M., Guilbert T.W., Mc Linden D.J., Lierl M.B. et al. Allergen sensitization profiles in a population-based cohort of children hospitalized for asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(3): 376–384. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-376OC
7. Гаврилов С.М. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей. (Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии «ISAAC» в России). Пособие для врачей. М., 1998; 30 [Gavrilov S.M. Standardized epidemiological studies of allergic diseases in children. (Adaptation of the program “International Study of Asthma and Allergy” ISAAC “in Russia). Manual for doctors. Moscow, 1998; 30. (in Russ)]
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (updated 2018) 2018. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>. (the link is active on 3.11.2018).
9. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C., Bresciani M., Burbach G., Darsow U. et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(1): 3. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3
10. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(86): 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной М.: Фармарус Принт Медиа, 2014; 124. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atopic dermatitis. R. Haitov, N. Ilina (eds). Moscow: Pharmarus Print Media, 2014; 124. (in Russ)]
12. Федорова О.С. Распространенность пищевой аллергии в мировом очаге описторхоза. Бюллетень сибирской медицины. 2010; 5: 102–108. [Fedорова O.S. Food allergy prevalence in children of opisthorchiasis world region. *Bulleten' sibirskoi meditsiny* (Bulletin of Siberian Medicine). 2010; 5: 102–108. (in Russ)]
13. Hoffmann-Petersen B., Høst A., Larsen K.T., Bergstein K.R., Thomsen M.L., Braendholt V., Halken S. Prevalence of IgE sensitization in Danish children with suspected asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(8):727–733. DOI: 10.1111/pai.12133
14. Raj D., Lodha R., Pandey A., Mukherjee A., Agrawal A., Kabra S.K.; New Delhi Childhood Asthma Study Group. Aero-allergen sensitization in childhood asthmatics in northern India. *Indian Pediatr* 2013; 50(12): 1113–1118.
15. Su Y.T., Yang Y.N., Li Y.C., Tsai C.C., Chen L.M., Lin Y.C. et al. Age-dependent distribution of the atopic phenotype and allergen sensitization among asthmatic children in southern Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 206–211. DOI: 10.12932/AP0475
16. Li J., Huang Y., Lin X., Zhao D., Tan G., Wu J. et al. and for China Alliance of Research on Respiratory Allergic Disease (CARRAD). Influence of degree of specific allergic sensitivity on severity of rhinitis and asthma in Chinese allergic patients. *Respiratory Research* 2011; 12: 95. DOI: 10.1186/1465-9921-12-95
17. Senanayake M.P., de Silva R., Jayamanna M.D., Jayasinghe J.A., Ratnayaka D., Jayasuriya V. et al. Identification of aero-allergen sensitization in children seeking treatment for bronchial asthma at a tertiary care hospital for children in Sri Lanka. *Ceylon Med J* 2014; 59(3): 89–93. DOI: 10.4038/cmj.v59i3.7469
18. Lee S.Y., Kwon J.W., Seo J.H., Song Y.H., Kim B.J., Yu J. et al. Prevalence of atopy and allergic diseases in Korean children: associations with a farming environment and rural lifestyle. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158(2): 168–174. DOI: 10.1159/000330820
19. Hajavi J., Tolide-ie H.R., Rastgoie Chavoshlu S. et al. Do rural and urban children have different prevalence of allergic disorders in Gonabad? *Horizon Med Sci* 2012; 18(2): 21–26.

Поступила: 27.09.18

Received on: 2018.09.27

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.

Основные показатели, характеризующие качество медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в 2013–2017 гг. в Москве и Московской области

М.Ю. Рыков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. академика Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;
ФБГОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Main indicators characterizing medical care quality for children with cancer in 2013–2017 in Moscow and Moscow Region

М. Yu. Rykov

Blockhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University), Moscow, Russia

Москва — город федерального значения с высокой численностью детского населения и соответственно большим числом первичных пациентов, выявляемых ежегодно.

Цель исследования — анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве и Московской области.

Материалы и методы. Проанализированы оперативные отчеты Департамента здравоохранения г. Москвы и Министерства здравоохранения Московской области за 2013–2017 гг.

Результаты. В 2013–2017 гг. в Российской Федерации выявлено 18 090 первичных пациентов, из них в анализируемых субъектах — 1807 (10%): в Москве — 1315 (7,3%), Московской области — 492 (2,7%). За 5 анализируемых лет число первичных пациентов в Москве увеличилось на 18,1%, а в Московской области уменьшилось на 2,3%. Заболеваемость детского населения в возрасте 0–17 лет в Москве увеличилась на 5,3%, а в Московской области сократилась на 20%. Смертность в 2016–2017 гг. в Москве сократилась на 37,5%, в Московской области — на 50%. Пациентов, выявленных активно, в 2016–2017 гг. в Москве не было, в Московской области их процент сократился с 34,2 до 7,3.

Заключение. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения в Москве и области несколько ниже, чем в среднем по РФ. При этом существенно различаются уровни заболеваемости и смертности в Москве и Московской области. Это свидетельствует о явных дефектах диагностики и учета, что подтверждается расхождением данных оперативных отчетов и Федеральной службы государственной статистики. Продемонстрирована низкая онкологическая настороженность участковых педиатров.

Ключевые слова: дети, онкология, злокачественные новообразования, статистические показатели, заболеваемость, смертность, годичная летальность, активное выявление.

Для цитирования: Рыков М.Ю. Основные показатели, характеризующие качество медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в 2013–2017 гг. в Москве и Московской области. Рос вестн перинатол и педиатр 2019, 64:(1): 94–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-94-98

Moscow is a city of federal significance with a high population of children and, accordingly, a large number of primary patients detected annually.

The objective of the study is to analyze the main indicators characterizing the medical care for children with cancer in Moscow and the Moscow Region.

Materials and methods. There were analyzed the operational reports of the Moscow Department of Health and the Ministry of Health of the Moscow Region for 2013–2017.

The results. In 2013–2017 there were identified 18,090 primary patients in the Russian Federation, among them 1807 (10%) in the analyzed locations: 1315 (7.3%) in Moscow, 492 (2.7%) in Moscow Region. For 5 years the number of primary patients in Moscow increased by 18.1%, and in the Moscow region it decreased by 2.3%. The morbidity of the children aged 0–17 years in Moscow increased by 5.3%, while in the Moscow Region the morbidity decreased by 20%. The mortality rate in 2016–2017 in Moscow decreased by 37.5%, while in the Moscow region — by 50%. There were no actively identified patients in Moscow in 2016–2017, and in the Moscow region their percentage decreased from 34.2 to 7.3.

The conclusion. The incidence of malignant neoplasms of the child population in Moscow and the region is slightly lower than the average for the Russian Federation. At the same time, the levels of morbidity and mortality in Moscow and the Moscow region differ significantly. This indicates obvious defects in diagnostics and accounting, which is confirmed by the discrepancy between these operational reports and the Federal State Statistics Service. District pediatricians demonstrated low oncological alertness.

Key words: children, oncology, malignant neoplasms, statistical indicators, morbidity, mortality, annual mortality, active detection.

For citation: Rykov M. Yu. Main indicators characterizing medical care quality for children with cancer in 2013–2017 in Moscow and Moscow Region. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 94–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-94-98

© Рыков М.Ю., 2019

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — к.м.н., зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии лечебного факультета

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-8398-7001, SPIN-код: 7652-0122
e-mail: wordex2006@rambler.ru,
115478 Москва, Каширское ш., д. 24

Москва — столица Российской Федерации, город федерального значения с наибольшей численностью детского населения. Это позволяет предполагать и наибольшее число первичных пациентов с онкологическими заболеваниями, выявляемых ежегодно. Хотя численность детского населения в одноименной области несколько меньше, уровень заболеваемости, очевидно, должен приближаться к таковому в Москве.

Цель исследования — анализ основных показателей, характеризующих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве и Московской области.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно изучены данные (оперативные отчеты) Департамента здравоохранения г. Москвы и Минздрава Московской области за период с 01.2013 г. по 12.2017 г. В 2013–2015 гг. отчеты содержали следующую информацию: численность детского населения в возрасте 0–17 лет; число первичных пациентов; заболеваемость (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет); общее число детей с онкологическими заболеваниями, состоящих на учете; наличие в субъекте отделений детской онкологии; число детских онкологических коек; число детских онкологов. В 2016–2017 гг. отчеты также содержали сведения о проценте пациентов, выявленных активно, смертности, одногодичной летальности. На основании полученных данных автором рассчитаны показатели распространенности злокачественных новообразований (на 100 тыс. детского населения 0–17 лет); число детских онкологических коек и детских онкологов на 10 тыс. детского населения 0–17 лет; процент пациентов, госпитализированных в отделения детской онкологии и направленных на лечение в федеральные медицинские организации. Показатели заболеваемости, смертности, годичной летальности также рассчитаны автором для контроля достоверности информации, содержащейся в отчетах.

Размер выборки предварительно не определялся. Результаты представлены в виде частотных характеристик (абс. число, %). Объем выборки согласно представленным отчетам максимально полный. Однако точно установить данный факт невозможно. Обосновано предполагать, что сведения относительно отдельных пациентов не вошли в отчеты, что объясняет низкую заболеваемость в анализируемых регионах.

Результаты

В 2013–2017 гг. в анализируемых субъектах выявлены 1807 первичных пациентов: в Москве — 1315 (72,8%), в Московской области — 492 (27,2%) (табл. 1–4). За 5 лет число первичных пациентов увеличилось в Москве на 18,1%, а в Московской области сократилось на 2,3%. Пациентов, выявленных активно, в 2016–2017 гг. в Москве не было, в Московской области их процент сократился с 34,2 до 7,3.

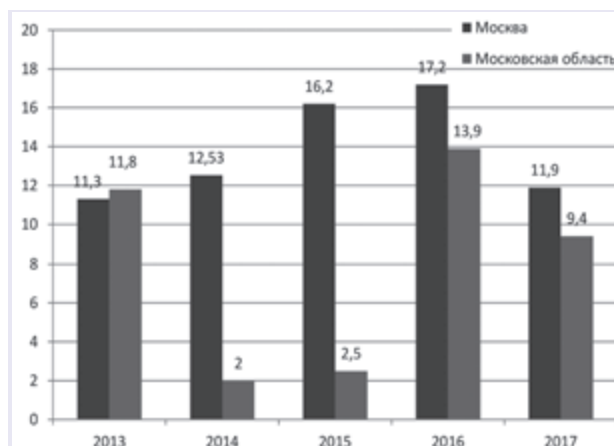


Рис. 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей в Москве и Московской области в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

Fig. 1. Morbidity of malignant tumors of children in Moscow and the Moscow region in 2013–2017 (per 100,000 children aged 0–17 years)

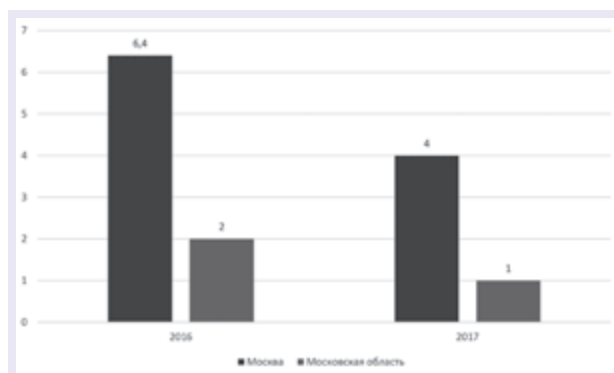


Рис. 2. Смертность детей от злокачественных новообразований в Москве и Московской области в 2016–2017 гг. (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

Fig. 2. Mortality of children from malignant tumors in Moscow and the Moscow Region in 2016–2017 (per 100,000 children aged 0–17 years)

Заболеваемость в Москве увеличилась на 5,3% — с 11,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет в 2013 г. до 11,9 в 2017 г., в Московской области — сократилась на 20%, с 11,8 в 2013 г. до 9,4 в 2017 г. (рис. 1). Смертность в 2016–2017 гг. в Москве сократилась на 37,5% — с 6,4 на 100 тыс. детского населения 0–17 лет до 4, в Московской области — на 50% — с 2 до 1. Годичная летальность в Москве увеличилась на 3,7% (с 8,3 в 2016 г. до 12% в 2017 г.), в Московской области — на 3,5% (с 5,4 до 8,9%).

В Москве число детских онкологических коек (рис. 3) увеличилось на 50% (с 0,6 до 0,9)*, в Московской области — не изменилось (0,4 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет). Число дет-

* В анализируемых субъектах учитывали детские онкологические койки в составе медицинских организаций второго и третьего А уровней (субъектового подчинения). Койки в составе медицинских организаций третьего Б уровней (федерального подчинения) не учитывались.

ских онкологов (рис. 4) в Москве сократилось с 0,13 до 0,11 (–15,3%), в Московской области – увеличилось с 0,009 на 0,06 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет до 0,06 (+66,7%).

Обсуждение

В 2013–2017 гг. число первичных пациентов, выявленных в анализируемых субъектах, составило 10% от общего числа детей со злокачественными новообразованиями (18 090), выявленных в Российской Федерации. Из них пациенты в Москве составили 7,3%, в Московской области – 2,7% [1–3].

Рост заболеваемости, отмеченный за последние 5 лет, соответствует мировым тенденциям и свидетельствует, вероятно, об улучшении диагностики, некотором совершенствовании методов учета пациентов. При этом обращает внимание существенное отличие уровней заболеваемости в близлежащих субъектах – Москве и Московской области.

Необходимо отметить, что заболеваемость по данным оперативных отчетов и данным Федеральной службы государственной статистики существенно различается. В этом можно убедиться, сравнив показатели, представленные на рис. 1 и 5. Это наглядно иллюстрирует существующие дефекты статистического учета. Для их устранения необходимо скорейшее внедрение единой общероссийской электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями, что обеспечит не только достоверный учет пациентов, но и позволит «точно» анализировать организацию медицинской помощи в каждом субъекте [4, 5].

Такая база данных с системой поддержки принятия врачебных решений прошла клиническую апробацию в некоторых субъектах Российской Федерации [6]. В настоящее время начинается ее внедрение в Центральном федеральном округе. Более того, база данных должна быть единой для детей и взрослых с целью исключения дублирования пациентов после достижения ими совершеннолетия, а также для возможности их прослеживания в течение всей жизни. Кроме того, база данных должна удовлетворять современным международным требованиям и позволять объективное сравнение с показателями регионов экономически развитых стран.

Низкий процент пациентов, выявленных во время плановых профилактических осмотров, обусловлен не только слабой онкологической настороженностью участковых педиатров, но и редкостью (орфанностью) злокачественных новообразований у детей, а также многообразием, атипичностью их проявлений и быстротой течения. Несомненно, дальнейшее улучшение результатов лечения должно быть связано с улучшением ранней диагностики опухолей и увеличением числа больных, выявленных активно. Эти задачи можно решить только путем совершенствования подготовки по детской онкологии врачей первичного звена [4].

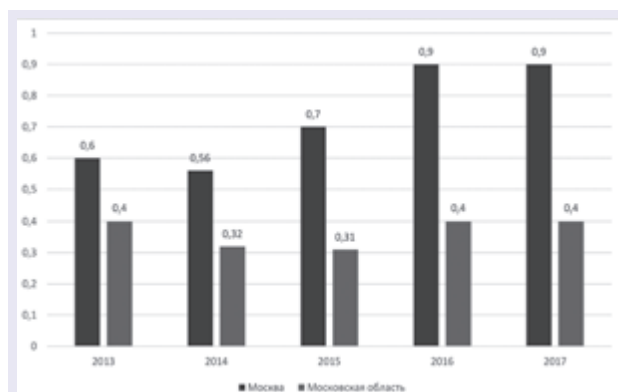


Рис. 3. Число детских онкологических коек в Москве и Московской области в 2013–2017 гг. (на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

Fig. 3. Number of children's oncological beds in Moscow and the Moscow region in 2013–2017 (per 10 thousand children aged 0–17 years)

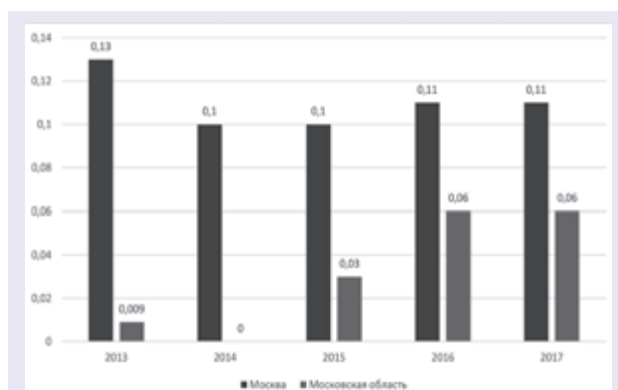


Рис. 4. Число детских онкологов в Москве и Московской области в 2013–2017 гг. (на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

Fig. 4. The number of pediatric oncologists in Moscow and the Moscow region in 2013–2017 (per 10,000 children aged 0–17 years)

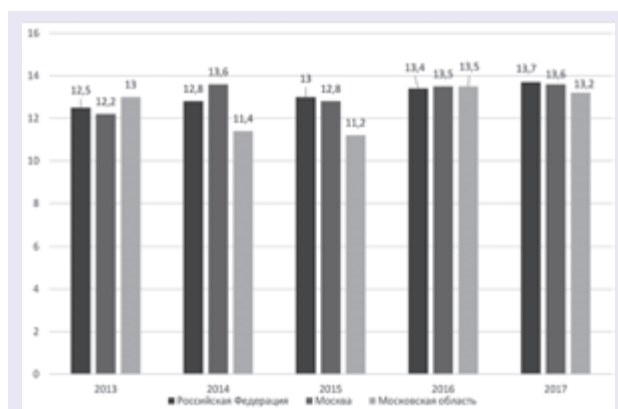


Рис. 5. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Российской Федерации, Москве и Московской области в 2013–2017 гг. (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет)

Fig. 5. Incidence of malignant tumors in the Russian Federation, Moscow and the Moscow Region in 2013–2017 (per 100,000 children aged 0–17 years)

Заключение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Москве и Московской области несколько ниже, чем в среднем по Российской Федерации. При этом уровни заболеваемости значительно различаются в Москве и Московской области. Обращает внимание, что данный показатель существенно колебался в 2013–2017 гг. Кроме того, различаются уровни смертности в Москве и Московской области.

Таблица 1. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве и Московской области в 2017 г.

Table 1. The main indicators characterizing medical care for children with cancer in Moscow and the Moscow region in 2017

Субъект Российской Федерации	Показатель						
	численность детского населения	распространенность злокачественных новообразований, на 100 тыс. детского населения 0–17 лет	отделения детской онкологии	число первичных пациентов/общее число детей, состоящих на учете	число умерших пациентов/из числа выявленных в 2017 г.	годовая летальность, %	число пациентов, выявленных активно, %
Москва	2 025 073	102,7	3	241/2074	81/29	12	0
Московская область	1 321 598	80,1	0	124/1058	14/11	8,9	9 (7,3)

Таблица 2. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве и Московской области в 2016 г.

Table 2. The main indicators characterizing medical care for children with cancer in Moscow and the Moscow region in 2016

Субъект Российской Федерации	Показатель			
	число первичных пациентов/из них выявлено активно, %	число умерших пациентов/из них из числа выявленных в 2016 г.	годовая летальность, %	численность детского населения (0–17 лет)
Москва	339/0 (0)	127/28	8,3	1 972 730
Московская область	184/63 (34,2)	26/10	5,4	1 321 598

Таблица 3. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве и Московской области в 2014–2015 гг.

Table 3. The main indicators characterizing medical care for children with cancer in Moscow and the Moscow region in 2014 – 2015

Субъект Российской Федерации	Показатель							
	численность детского населения		число первичных пациентов		общее число состоящих на учете детей		распространенность, на 100 тыс. детского населения 0–17 лет	
	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.
Москва	1 843 359	1 850 268	231	300	1582	1663	85,83	89,9
Московская область	1 216 991	1 267 640	25	32	2010	2054	165,3	162,37

Таблица 4. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Москве и Московской области в 2013 г.

Table 4. The main indicators characterizing medical care for children with cancer in Moscow and the Moscow region in 2013

Субъект Российской Федерации	Показатель	
	численность детского населения	число первичных пациентов
Москва	1 806 879	204
Московская область	1 075 130	127

злокачественных опухолей, их редкостью и отсутствием специфических симптомов. Отмеченный рост заболеваемости соответствует общемировым тенденциям и свидетельствует, вероятно, о некотором улучшении в динамике статистического учета.

Обоснованно утверждать, что медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями, а также сбор статистических данных нуждаются в совершенствовании.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011–2016 гг. Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. М., 2017; 210. [Epidemiology of malignant neoplasms in children: the main indicators in 2011–2016. M.Yu. Rykov, V.G. Polyakov (eds). Moscow, 2017; 210. (in Russ)]
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017; 236. [The state of oncological assistance to the population of Russia in 2017. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova (eds). Moscow, 2017; 236. (in Russ)]
3. Рыков М.Ю., Сусулева Н.А., Чумакова О.В., Байбарина Е.Н., Поляков В.Г. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(6): 686–691. [Rykov M.Yu., Susulyova N.A., Chumakova O.V., Baibarina E.N., Polyakov V.G. Cancer incidence of child population of the Russian Federation and its provision of medical care (doctors, bedspace, diagnostic and therapeutic technologies): analysis of statistical data for 2013. Voprosy Sovremennoi Pediatrii (Current pediatrics) 2015; 14(6): 686–691. DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1477 (in Russ)]
4. Рыков М.Ю., Севрюков Д.Д., Вилкова А.С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(5): 370–382. [Rykov M.Yu., Sevryukov D.D., Vilkova A.S. Malignant neoplasms in children: clinical manifestations and diagnosis. Voprosy Sovremennoi Pediatrii (Current pediatrics) 2017; 16(5): 370–382. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1801 (in Russ)]
5. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. Онкопедиатрия 2017; 4(3): 159–176. [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. Onkopediatriya (Oncopediatrics) 2017; 4(3): 159–176. DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747 (in Russ)]
6. Рыков М.Ю., Турабов И.А., Желудкова О.Г. Внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями в пилотных медицинских организациях: результаты проспективного когортного исследования. Онкопедиатрия 2018; 5(1): 5–12. [Rykov M.Yu., Turabov I.A., Zheludkova O.G. Set-up of the electronic database of pediatric cancer patients in pilot medical facilities: a prospective cohort study. Onkopediatriya (Oncopediatrics) 2018; 5(1): 5–12. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1861. (in Russ)]

Поступила: 30.07.18

Received on: 2018.07.30

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.

Синдром Лайелла у детей — клинические проявления, лечение

Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова

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

Lyell's syndrome in children — clinical features, treatment

G.A. Kharchenko, O.G. Kimirilova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Синдром Лайелла является одним из наиболее тяжелых заболеваний токсико-аллергического характера и у детей представляет реальную угрозу для жизни. В статье приведены данные литературы и собственные клинические наблюдения синдрома Лайелла у детей, этиологической причиной которого являлись медикаментозные препараты, часто используемые в педиатрической практике при вирусных инфекциях — 0,05% глазная бонафтоновая мазь, парацетамол. На основе анализа данных литературы и собственных наблюдений предлагается алгоритм лечебных мероприятий у детей с синдромом Лайелла, предусматривающий назначение глюкокортикоидов, иммуноглобулинов для внутривенного введения, гипосенсибилизирующих средств, коррекцию водно-электролитного баланса, местное лечение и др.

Ключевые слова: дети, синдром Лайелла, клинические проявления, лечение, глюкокортикоиды, иммуноглобулины для внутривенного введения.

Для цитирования: Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Синдром Лайелла у детей — клиника, лечение. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 99–102. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-99-102

Lyell's syndrome is one of the most serious diseases of a toxic-allergic nature and it presents a real threat to children life. The article presents literature data and clinical observations of Lyell's syndrome in children, the etiological cause of which was medication, often used in pediatric practice for viral infections — 0.05% eye bonafton ointment, paracetamol. Based on the analysis of literature data and our own observations, we propose the algorithm of therapeutic measures in children with Lyell's syndrome, which includes the administration of glucocorticoids, immunoglobulins for intravenous administration, hyposensitizing agents, correction of water and electrolyte balance, local treatment, etc.

Key words: children, Lyell's syndrome, clinical manifestations, treatment, glucocorticoids, immunoglobulins for intravenous administration.

For citation: Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Lyell's syndrome in children — clinical features, treatment. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(1): 99–102 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-99-102

Синдром Лайелла является тяжелым иммуноаллергическим заболеванием, представляющим собой острую кожно-висцеральную патологию, протекающую с отслойкой и некрозом эпидермиса, образованием дряблых пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках [1–3]. Основная причина развития синдрома Лайелла — генетически обусловленная предрасположенность организма к аллергическим реакциям на инфекционный процесс и назначаемые лекарственные препараты [4, 5].

По характеру течения выделяют 3 формы синдрома Лайелла. Молниеносная форма встречается у 10% больных, характеризуется поражением кожи (до 90% поверхности тела) и слизистых оболочек, развивающимся в течение нескольких часов, нарушениями сознания (до комы), острой почечной недостаточностью (анурия). Летальность при данной форме достигает 95% в течение 2–3 сут от начала заболевания.

© Харченко Г.А., Кимирилова О.Г., 2019

Адрес для корреспонденции: Харченко Геннадий Андреевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7764-0995

e-mail: Xarchenkoga@mail.ru

Кимирилова Ольга Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4066-2431

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Острая форма синдрома Лайелла регистрируется у 50–60% больных, характеризуется некрозом кожных покровов (до 70% поверхности тела), поражением слизистых оболочек. С 3–4-го дня заболевания присоединяются симптомы полиорганной недостаточности (церебральной, легочной, сердечной, почечной, печеночной и др.). При прогрессировании процесса возможно развитие сепсиса. Длительность заболевания при данной форме составляет до 3 нед, а летальность — до 60%.

Благоприятное течение синдрома Лайелла встречается у 30% больных. Клинические проявления максимально выражены к концу 1-й недели заболевания. Площадь поражения поверхности тела составляет не более 50%. Обратное развитие патологического процесса происходит в течение 3–6 нед.

Начало синдрома Лайелла чаще острое. На фоне лихорадки и катаральных явлений в ротоглотке через несколько часов после приема лекарств на коже лица, туловища, конечностей появляются эритематозные или пятнисто-папулезные элементы сыпи, образующие бляшки с быстрым переходом в дряблые пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым [1, 3]. Пузыри быстро разрываются, открывая большие, лишенные эпидермиса площади с обрывками эпидермиса по периферии, мокнущей

и болезненной поверхностью. Местами эпидермис снимается без видимой предшествующей буллезной реакции, под влиянием малейшего давления (положительный симптом Никольского). В этой стадии отслаивания эпидермиса клиническая картина напоминает диффузный ожог II степени. Кожа кажется обваренной [6, 7]. В местах поражения кожи вокруг рта, носа, глаз скапливается налет, затрудняющий открывание рта и глаз. Поражаются слизистые оболочки. Температура тела достигает 39–40 °С.

В общем анализе крови обычно наблюдается умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, увеличение СОЭ [7–9]. К 3-му дню заболевания определяются повышение уровня среднемолекулярных пептидов в плазме крови, гипопроотеинемия, водно-электролитные нарушения и др. По данным бактериологического исследования, содержимое не вскрытых пузырей стерильно [7]. В последние годы появилась возможность повысить эффективность лечения и уменьшить число неблагоприятных исходов синдрома Лайелла у больных с поражением поверхности тела 70% и более, что можно продемонстрировать клиническим наблюдением острой формы синдрома Лайелла.

Клиническое наблюдение 1. Ребенок А., 11 лет. Заболевание началось с повышения температуры тела до 38 °С, катаральных явлений в ротоглотке (тонзиллофарингит), конъюнктивита. Получал лечение в виде базисной терапии ОРВИ и местно 0,05% глазную бонафтоновую мазь. Спустя 6 ч после использования мази у больного появились пастозность лица, отечность век, усилились симптомы конъюнктивита.

При осмотре состояние тяжелое, в сознании, возбужден. Температура тела 39 °С, озноб, яркая гиперемия конъюнктивы, эритематозная сыпь на коже лица, туловища, конечностей, которая в течение 2–3 ч трансформировалась в буллы размером 5 см и более с серозным содержимым. Пузыри разрывались, образуя эрозированные, болезненные поверхности с обрывками эпидермиса по периферии. Симптом Никольского положительный. На слизистых оболочках полости рта, глаз имелись эрозии на фоне яркой гиперемии и отека тканей. Площадь поражения поверхности тела составила 75%. На 2-й день заболевания появились симптомы легочной, сердечной и почечной недостаточности. Температура тела повысилась до 40 °С, появились гнойные выделения из глаз. Конъюнктивит эрозирован с геморрагическими корочками по краю эрозий, затруднения при открывании глаз.

В гемограмме лейкоцитоз $16,7 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез (79%) с палочкоядерным сдвигом до 12%, СОЭ 32 мм/ч, гипопроотеинемия до 52 г/л, метаболический ацидоз. По результатам коагулограммы констатирована коагулопатия потребления. В моче отмечены умеренная протеинурия, лейкоцитурия. Концентрация прокальцитонина в 2 раза выше нормы. Рентгенографически выявлена очаговая бронхопневмония.

Бактериологически из мокроты и очагов на коже и слизистых оболочек выделен *Staphylococcus aureus*.

Лечение больного проводилось в реанимационном отделении при соблюдении соответствующего температурного режима (28 °С) и максимально стерильных условий. Медикаментозная терапия включала метилпреднизолон из расчета 8 мг/кг, дексаметазон 1 мг/кг массы тела в сутки внутривенно до стабилизации состояния (7-й день заболевания) с последующим переходом на таблетированную форму преднизолона из расчета 2 мг/кг массы тела в сутки. Дальнейшее снижение дозы осуществлялось с учетом клинической симптоматики. Общая продолжительность курса преднизолона составила 4 нед. Антибактериальная терапия проводилась цефепимом, ванкомицином, коррекция водно-электролитного баланса — 0,9% раствором натрия хлорида, 5% глюкозой, коррекция гипопроотеинемии — плазмой, гемостатическая и антипротеолитическая терапия — контрикалом, антигистаминная — супрастином. Местное лечение: обработка слизистых оболочек глаз стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, ротовой полости — маслом облепихи, дефектов кожи — 1% водным раствором перманганата калия. Для ускорения регенерации роговицы и конъюнктивы применялась глазная форма декспантенола (корнергель). Проведено 4 процедуры дискретного плазмафереза. Больной выписан из стационара с полным клиническим выздоровлением на 6-й неделе заболевания (рис. 1).

Примером благоприятного течения синдрома Лайелла является следующее наблюдение (рис. 2).

Клиническое наблюдение 2. Ребенок С., 3 лет. Начало заболевания с повышения температуры тела до 37,5 °С, насморка, кашля. Затем температура повысилась до 39 °С, назначен парацетамол. Через 2 ч после приема препарата у ребенка на лице, туловище, конечностях появилась обильная пятнисто-папулезная сыпь с быстрым образованием пузырей и эрозированных поверхностей сначала на лице, а затем и на туловище.

При осмотре состояние больного тяжелое. Температура тела 39,5 °С. Сознание сохранено. На фоне гиперемии кожи имеются пузыри с серозным содержимым и эрозии размером 3–4 см с обрывками эпидермиса по периферии. Положительный симптом Никольского. На слизистой оболочке полости рта — эрозии. Площадь поражения поверхности тела до 50%. В общем анализе крови определялся лейкоцитоз $12,9 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг до 7%, СОЭ 15 мм/ч. Гипопроотеинемия 59 г/л. В общем анализе мочи протеинурия до 0,2 г/л, ацетонурия.

Проведенная в реанимационном отделении терапия включала метилпреднизолон из расчета 6 мг/кг, дексаметазон 1 мг/кг массы тела в сутки, супрастин, цефтриаксон, коррекцию водно-электролитных нарушений. Местное лечение: обработка слизистых оболочек глаз стерильным изотоническим раствором



Рис. 1. Синдром Лайелла у ребенка А.

А – 2-й день заболевания: эрозии на лице, слизистых оболочках ротовой полости, глаз, буллезные элементы сыпи на коже туловища и конечностей; Б – внешний вид на 6-й неделе заболевания

Fig. 1. Syndrome of Layell in the child A.

А – 2nd day of the disease: erosions on a face, a mucous mouth, and eyes, bullous elements of rash on skin of a trunk and extremities; Б – appearance on the 6-th weeks of the disease

натрия хлорида с закапыванием софрадекса, слизистые оболочки рта обрабатывали облепиховым маслом, дефекты кожи – 1% раствором перманганата калия. Через 6 дней от начала заболевания ребенок переведен в отделение аллергологии. В день перевода состояние стабилизировалось, эрозии на коже и слизистых оболочках были в стадии регенерации. Полное выздоровление больного наступило на 23-й день от начала заболевания.

Анализ данных литературы [2, 7, 9] свидетельствует об отсутствии однозначного подхода к терапии синдрома Лайелла у детей в вопросах дозировки глюкокортикоидов и их эффективности, а также относительно местного лечения поражений кожи и слизистых оболочек и др. В настоящее время накоплен опыт успешного лечения пациентов иммуноглобулинами для внутривенного введения [10–14]. Эффективной и безопасной дозой этих препаратов при синдроме Лайелла у детей считается 0,5–1,0 г/кг/сут [15]. Рекомендуется вводить иммуноглобулин в течение 3 дней подряд. Клинический эффект внутривенных иммуноглобулинов при синдроме Лайелла достигается наличием в них естественных анти-Fas-антител, которые способны ингибировать связывание FasL-лиганда с комплементарным ему рецептором Fas (CD95) и блокировать Fas-опосредованный апоптоз кератиноцитов [15]. Положительная динамика болезни достигается в течение первых 2 сут с момента введения иммуноглобулина в виде прекращения высыпаний, отсутствия прогрессирования эксфолиации эпидермиса.

Данные литературы и собственные наблюдения позволяют выделить ряд основных принципов, которые определяют тактику ведения больных с синдромом Лайелла:

- проведение лечения в отделении реанимации, в максимально стерильных условиях, при температуре окружающей среды 28 °С, до улучшения состояния с последующим переводом больного в отделение аллергологии;



Рис. 2. Синдром Лайелла у ребенка С., 1-й день заболевания: отслойка эпидермиса на лице

Fig. 2. Lyell's syndrome in the child S., 1-st day of the disease: detachment of the epidermis on the face

Согласие родителей ребенка А. и С. на публикацию фотографий получено.

- обязательное назначение глюкокортикоидов от 5 до 10 мг/кг массы тела (по преднизолону) в зависимости от формы болезни (внутривенно) с последующим снижением дозы и переходом на таблетированный препарат;
- комбинированная терапия глюкокортикоидами и иммуноглобулином для внутривенного введения;
- назначение гипосенсибилизирующих препаратов (супрастин, тавегил и др.);
- коррекция водно-электролитного баланса (0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы), гипопроteinемии (плазма);
- проведение плазмафереза в начале заболевания;
- парентеральное питание с последующим переходом на обычное с расширением диеты и исключением аллергенных продуктов.
- профилактика бактериальных осложнений (антибиотики цефоринового ряда, ванкомицин), при наличии бактериальных осложнений назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенного возбудителя;

• местное лечение: обработка слизистых оболочек глаз стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, слизистых оболочек полости рта — хлоргексидином, мирамистином; назначение глазных капель с глюкокортикоидами, софрадекса и др.; в фазе регенерации — полоскания настоями ромашки, зверобоя, обработка облепиховым маслом; обработка кожных поражений стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, 1% раствором перманганата калия, хлоргексидином; использование раневых покрытий с нанокристаллическим серебром (актиокат, атрауман и др.).

Возможными последствиями перенесенного заболевания являются рубцовые изменения кожи, сраще-

ние слизистых оболочек, век, рост ресниц в сторону глазного яблока или второй ряд ресниц, нарушения зрения.

Заключение

Авторы работы ставили перед собой целью обратить внимание врачей на актуальность проблемы синдрома Лайелла у детей как одного из наиболее тяжелых заболеваний токсико-аллергического характера, представляющего реальную угрозу для жизни, а также представить существующие методы лечения данной патологии, позволяющие предотвратить развитие угрожающих жизни ребенка осложнений и улучшающие прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Harr T., French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39. DOI: 10.1186/1750-1172-5-39
2. Межирова Н.М., Баева С.И., Азарокова А.М. Особенности течения и лечения синдрома Лайелла. Медицина неотложных состояний 2011; 5: 36–38. [Mezhirova N.M., Baeva S.I., Azarokova A.M. Features course and treatment of toxic epidermal necrolysis. *Medsina neotlozhnyh sostoyanii* 2011; 5: 36–38. (in Russ)]
3. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла — современная трактовка проблемы. Русский медицинский журнал 2013; 22: 1073–1083. [Grigoriev D.V. Exudative erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and syndrome Layella — modern interpretation problems. *Russkiy meditsinskii zhurnal* 2013; 22: 1073–1083. (in Russ)]
4. Хаитова Р.М., Ильина И.Н. Аллергология и иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 532. [Haitova R.M., Il'ina I.N. Allergology and immunology. Moscow: GEO-TAR-Media, 2009; 532 (in Russ)]
5. Ильина И.И., Латышева Т.В. Лекарственная аллергия, клинические рекомендации. Российский аллергологический журнал 2013; 5: 27–40. [Ilyina N.I., Latysheva T.V. Drug allergy, clinical guidelines. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal* 2013; 5: 27–40. (in Russ)]
6. Tan S.K., Tay V.K. Profile and Pattern of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a General Hospital in Singapore: Treatment outcomes. *Acta Derm Venerol* 2012; 92: 62–66. DOI: 10.2340/00015555-1169
7. Зрячкин Н.И. Синдром Лайелла у ребенка 9 месяцев. Педиатрия 2011; 6: 152–153. [Zryachkin N.I. Lyell's syndrome in a child 9 months'. *Pediatrics* 2011; 6: 152–153 (in Russ)]
8. Альбанова В.И., Брунова О.Ю., Корсунский А.А. Токсический эпидермальный некролиз у ребенка. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013; 5: 25–30. [Albanova V.I., Brunova O.Yu., Korsunskii A.A. Toxic epidermal necrolysis in children. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei* 2013; 5: 25–30 (in Russ)]
9. Варшева И.И., Хашкина Л.А. Токсический эпидермальный некролиз: клинические особенности и терапия. Сибирский медицинский журнал 2014; 6: 130–132. [Varsheva I.I., Hashkina L.A. Toxic epidermal necrolysis: clinical features and treatment. *Sibirskiy meditsinskii zhurnal* (Serbian Medical Journal) 2014; 6: 130–132 (in Russ)]
10. Bachot N., Revuz J., Roujeau J.-C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33–36.
11. Prins C., Kerdel F.A., Padilla S., Hunziker T., Chimenti S., Viard I. et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26–32.
12. Stella M., Cassano P., Bollero D., Clemente A., Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatol* 2001; 203(1): 45–49.
13. Trent J.T., Kirsner R.S., Romanelli P., Kerdel F.A. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. *Arch Dermatol* 2003; 139: 39–43.
14. Кудин А.П., Очеретний М.Д., Загорский В.С., Былина М.А., Майта М.П., Савитский Д.В., Матуш Л.И. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина при синдроме Лайелла у детей. Мед журн Белорусского мед университета (Минск) 2013; 3(45): 145–147. [Kudin A.P., Ocheretnii M.D., Zagorskii V.S., Bylina M.A., Maita M.P., Savitskii D.V., Matush L.I. Experience with the use of intravenous immunoglobulin in the syndrome of Lyell's children. *Med zhurn Belorusskogo med universiteta* (Minsk) 2013; 3(45): 145–147. (in Belarus)]
15. Metry D.W., Jung P., Levy M.L. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of literature. *Pediatrics* 2003; 112(6): 1430–1436.

Поступила: 12.11.18

Received on: 2018.11.12

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.

Высокопроизводительное секвенирование ДНК для идентификации генетически детерминированных заболеваний в педиатрической практике

В.Ю. Воинова, Е.А. Николаева, Н.В. Щербакова, М.И. Яблонская

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

High-performance DNA sequencing to identify genetically determined diseases in pediatric practice

V.Yu. Voinova, E.A. Nikolaeva, N.V. Shcherbakova, M.I. Yuablonskaya

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Технология секвенирования нового поколения (NGS) за последние годы стала важным диагностическим инструментом в педиатрии. В генетической педиатрической клинике проанализированы результаты применения полноэкзомного секвенирования у 42 детей с задержкой психического, физического развития и/или аномалиями различных органов и систем. У 19 больных был установлен первичный генетический диагноз, и, таким образом, эффективность экзомного секвенирования составила 45%, что несколько выше эффективности NGS, приводимой в источниках литературы. В статье представлены клинические наблюдения случаев первичного, возможного, двойного диагноза, прогностического вторичного варианта, примеры ошибок в интерпретации данных секвенирования. Подчеркивается важность исследования выявленных мутаций в семьях не только у родителей, но и других родственников пациента. В частности, в случае идентификации X-сцепленных генетических вариантов обосновывается необходимость их анализа в трех поколениях семьи.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни, полноэкзомное секвенирование, секвенирование нового поколения, интерпретация данных секвенирования, первичный диагноз, возможный диагноз, двойной диагноз, прогностический вторичный вариант.

Для цитирования: Воинова В.Ю., Николаева Е.А., Щербакова Н.В., Яблонская М.И. Высокопроизводительное секвенирование ДНК для идентификации генетически детерминированных заболеваний в педиатрической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 103–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-103-109

In recent years the technology of new generation sequencing technology (NGS) has become an important diagnostic tool in pediatrics. In the genetic pediatric clinic there were analyzed the results of the use of full exome sequencing in 42 children with the retardation of mental and physical development and / or abnormalities of various organs and systems. There was established a primary genetic diagnosis in 19 patients, and thus, the effectiveness of exomic sequencing was 45%, which is slightly higher than the effectiveness of NGS given in the literature sources. The article presents clinical observations of the cases of primary, or double diagnosis, prognostic secondary variant, examples of errors in the interpretation of sequencing data. The authors emphasize the importance of studying family mutations not only among the parents, but also other relatives of the patient. In particular, in case of the identification of X-linked genetic variants, the authors justify the necessity of analysis in three family generations.

Key words: children, hereditary diseases, full-exicinal sequencing, new generation sequencing, interpretation of sequencing data, primary diagnosis, possible diagnosis, double diagnosis, prognostic secondary variant.

For citation: Voinova V.Yu., Nikolaeva E.A., Shcherbakova N.V., Yablonskaya M.I. High-performance DNA sequencing to identify genetically determined diseases in pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(1): 103–109 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-103-109

За последнее десятилетие стала особенно очевидна значимость наследственных заболеваний в общей патологии детского возраста. Изменилось отношение к наследственным болезням (около 6000 нозо-

логических форм) как к исключительно редким состояниям. Появилась четкая информация о высокой (более 34%) распространенности этих заболеваний среди пациентов педиатрических стационаров; показано, что наследственные болезни определяют более 50% случаев детской инвалидности и смертности [1]. Установление точного диагноза клиническими методами нередко затруднено в силу недостаточной специфичности проявлений, отсутствия лабораторных маркеров, необходимости дифференцирования со многими фенотипически сходными состояниями. Между тем генетическая верификация диагноза исключительно важна для выявления заболеваний, поддающихся лечению, определения точных рисков повторения болезни для членов семьи и информирования о прогнозе развития больного ребенка [2].

Технология секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) — относительно

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7233-4048

Щербакова Наталья Владимировна — зав. лабораторией молекулярной и биохимической диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6672-4242

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

недавно предложенный метод молекулярно-генетического анализа — находит все большее диагностическое применение в педиатрии. По данным ряда авторов, при обследовании детей с задержкой развития/умственной отсталостью и аутизмом достичь диагностически значимого результата этим методом удается в 3 раза чаще, чем при использовании хромосомного микроматричного анализа [3, 4].

Особенности метода NGS

NGS представляет собой современную технологию, позволяющую одновременно параллельно определять последовательность нуклеотидов многих фрагментов ДНК. Только 1% последовательностей ДНК человека кодирует белки и носит название «экзом». Экзом организован в примерно 22 тыс. генов и, как принято считать, содержит 85% известных или потенциальных генетических вариантов, вызывающих болезни. В то же время вся последовательность ДНК человека (кодирующие белки и некодирующие области) называется геномом. Поэтому секвенирование генома представляет собой секвенирование всего генетического кода человека, а секвенирование экзона относится только к частям генома, которые содержат белок-кодирующие гены. Оба метода считают полногеномными.

Для обоих подходов лабораторное исследование начинается с изоляции ДНК из клеток. После экстракции ДНК «разбивают» на короткие фрагменты (от 100 до 150 пар оснований), данные фрагменты подвергают процессу, называемому подготовкой библиотек. Для секвенирования экзона требуется дополнительная процедура обогащения, чтобы «захватить» только информацию, кодирующую белки и содержащуюся в экзонах. Технология секвенирования «читает» генетический код этих коротких последовательностей ДНК несколько раз параллельно. С использованием инструментов биоинформатики данные последовательности сопоставляются с определенными положениями в контрольной последовательности генома человека, идентифицируются сходства и различия между последовательностью пациента и референсной последовательностью [5, 6].

В ходе интерпретации данных секвенирования определяют, какие варианты в геноме пациента могут быть клинически значимыми. Это требует поиска возможной связи между фенотипом и потенциально релевантными вариантами в генах, которые идентифицируются у пациента. Для решения этой комплексной задачи в настоящее время интерпретацию лучше всего проводить многопрофильной командой, включающей биоинформатика (выделяет генетические варианты, которые согласно своим характеристикам могут вызывать заболевание, анализирует обнаруженные варианты с использованием соответствующего программного обеспечения), медицинского генетика, имеющего опыт диагностики редких

болезней, и клинициста, проводившего обследование пациента [7].

Результаты секвенирования прежде всего фильтруются в отношении редких вариантов (т.е. вариантов, наблюдаемых у менее 1% населения). Последовательность экзона обычно генерирует 150–250 таких вариантов, тогда как последовательность генома может генерировать до 10 тыс. [8]. Основываясь на клинических особенностях пациента и предполагаемом или определенном через тестирование родителей типе наследования, члены многопрофильной команды просматривают опубликованную литературу и различные базы данных о геномных вариациях (например, Human Gene Mutation Database, ClinVar, Лейденскую базу данных) для доказательства предполагаемой связи между выявленными генетическими вариантами и клиническими проявлениями у пациента [5].

Категории результатов, получаемых при анализе данных NGS

На основании современной системы классификации генетических вариантов Американской коллегии медицинской генетики (ACMG) [9], при секвенировании экзона/генома могут быть получены следующие категории результатов: первичный диагноз, возможный диагноз, неинформативный тест, двойной диагноз, прогностический вторичный вариант и фармакогеномный вариант.

О **первичном диагнозе** принято говорить в случае, если патогенный генетический вариант идентифицирован в гене, вызывающем наблюдаемое у ребенка заболевание. Частота выявления первичных диагнозов с использованием экзомного/геномного секвенирования приближается к 30–40% для детей с задержкой развития и врожденными аномалиями [4, 10]. В отделе клинической генетики Научно-исследовательского клинического института им. акад. Ю.Е. Вельтищева проанализированы результаты применения экзомного секвенирования у 42 детей с задержкой психического, физического развития и/или аномалиями различных органов и систем, среди которых в 19 случаях был установлен первичный генетический диагноз. Эффективность экзомного секвенирования в постановке первичных диагнозов, таким образом, составила 45%, что несколько выше приводимой в источниках литературы; по-видимому, это объясняется строгим предварительным отбором с использованием клинико-генеалогического, цитогенетического и молекулярно-цитогенетического методов.

В качестве примера первичного диагноза можно привести наблюдение за единственным в семье случаем задержки роста, нарушения обучения и поведения у 17-летнего мальчика. Генетиком по месту жительства был предположен синдром Рассела–Сильвера, а также назначено стандартное цитогенетическое исследование — кариотип 46XY. При поступлении пробанда

в генетическую клинику отмечены низкорослость (длина тела менее 3-го центиля), избыток массы тела, умеренное отставание в психическом развитии. Комплекс микроаномалий включал низкий рост волос на лбу, диспластичные ушные раковины с насечками на мочке справа, преаурикулярные ямки, длинную спинку носа с удлинённой *columella*, недоразвитие крыльев носа, короткий фильтрум, неправильный рост зубов, тонкие губы, выраженную клинодактилию мизинцев, брахидактилию (особенно III и IV пальцев стоп), широкие большие пальцы кистей и стоп. На основании клинических данных сделан вывод об отсутствии синдрома Рассела–Сильвера, предположено наличие синдрома Флотинг–Харбор с необходимостью дифференциального диагноза с синдромами Рубинштейна–Тейби и Халермана–Штрайфа. В результате экзомного секвенирования идентифицирована ранее описанная патогенная мутация (в гетерозиготном состоянии) гена *SRCAP* p.Arg2435Ter (c.7303C>T, NM_006662.2), связанного с синдромом Флотинг–Харбор, что подтвердило данный диагноз в качестве первичного.

Другим примером постановки первичного диагноза с помощью NGS может служить случай патологии скелета у девочки 3 лет (персистирующие открытые большой родничок и сагиттальный шов черепа, ранняя потеря молочных зубов, гипоплазия ключиц, гипертелоризм, высокий и широкий лоб, а также задержка роста). При секвенировании экзома была определена описанная ранее как причина аутосомно-доминантного заболевания — черепно-ключичной дисплазии — миссенс-мутация в 4-м экзоне гена *RUNX2*: p.Arg190Trp (c.568C>T, NM_001015051.3) в гетерозиготном состоянии. Симптомы черепно-ключичной дисплазии в целом соответствовали клиническим проявлениям у пациентки. При исследовании указанного генетического варианта у пробанда и его родителей методом секвенирования по Сенгеру определено, что он возник у ребенка *de novo*. Совокупность данных позволяет расценивать этот случай как первичный диагноз.

Возможный диагноз возникает в случае, если идентифицируются варианты неопределённого значения (variants of uncertain significance — VUS), которые ни подтверждают, ни опровергают генетическую этиологию наблюдаемого у пациента симптомокомплекса. VUS представляют собой значительную проблему в молекулярной генетике, а с появлением NGS эти варианты стали идентифицироваться с высокой частотой [6, 7]. Специалисты Американской коллегии медицинской генетики советуют использовать определенные характеристики для принятия решения о патогенности VUS. К ним относятся тип мутации, частота варианта в контрольных базах данных и базах данных по заболеваниям, его прогнозируемая патогенность, основанная на анализе *in silico* с помощью компьютерных программ, а также тип наследования [10]. Например, если вариант не унаследован

от родителя (возник *de novo*) и связан с доминантным заболеванием, то высоковероятна его патогенность. В качестве дополнительных исследовательских инструментов для определения связи VUS с заболеванием используют анализ экспрессии генов, определение активности ферментов, локализации белков и моделирование заболевания на животных [5, 11].

В частности, у 11-летнего мальчика с задержкой психического развития и неврологическими расстройствами с помощью полноэкзомного секвенирования определена ранее не описанная гомозиготная мутация во 2-м интроне гена *TBCE*, приводящая к нарушению канонического сайта сплайсинга (c.100+1G>A, NM_001079515.2). На основании сочетания у ребенка признаков периферических нервно-мышечных нарушений и живых сухожильных рефлексов (амиотрофия) с когнитивным дефицитом, а также принимая во внимание характер мутации с нарушением сайта сплайсинга и данные литературы о фенотипах, обусловленных мутациями в гене *TBCE*, можно сделать предположение о прогрессирующей энцефалопатии с амиотрофией (OMIM 617207). Однако поскольку идентифицированный конкретный генетический вариант ранее не описывался у больных с указанным заболеванием, интерпретировать этот случай как первичный диагноз некорректно и следует расценивать его как возможный диагноз. Следующим этапом на пути доказательства связи выявленного нуклеотидного варианта с заболеванием у мальчика должен стать анализ сегрегации этого генетического варианта в семье: исследование методом секвенирования по Сенгеру у пробанда, его сибсов и родителей.

Неинформативный результат исследования возникает в случае, если патогенные варианты не обнаруживаются, если выявляется вариант, который не имеет отношения к клиническим признакам у ребенка, или идентифицированный вариант не описан в связи с какими-либо заболеваниями человека [12]. Пациенты с неинформативными результатами имеют шансы получить генетический диагноз при повторном анализе секвенса позднее. Благодаря обмену данными о генотипах и фенотипах с помощью международных платформ, вероятность поиска соответствия фенотипа пациента генетическим вариантам, приводящая к корректной диагностике, значительно возрастает [13, 14]. В результате такого сотрудничества обнаружение многих генов редких заболеваний за последние 5 лет произошло быстрыми темпами. Таким образом, повторный анализ данных может дать новую диагностическую информацию спустя всего 1 год. Например, после переоценки результатов 40 «неясных» случаев генетический диагноз был идентифицирован у 10% больных благодаря новым научным сведениям, появившимся в течение одного предшествующего года [15]. Данные секвенирования у детей, которым установлен возможный (а не окончательный) диагноз, также могут быть подвергнуты повторному анализу.

О **двойном диагнозе** говорят, если идентифицируются мутации в более чем одном гене, вызывающем заболевание. При этом каждый вариант дает частичное объяснение клинической картины пациента. Ранее в литературе сообщалось о двойных диагнозах у 4–15% больных [4, 16].

Нами неоднократно наблюдались дети с двойным диагнозом, который был получен как при NGS, так и при сочетании NGS с другими генетическими технологиями (MLPA, молекулярное кариотипирование). Так, наблюдалась больная 10-летнего возраста, у которой были установлены два диагноза: синдром Корнелии де Ланге и синдром Ангельмана. У девочки с помощью молекулярного кариотипирования определен критический для синдрома Ангельмана участок потери гетерозиготности на хромосоме 15 (данные молекулярного кариотипирования агт 15q11.2(24,251,567–25,253,314)х2hmz); кроме того, при секвенировании экзона найдена мутация p.Met769Ile (с.2307G>T, NM_006306.3) в гене *SMC1A*, связанном с синдромом Корнелии де Ланге 2-го типа. У пробанда при этом сформировался «промежуточный» фенотип: лицевые микроаномалии (синофриз, густые брови и ресницы), типичные для синдрома Корнелии де Ланге, судороги и двигательные нарушения (атаксия, движения «механической куклы»), типичные для синдрома Ангельмана, а также характерные для обоих заболеваний микроцефалия и умственная отсталость.

Еще один из случаев наблюдавшегося нами двойного диагноза представлял собой смешанный фенотип, возникший в результате сочетания моторно-сенсорной полинейропатии Шарко–Мари–Тута типа A1 и нейрофиброматоза 1-го типа у мальчика 15 лет. У ребенка отмечались следующие признаки нейрофиброматоза: множественные пятна цвета «кофе с молоком» в области туловища размером около 2×2 см, единичные кожные нейрофибромы в области спины; при магнитно-резонансной томографии головного мозга в ножках мозга и в основании височных долей визуализировались симметрично расположенные очаги измененного магнитно-резонансного сигнала, характерные для нейрофиброматоза 1-го типа. Отмечались также симптомы моторно-сенсорной полинейропатии Шарко–Мари–Тута: гипотрофия мышц конечностей, тугоподвижность в лучезапястных суставах, деформации стоп, сгибательные контрактуры II–IV пальцев стоп, снижение силы мышц конечностей, нарушение походки, парестезии в конечностях, нарушение осанки; по данным электронейромиографии имелись признаки демиелинизирующего поражения волокон нервов medianus I., ulnaris I., tibialis I., peroneus I. В результате секвенирования в кодирующей области гена *NF1* выявлена ранее описанная у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа однонуклеотидная замена p.Gly629Arg (с.1885G>A, NM_001042492.2) в гетерозиготном состоянии, а при MLPA-исследовании была определена характерная для болезни Шарко–Мари–Тута типа 1A

дупликация последовательности ДНК хромосомы 17 (17p11.2–p.12), захватывающая ген *PMP22*.

К **прогностическим вторичным вариантам**, ранее известным как «случайные» находки, относятся патогенные или вероятно патогенные варианты, не связанные с заболеваниями, которые послужили основанием для направления на генетическое обследование [9]. Американская коллегия медицинских генетиков выпустила отдельный документ, содержащий рекомендации по работе с такими вариантами, а также опубликовала список из 59 генов, в которых рекомендован поиск подобных вариантов при проведении экзомного или геномного секвенирования (в случае согласия пациента или его законного представителя на получение информации) [17]. Целью сообщения вторичных вариантов для заболеваний с высокой пенетрантностью является управление рисками посредством вмешательств, направленных на предотвращение или существенное снижение заболеваемости и смертности. Прогностические вторичные варианты обычно разделяют на 4 группы: 1) статус носительства рецессивных заболеваний; 2) варианты, связанные с развитием заболевания в более позднем возрасте; 3) варианты, связанные с семейной предрасположенностью к развитию рака; 4) варианты, связанные с развитием заболевания в относительно раннем возрасте [18]. Согласно сведениям S.A. Fowler и соавт. [19] в 83% проанализированных информированных согласий содержалась возможность для пациента самостоятельно управлять объемом сообщенной информации относительно вторичных находок. В более ранних работах было показано, что 93,5% пациентов желают получить прогностические вторичные результаты экзомного секвенирования [18]. Среди взрослых пациентов 16% отказались от получения вторичных прогностических вариантов, что статистически значимо отличалось от 4% родителей/опекунов, которые выбирали эту опцию при тестировании своих детей [18]. Вопрос о сообщении прогностических вариантов родителям педиатрических пациентов с ограниченной продолжительностью жизни и малыми возможностями принятия решений в будущем широко обсуждается, и консенсус по этому вопросу пока не достигнут [20].

В качестве примера прогностического вторичного варианта можно привести случайную находку описанного в литературе генетического варианта p.Arg527Pro гена *LMNA* (с.1580G>C, NM_170707.3), связанного с аутосомно-доминантной формой мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса 2-го типа, обычно манифестирующей не ранее 2-го десятилетия жизни. Данная аминокислотная замена была найдена у 5-летней девочки, обследованной по поводу задержки психического и речевого развития в сочетании с аутизмом, деформацией грудной клетки и микроаномалиями. Причина нарушений интеллекта у ребенка была определена при молекулярном кариотипировании как синдром делеции 3q29. Признаков мышечной дистрофии

у ребенка не наблюдалось, однако у ее отца в возрасте 31 года появились неуверенность при ходьбе, слабость мышц конечностей, начали развиваться контрактуры и отмечено повышение уровня креатинфосфокиназы в крови. Заболевание отца привело к согласию родителей на сообщение им информации о вторичных находках при секвенировании, дополнительному обследованию отца и доклинической диагностике мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса 2-го типа у пробанда.

Фармакогеномными вариантами называют изменения в генах, участвующих в метаболизме лекарственных средств. Существует ряд препятствий, мешающих широкому клиническому использованию фармакогеномных вариантов. В частности, отсутствуют четкие рекомендации по тому, как перевести фармакогенетические данные в клинические действия. Это связано со сложностью номенклатурных систем, таких как номенклатура аллелей человека CYP (www.pharmvar.org), нечеткими стандартами информирования о таких вариантах или несогласием профессиональных сообществ; последнее обычно происходит из-за отсутствия рандомизированных клинических исследований, демонстрирующих преимущества фармакогенетического тестирования по сравнению со стандартным подходом в терапии. Другой сложностью является частое отсутствие эффективных альтернативных методов лечения пациентов с генетическими вариантами, ассоциированными с высоким риском развития осложнений предлагаемой лекарственной терапии [21].

Тем не менее генетических вариантов, связанных с низкой эффективностью препарата или риском возникновения нежелательных явлений, описано уже достаточно много и они все чаще используются в клинической практике. Список фармакогеномных вариантов можно найти в базе знаний PharmacoGenomics (PharmGKB) [22] и на сайте Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) [23]. Ввиду того что фармакогеномные варианты напрямую не вызывают заболевания, к ним применяется терминология, связанная с метаболизмом лекарств (быстрый, промежуточный или плохой), эффективностью препаратов (резистентный, чувствительный) или используется понятие «рисковый» аллель [9]. Главной целью сбора и анализа фармакогенетической информации в настоящее время является возможность оптимизации терапии — выбор препарата, который улучшил бы соотношение риска и пользы для конкретного пациента. В одной из описанных ранее когорт 95 из 98 детей имели по крайней мере один клинически значимый фармакогеномный вариант, следовательно, превентивный фармакогенетический скрининг может способствовать безопасности пациентов [24].

Ограничения метода NGS

Для высокопроизводительного секвенирования существуют определенные аналитические ограничения.

Метод не может быть использован в качестве единственного для обнаружения всех клинически значимых генетических изменений. Так, с помощью высокопроизводительного секвенирования не могут быть выявлены крупные инсерции и делеции, хромосомные перестройки, полиплоидия, оценен уровень метилирования, вариации числа повторов (в том числе триплетов). Существуют ограничения по обнаружению мутаций в областях генома, которые трудно подвергнуть секвенированию (GC-богатые участки), имеются сложности по детекции мутаций в генах, для которых существует псевдоген (близкий по последовательности паралог), и мутаций в состоянии мозаицизма. Кроме того, недостаточно сведений о том, как интерпретировать мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга). Таким образом, хотя технически проведение анализа всего генома стало в настоящее время доступным, имеются сложности в интерпретации полученных результатов.

Помощь в интерпретации оказывают базы данных (как общедоступные, частные, так и лабораторные базы данных), медицинская литература, дополнительная информация о пациенте, клинический опыт врача и коллегиальное обсуждение [25]. Вызывающие заболевание генетические варианты, о которых имеются сведения в литературе и в крупных базах данных, могут быть ошибочными. Сообщалось, что частота ошибок колеблется от 4 до 23% [26, 27]. Появление ошибок усугубляется тем, что функциональные исследования, которые характеризуют влияние нуклеотидного варианта на экспрессию генов или взаимодействие белков, обычно недоступны в клинических условиях [28].

Так, нами наблюдался 3-летний ребенок с глубокой задержкой психомоторного развития, аутистическими чертами, низким гармоничным физическим развитием; заболевание у ребенка связывали с вероятно патогенным X-сцепленным вариантом с.1286A>T (p.Lys429Met) гена *MECP2*, описанным ранее в одной публикации у мальчика с ранней прогрессирующей энцефалопатией [29]. Авторы публикации указали, что патогенность этого нуклеотидного варианта носит предположительный характер, поскольку он унаследован пробандом от матери, не имевшей неслучайной инактивации хромосомы X. Предположение авторов о патогенности с.1286A>T основывалось на его крайне низкой частоте (описанный авторами случай — единственный), замене полярной аминокислоты Lys на неполярную Met, локализации в высококонсервативном участке гена *MECP2* и том обстоятельстве, что отсутствие неслучайной инактивации хромосомы X в лимфоцитах периферической крови матери не исключает наличие таковой в клетках ее головного мозга. В нашем случае для уточнения патогенности данного нуклеотидного варианта был проведен анализ его сегрегации в семье, который показал его передачу пробанду от матери,

получившей, в свою очередь, этот вариант от своего здорового отца (деда пробанда). Таким образом, нами были показаны ошибочность связи заболевания пробанда с заменой p.Lys429Met (с.1286A>T, NM_001110792.1) гена *MECP2*, а также отсутствие патогенности данного генетического варианта. Этот пример демонстрирует важность исследования выявленных мутаций не только у родителей, но и у других родственников пациента. В частности, в случае наличия X-сцепленных генетических вариантов обоснована необходимость их анализа в трех поколениях семьи.

Заключение

Генетическое тестирование за последние несколько десятилетий прочно вошло в педиатрическую практику. Среди всех существующих в настоящее

время технологий такие, как секвенирование экзона и секвенирование генома обеспечивают наиболее всеобъемлющий подход к генетической диагностике, поскольку многие необходимые ребенку генетические тесты могут быть объединены в одном исследовании. По сравнению с 10–15% диагностической эффективностью традиционного генетического тестирования секвенирование экзона дает возможность установить первичный диагноз у 30–40% пациентов. Несмотря на многообещающие перспективы, применение NGS в педиатрии имеет сложности технического, этического характера, а также связанные с интерпретацией полученных данных. Тем не менее педиатрам необходимо быть готовыми к переходу к геномной диагностике и ее широкому использованию в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- McCandless S.E., Brunger J.W., Cassidy S.B. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 2004; 74(1): 121–127.
- Robin N.H. It does matter: The importance of making the diagnosis of a genetic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18(6): 595–597. DOI: 10.1097/01.mop.0000247536.78273.78
- Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S., Biesecker L.G., Brothman A.R., Carter N.P., Church D.M. et al. Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86(5): 749–764. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006
- Stavropoulos D.J., Merico D., Jobling R., Bowdin S., Monfared N., Thiruvahindrapuram B., Nalpathamkalam T. et al. Whole-genome sequencing expands diagnostic utility and improves clinical management in paediatric medicine. *NPJ Genom Med* 2016; 1: 15012. DOI: 10.1038/npjgenmed.2015.12
- Thiffault I., Lantos J. The challenge of analyzing the results of next-generation sequencing in children. *Pediatrics* 2016; 137(Suppl 1): S3–7. DOI: 10.1542/peds.2015-3731C
- Шагам Л.И., Воинова В.Ю. Возможности и ограничения высокопроизводительного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(2): 105–109. [Shagam L.I., Voinova V.Yu. High-performance sequencing in the diagnosis of monogenic diseases: Possibilities and limitations. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 105–109. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-105-109
- Bowdin S., Gilbert A., Bedoukian E., Carew C., Adam M.P., Belmont J., Bernhardt B. et al. Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genet Med* 2016; 18(11): 1075–1084. DOI: 10.1038/gim.2016.17
- UK10K Consortium, Walter K., Min J.L., Huang J., Crooks L., Memari Y., McCarthy S. et al. The UK10K project identifies rare variants in health and disease. *Nature* 2015; 526(7571): 82–90. DOI: 10.1038/nature14962
- Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W. et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
- Joshi C., Kolbe D.L., Mansilla M.A., Mason S.O., Smith R.J., Campbell C.A. Reducing the cost of the diagnostic odyssey in early onset epileptic encephalopathies. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6421039. DOI: 10.1155/2016/6421039.
- Warman Chardon J., Beaulieu C., Hartley T., Boycott K.M., Dymont D.A. Axons to exons: The molecular diagnosis of rare neurological diseases by next-generation sequencing. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15(9): 64. DOI: 10.1007/s11910-015-0584-7.
- Kernohan K.D., Dymont D.A., Pupavac M., Cramer Z., McBride A., Bernard G., Straub I. et al. Matchmaking facilitates the diagnosis of an autosomal-recessive mitochondrial disease caused by biallelic mutation of the tRNA isopentenyl-transferase (TRIT1) gene. *Hum Mutat* 2017; 38(5): 511–516. DOI: 10.1002/humu.23196.
- Matchmaker Exchange. <http://www.matchmakerexchange.org/>
- Undiagnosed Disease Network. <https://undiagnosed.hms.harvard.edu/>
- Wenger A.M., Guturu H., Bernstein J.A., Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: Implications for providers. *Genet Med* 2017; 19(2): 209–214. DOI: 10.1038/gim.2016.88.
- Balci T.B., Hartley T., Xi Y., Beaulieu C.L., Bernier F.P., Dupuis L., Horvath G.A. et al. Debunking Occam's razor: Diagnosing multiple genetic diseases in families by whole-exome sequencing. *Clin Genet* 2017; 92(3): 281–289. DOI: 10.1111/cge.12987
- Kalia S.S., Adelman K., Bale S.J., Chung W.K., Eng C., Evans J.P., Herman G.E. et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017; 19(2): 249–255. DOI: 10.1038/gim.2016.190
- Shahmirzadi L., Chao E.C., Palmaer E., Parra M.C., Tang S., Gonzalez K.D. Patient decisions for disclosure of secondary findings among the first 200 individuals undergoing clinical diagnostic exome sequencing. *Genet Med* 2014; 16(5): 395–399. DOI: 10.1038/gim.2013.153
- Fowler S.A., Saunders C.J., Hoffman M.A. Variation among Consent Forms for Clinical Whole Exome Sequencing. *J Genet Couns* 2018; 27(1): 104–114. DOI: 10.1007/s10897-017-0127-2
- Roche M.I., Berg J.S. Incidental Findings with Genomic Testing: Implications for Genetic Counseling Practice. *Curr*

- rent Genetic Medicine Reports 2015; 3(4): 166–176. DOI: 10.1007/s40142-015-0075-9
21. Schwarz U.I., Gulilat M., Kim R.B. The Role of Next-Generation Sequencing in Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; pii: a033027. DOI: 10.1101/cshperspect.a033027
22. PharmGKB. Available at <http://www.pharmgkb.org>.
23. <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>
24. Cohn I., Paton T.A., Marshall C.R., Basran R., Stavropoulos D.J., Ray P.N., Monfared N. et al. Genome sequencing as a platform for pharmacogenetic information: A cohort study in children. NPJ Genomic Medicine 2017; 2: 19. DOI: 10.1038/s41525-017-0021-8
25. Yohe S., Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. Arch Pathol Lab Med 2017; 141(11): 1544–1557. DOI: 10.5858/arpa.2016-0501-RA
26. Bell C.J., Dinwiddie D.L., Miller N.A., Hateley S.L., Ganusova E.E., Mudge J., Langley R.J. et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. Sci Transl Med 2011; 3(65): 65ra4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001756
27. Cassa C.A., Tong M.Y., Jordan D.M. Large numbers of genetic variants considered to be pathogenic are common in asymptomatic individuals. Hum Mutat 2013; 34(9): 1216–1220. DOI: 10.1002/humu.22375
28. Gray V.E., Kukurba K.R., Kumar S. Performance of computational tools in evaluating the functional impact of laboratory-induced amino acid mutations. Bioinformatics 2012; 28(16): 2093–2096. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts336
29. Kankirawatana P., Leonard H., Ellaway C., Scurlock J., Mansour A., Makris C.M., Dure L.S. et al. Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations. Neurology 2006; 67(1): 164–166. DOI: 10.1212/01.wnl.0000223318.28938.45

Поступила: 14.11.18

Received on: 2018.11.14

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2.

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2.

Conflict of interest:

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

Анализ экспрессии генов по технологии nCounter Nanostring в медицинских исследованиях: опыт использования у детей с нефротическим синдромом

С.Л. Морозов¹, А.С. Воронкова¹, В.В. Длин¹, Т.И. Туркина², В.С. Сухоруков^{2,3}

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»;

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

Analysis of gene expression by nCounter Nanostring technology in medical research: experience with children with nephrotic syndrome

S.L. Morozov¹, A.S. Voronkova¹, V.V. Dlin¹, T.I. Turkina², V.S. Sukhorukov^{2,3}

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Research Center of Neurology

В эпоху современной медицины сформировались фундаментальные научные установки в диагностике широкого круга заболеваний, которые основаны на традиционных инструментах: лабораторных и функциональных исследованиях, световой микроскопии, иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. Однако в последние десятилетия эти методы становятся недостаточными для верификации различных вариантов течения заболеваний, особенно с нетипичной клинической картиной. В статье рассматриваются возможности новой технологии nCounter от компании «Nanostring Technologies», подробно описаны возможности технологии в диагностике различных заболеваний, а также приведен собственный опыт использования в диагностике у детей с нефротическим синдромом.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, РНК, ДНК, экспрессия, нефрология, почка, транскриптомика.

Для цитирования: Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В., Туркина Т.И., Сухоруков В.С. Анализ экспрессии генов по технологии nCounter Nanostring в медицинских исследованиях: опыт использования у детей с нефротическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 110–115. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-110-115

In the era of modern medicine, there are formed the fundamental scientific principles in the diagnosis of a wide range of diseases that are based on traditional instruments: laboratory and functional studies, light microscopy, immunofluorescence, and electron microscopy. However, in recent decades these methods have become insufficient to verify various variants of the diseases, especially with an atypical clinical picture. The article discusses the capabilities of the nCounter technology from the company Nanostring Technologies, it describes in detail the capabilities of the technology in the diagnosis of various diseases, and also the authors present their own experience of using diagnostics in children with nephrotic syndrome.

Key words: children, nephrotic syndrome, RNA, DNA, expression, nephrology, kidney, transcriptomics.

For citation: Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V., Turkina T.I., Sukhorukov V.S. Analysis of gene expression by nCounter Nanostring technology in medical research: experience with children with nephrotic syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(1): 110–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-110-115

В эпоху современной медицины сформировались фундаментальные научные установки в диагностике широкого круга заболеваний, которые основаны на традиционных инструментах: лабораторных

и функциональных исследованиях, световой микроскопии, иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. Однако в последние десятилетия эти методы становятся недостаточными для верификации различных вариантов течения заболеваний, особенно с нетипичной клинической картиной.

В настоящее время стали активно развиваться методы молекулярной диагностики, которые не только дополняют традиционные исследования, но и дают понимание с точки зрения молекулярной патофизиологии. Ожидается, что технологии секвенирования в последующих поколениях будут играть ключевую роль в совершенствовании лабораторной диагностики и медицины в целом, а развитие транскриптомики позволяет внедрять новые технологии, с помощью которых появляются возможности изучать экспрессию гена как в свежих образцах тканей, так и из фиксированных формалином тканей в парафиновых блоках [1].

Технология nCounter от компании «Nanostring Technologies» основана на классическом методе

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103

Воронкова Анастасия Сергеевна — науч. сотр. лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зав. отделом наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748

Туркина Татьяна Ивановна — д.б.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией Научного центра неврологии, проф. кафедры гистологии, эмбриологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0552-6939

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

молекулярной биологии — фотофиксации флуоресцентных меток на специфических молекулах. В данном случае метки имеют особое строение, а именно: захватывающую таргетную молекулу и репортерную (т.е. непосредственно флуоресцирующую) части (рис. 1). Благодаря этой технологии при известной структуре продукта практически нет ограничений по дизайну исследовательской панели: она может включать как ДНК, так и РНК или белки.

Это открывает широчайшие горизонты для получения больших объемов данных при небольшом количестве входящего продукта. В условиях постоянно совершенствующихся методов ручной и машинной обработки данных показатели, получаемые с помощью nCounter, будут актуальны в течение длительного времени. Указанная технология направлена на получение абсолютного результата — определения количественного содержания целевого продукта в определенной ткани или клетке. Подобные данные могут быть многократно повторно использованы даже при значительном расширении выборки, поскольку обладают нормализационной гибкостью, что существенно при ассимиляции результатов исследования научным сообществом [2].

Наибольший интерес в сфере молекулярной медицины представляет изучение динамических продуктов, к которым в первую очередь относится РНК. Nanostring предоставляет возможность исследовать любые ее типы, включая некодирующие микроРНК. В настоящее время существуют методические опции исследования распределения РНК-продуктов в различных тканях, в том числе в архивных, фиксированных в формалине парафинизированных образцах, и даже в единичной клетке (single cell). При этом по точности получаемых данных эта технология сравнима с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени, а по производительности — с секвенированием нового поколения (NGS) [2]. Такой подход к сложной технической задаче позволяет решать многие диагностические проблемы, а широкое внедрение методов транскриптомики потребует тесного сотрудничества между клиницистами, молекулярными биологами, генетиками и морфологами.

Применение технологии Nanostring хорошо рекомендовало себя в различных высокотехнологичных областях медицины, где решаются трудные задачи, такие как трансплантация органов. На примере трансплантации почек показано, что гистопатологические диагнозы имеют ограниченную возможность и часто не обеспечивают точного представления о патологии почек. Такие ограничения привели к поиску новых высокопроизводительных молекулярных платформ для более точной и индивидуальной диагностики, открывающей область прецизионной медицины [3]. Создание панелей транскриптов, основанных на различных заболеваниях почек, определило молекулярный

фенотип, который можно использовать для анализа состояния аллотрансплантата человека, особенно в тех случаях, когда информация о доноре отсутствует [4–7]. В настоящее время ведется работа по созданию модели транскрипта, отражающей основные диагностические критерии опосредованного антигенного отторжения (ABMR), что необходимо для клинической практики [8]. Особенностью платформы Nanostring является возможность работать с фиксированными в формалине парафиновыми блоками, полученными во время биопсии, что не требует получения дополнительного биопсийного материала. Высокая степень мультиплексирования позволяет анализировать 800 целей, а чувствительность метода в значительной степени выше и эффективней, чем микрочипы и аналогичные по чувствительности ПЦР в реальном времени [9]. Так, высокое диагностическое значение показано на примере исследования, проведенного при сравнительном анализе панели, которая включает 34 гена ABMR, отражающие опосредованный Т-клеточный ответ во время трансплантации (TCMR, T-cell mediated rejection) по сравнению с данными микрочипов и ПЦР в реальном времени qRT-PCR [10]. Кроме того, в рамках исследования был проведен ретроспективный анализ транскрипта, полученного из парафиновых блоков (ФФП).

В результате была показана высокая межлабораторная воспроизводимость результатов, в том числе при оценке экспрессии в разном количестве выделенной РНК. При сравнении платформ были получены средние значения коэффициента корреляции (0,487) между архивными (Nanostring) и свежими (qRT-PCR) образцами, что, возможно, объясняется разными пробами от разных пациентов.

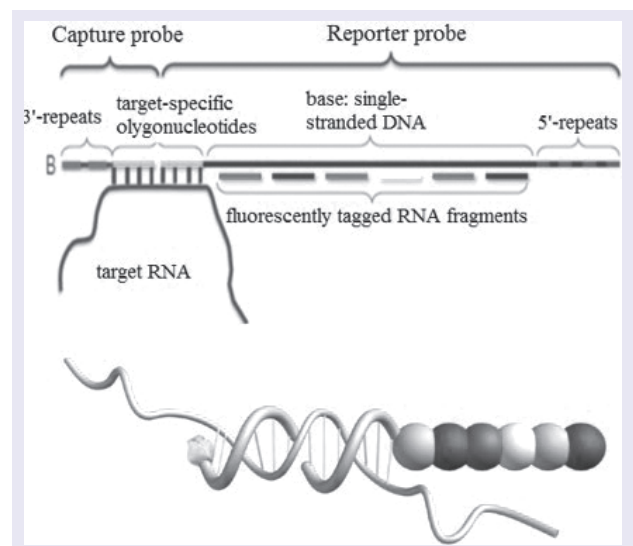


Рис. 1. Схема создания молекулярного «штрих-кода» для индивидуальной молекулы РНК [2]

Fig. 1. Molecular “bar code” creation scheme for an individual RNA molecule [2]

Эти данные косвенно подтверждают результаты, полученные на образцах и других тканях. Так, при сравнении технологии Nanostring с qRT-PCR с использованием зонда TaqMan на архивных и свежих образцах сквамозно-клеточной карциномы было показано, что технология Nanostring обладает существенно большими коэффициентами корреляции (при сравнении свежемороженых и образцов, выделенных из фиксированных в формалине парафинизированных блоков), как общими, так и при попарном сравнении образцов [11]. Исследование свежих и архивных образцов рака молочной железы показало несостоятельность технологии ПЦР для исследования ФФП-образцов [12]. Все это в совокупности с такими преимуществами, как отсутствие ферментативных реакций, цифровой метод подсчета РНК, существенно снижающий фоновые значения, использование меньшего количества материала и экономия времени исследователя, позволяет характеризовать технологию Nanostring как продуктивный и удобный метод измерения экспрессии генов в любых тканях и как о наиболее приемлемый метод при ретроспективном анализе архивных образцов.

В настоящее время технология Nanostring получила широкое применение практически во всех областях медицины. Так, в исследовании, проведенном С.Д. Расcoe и соавт. [13], изучался патогенез бронхиальной астмы на основе анализа экспрессии генов, отвечающих за сокращение гладких мышц дыхательных путей, структуру и регуляцию цитоскелета, функцию эпителиального барьера, врожденный и адаптивный иммунитет, фиброз и ремоделирование ткани легких. В исследовании принимали участие пациенты с тяжелой бронхиальной астмой, причем анализ транскрипта проводился из биопсийных образцов легочной ткани. В результате было продемонстрировано снижение экспрессии гена *RAC1* (*Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate 1*) и интегрин $\beta 6$ в дыхательных путях больных бронхиальной астмой, т.е. факторов, играющих важную роль в барьерной функции легких [13]. Кроме того, отмечалось достоверное повышение уровней экспрессии генов *COL1A1* и *COL3A1*, кодирующих альфа-цепь коллагена I и III типов соответственно. Высокий уровень коллагена I и III типов играет ключевую роль в ремоделировании дыхательных путей, в частности процессах фиброза, воспаления и клеточной пролиферации [14]. Кроме того, были получены данные о высокой экспрессии гена *CTCF* (транскрипционный репрессор CTCF, известный как CCCTC-связывающий фактор), который влияет на экспрессию генов через модификацию хроматина, приводящую к изоляции целевых участков. CTCF является архитектурным белком, служит посредником меж- и внутрихромосомных взаимодействий на удаленных геномных участках и регулирует трехмерную архитектуру генома [15]. Через влияние

на гены *ZBP2/GSDMB/ORMDL3* определяет фенотип астмы. Считается, что *CTCF* действует через аллельспецифичное ремоделирование хроматина: например, SNP в гене *ZBP2* способен посредством возникновения сайта связывания *CTCF* увеличивать свою собственную экспрессию, но снижать экспрессию *GSDMB* и *ORMDL3*. Кроме того, показано, что *CTCF* может играть важнейшую роль в патогенезе бронхиальной астмы посредством влияния на множество генов [13]. Изменения экспрессии в ряде генов при бронхиальной астме играют важную роль в регуляции воспаления и ремоделировании дыхательных путей, а изменения экспрессии регулятора транскрипции *CTCF*, который может быть также важным регулятором фенотипа бронхиальной астмы, позволяют расширить понимание ее патофизиологии и с новых позиций оценить терапевтические возможности [15].

Изучение экспрессии РНК не ограничивается только диагностическими панелями, но в последнее время используется в качестве маркеров чувствительности к терапии при различных заболеваниях. Ярким примером служит изучение экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1* при стероидрезистентном нефротическом синдроме. Изучение и прогнозирование лекарственной устойчивости у пациентов с нефротическим синдромом особенно важно с точки зрения формирования прогноза заболевания и определения дальнейшей тактики ведения пациента. В исследованиях, проведенных D.M. Youssef и соавт. [16], продемонстрировано изменение экспрессии гена *MDR1* при стероидрезистентном нефротическом синдроме. Известно, что в патофизиологии нефротического синдрома важную роль играет повышение активности интерлейкина-2 (IL-2) и его растворимого рецептора интерлейкина-2 человека (sIL-2R, CD25), который может вызывать увеличение экспрессии гена *MDR1* и его продукта, Р-гликопротеина. Так, Р-гликопротеин-170 является трансмембранным энергозависимым транспортером, который участвует в транспорте и активном выведении цитостатиков, ксенобиотиков и глюкокортикостероидов из клеток, что способствует при его экспрессии возникновению полирезистентности к лекарственным препаратам [16]. В результате проведенного исследования продемонстрирован высокий уровень IL-2, sIL-2R и экспрессии гена *MDR1* у пациентов с нефротическим синдромом, причем у пациентов со стероидрезистентным синдромом эти показатели коррелировали между собой и достоверно отличались от таковых у пациентов со стероидчувствительным нефротическим синдромом. Указанные данные подтверждают большое значение экспрессии гена *MDR1* в развитии стероидрезистентности, что может служить ранним маркером нечувствительности к глюкокортикостероидам [16].

С 2015 г. в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева стала использоваться технология nCounter от компании «Nanostring Technologies» (США) при различных заболеваниях. В недавнем исследовании с помощью технологии Nanostring были получены данные об экспрессии 207 генов митохондриальных сетей у детей с различными типами нервно-мышечных заболеваний: митохондриальными энцефаломиопатиями, мышечными дистрофиями и врожденными структурными миопатиями. С помощью анализа транскрипционной активности митохондриальных структурных и регуляторных белков было получено подтверждение явления компенсаторной пролиферации митохондрий при немитохондриальных типах нервно-мышечных нарушений. При митохондриальных энцефаломиопатиях были установлены ранее не описанные в литературе закономерности гипоксического ответа, апоптотических процессов и внутриклеточного сигналинга в миоцитах пациентов. Особое значение данные находки представляют в свете предшествовавших исследованию результатов гистохимического анализа и секвенирования. Исследование РНК с помощью митохондриальной панели Nanostring позволило составить комплексную картину патологии на разных уровнях организации скелетной мускулатуры: ДНК, РНК и структуры белка [17].

В рамках пилотного проекта изучалось состояние иммунной системы у пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом по результатам анализа экспрессии 614 генов иммунной системы. Ниже приводим предварительные данные исследования.

Стероидрезистентный нефротический синдром является заболеванием с наиболее неблагоприятным исходом. При этом тяжесть течения болезни часто определяют иммунные нарушения. Изучение изменений экспрессии генов иммунной системы позволит дополнить знания о патогенезе развития стероидрезистентного синдрома.

Целью нашего исследования являлось определение характера наиболее выраженных нарушений экспрессии генов иммунной системы у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Обследованы 28 больных детей в возрасте $11 \pm 4,05$ года. Группу контроля составили 24 практически здоровых ребенка в возрасте $13 \pm 3,95$ года. Основная группа и группа контроля по возрасту и половому составу достоверно не различались. В обеих группах проводился анализ экспрессии 614 генов иммунной системы на цифровом анализаторе нуклеиновых кислот nCounter («Nanostring Technologies», США).

У детей основной группы (рис. 2) выявлен низкий уровень экспрессии генов *KIR Inhibiting Subgroup 1* – $18,4 \pm 15,8$ усл. ед.; *KIR Inhibiting Subgroup 2* – $6,3 \pm 5,5$ усл. ед., *KIR3 DL1* – $4,2 \pm 3,6$ усл. ед.,

что достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,01$, $p < 0,003$ и $p < 0,02$ соответственно). Семейство генов *KIR* – трансмембранные гликопротеиды, локализованные на плазматической мембране, участвующие в образовании НК-клеток и Т-лимфоцитов

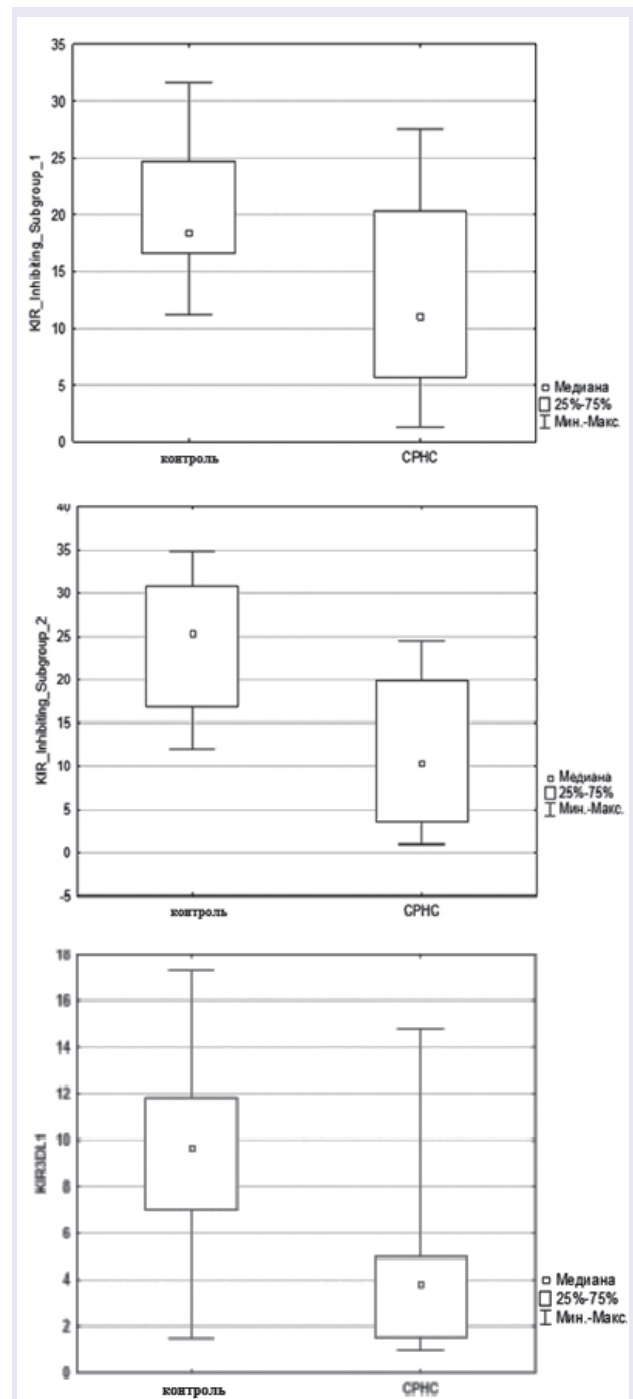


Рис. 2. Уровень экспрессии генов *KIR Inhibiting Subgroup 1*, *KIR Inhibiting Subgroup 2* и *KIR3 DL1* у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом по сравнению с группой контроля. Составлено авторами

Fig. 2. The level of gene expression of *KIR Inhibiting Subgroup 1*; *KIR Inhibiting Subgroup 2*; *KIR3 DL1* in children with steroid-resistant nephrotic syndrome compared with the control group. Composed by the authors

и взаимодействующие с молекулами лейкоцитарного антигена человека (HLA) I класса, который экспрессируется на ядерных клетках всех типов. KIR-рецепторы опознают пораженные вирусом или трансформированные клетки.

Кроме того, у больных детей отмечена высокая экспрессия гена *HLA-DPA* (HLA II класса) — 1058 ± 411 усл. ед., что значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Молекулы HLA II класса распознаются в основном Т-хелперными клетками CD4+. Эти лимфоциты увеличивают функцию антигенпрезентирующих клеток и способствуют дифференцировке и пролиферации В-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Таким образом, по предварительно полученным данным, уменьшение экспрессии генов трансмембранных гликопротеинов, которые взаимодействуют с молекулами лейкоцитарного антигена человека HLA I, и значительное увеличение экспрессии генов HLA II класса могут играть роль в основе развития патогенеза стероидрезистентного нефротического синдрома и определять тяжесть его течения.

Помимо представленных генов получены данные об изменении экспрессии более 40 генов как при стероидрезистентном, так и при стероидзависимом нефротическом синдроме. Например, отмечена высокая экспрессия гена *BLNK*, который играет роль в раз-

витии и регуляции В-клеток, а также в активации NF-κB. При этом высокая экспрессия гена *CD274K* определяет посредством своих рецепторов активацию Т-клеток и продуцирование цитокинов во время инфекции или воспаления нормальной ткани. Это взаимодействие важно для предотвращения аутоиммунных реакций, так как поддерживает гомеостаз иммунного ответа. Однако полученные данные нуждаются в тщательном анализе применительно к различным типам нефротического синдрома с учетом клинико-лабораторной и морфологической картины заболевания, что в настоящее время проводится и будет опубликовано.

Таким образом, оценивая возможности технологии nCounter от компании «Nanostring Technologies», можно отметить, что данная технология является веским дополнением к имеющимся методам молекулярной диагностики. Внедрение технологии в мировую практику и в нашей стране позволит заново взглянуть на многие молекулярные механизмы патогенеза множества заболеваний, а развитие транскриптомики даст возможность внедрять новые технологии для изучения экспрессии гена не только из свежих образцов, но и из фиксированных формалином тканей в парафиновых блоках, тем самым позволяя проводить ретроспективные исследования с использованием молекулярных методов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Benjamin A., Michael M. Molecular nephropathology: ready for prime time? *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309: F185–F188. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36
2. Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(3): 32–36. [Morozov S.L., Dlin V.V., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S. Molecular nephropathology: new possibilities for the diagnosis of kidney disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 32–36. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36
3. Mengel M., Campbell P.M., Gebel H., Randhawa P., Rodriguez E.R., Colvin R. et al. Precision diagnostics in transplantation: from bench to bedside. *Am J Transplant* 2013; 13: 562–568. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04344.x
4. Traitanon O., Poggio E., Fairchild R. Molecular monitoring of alloimmune-mediated injury in kidney transplant patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 625–630. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000064
5. Sis B., Jhangri G.S., Bunnag S., Allanach K., Kaplan B., Halloran P.F. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am J Transplant* 2009; 9: 2312–2323. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02761.x
6. Hidalgo L.G., Sis B., Sellares J., Campbell P.M., Mengel M., Einecke G. et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donorspecific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2010; 10: 1812–1822. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03201.x
7. Hidalgo L.G., Sellares J., Sis B., Mengel M., Chang J., Halloran P.F. Interpreting NK cell transcripts versus T cell transcripts in renal transplant biopsies. *Am J Transplant* 2012; 12: 1180–1191. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03970.x
8. Haas M., Sis B., Racusen L.C., Solez K., Glotz D., Colvin R.B. et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14: 272–283. DOI: 10.1111/ajt.12590
9. Geiss G.K., Bumgarner R.E., Birditt B., Dahl T., Dowidar N., Dunaway D.L. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 317–325. DOI: 10.1038/nbt1385
10. Adam B., Afzali B., Dominy K.M., Chapman E., Gill R., Hidalgo L.G. et al. Multiplexed color-coded probe-based gene expression assessment for clinical molecular diagnostics in formalin-fixed paraffin-embedded human renal allograft tissue. *Clin Transplant* 2016; 30: 295–305. DOI: 10.1111/ctr.12689
11. Reis P.P., Waldron L., Goswami R.S., Xu W., Xuan Y., Perez-Ordóñez B. et al. mRNA transcript quantification in archival samples using multiplexed, color-coded probes. *BMC biotechnology* 2011; 11: 46. DOI: 10.1186/1472-6750-11-46
12. Sánchez-Navarro I., Gámez-Pozo A., González-Barón M., Pinto-Marín A., Hardisson D., López R. et al. Comparison of gene expression profiling by reverse transcription quantitative PCR between fresh frozen and formalin-fixed, paraffin-embedded breast cancer tissues. *Biotechniques* 2010; 48(5): 389–397. DOI: 10.2144/000113388
13. Pascoe C.D., Obeidat M., Arsenaault B.A., Nie Y., Warner S., Stefanowicz D. et al. Gene expression analysis in asthma using a targeted multiplex array. *BMC Pulmonary Medicine* 2017; 17: 189. DOI: 10.1186/s12890-017-0545-9

14. Terakado M., Gon Y., Sekiyama A., Takeshita I., Koza Y., Matsumoto K. et al. The Rac1/JNK pathway is critical for EGFR-dependent barrier formation in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300: 56–63. DOI: 10.1152/ajplung.00159.2010
15. Ong C.-T., Corces V.G. CTCF: an architectural protein bridging genome topology and function. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 234–246. DOI: 10.1038/nrg3663
16. Youssef D.M., Elbehidy R.M., Abdelhalim H.S., Amr G.E. Soluble Interleukine-2 Receptor and MDR1 Gene Expression Levels as Inflammatory Biomarkers for Prediction of Steroid Response in Children With Nephrotic Syndrome. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5(3): 154–161.
17. Хундерякова Н.В., Захарченко М.В., Ячкула Т.В., Плясунова С.В., Сухоруков В.С., Баранич Т.И. и др. Неповреждающие высокочувствительные цито биохимические показатели состояния митохондрий у человека для клинических исследований. В книге: Теоретическая и экспериментальная биофизика. Материалы конференции, посвященной 65-летию ИТЭБ РАН. М., 2017; 43. [Hunderyakova N.V., Zakharchenko M.V., Yachkula T.V., Plyasunova S.V., Sukhorukov V.S., Baranich T.I. et al. Non-damaging, highly sensitive cyto-biochemical indicators of the state of mitochondria in humans for clinical studies. In: Theoretical and Experimental Biophysics. Proc. of the conference dedicated to the 65th anniversary of ITEB RAS. Moscow, 2017; 43. (in Russ)]

Поступила: 20.07.18

Received on: 2018.07.20

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.

Сердечно-сосудистые осложнения синдрома Марфана у детей Крымского региона

Г.Э. Сухарева

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского;
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

Cardiovascular complications of Marfan syndrome in children in the Crimea

G.E. Sukhareva

Vernadsky Crimean Federal University;
Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia

Синдром Марфана был описан более 125 лет назад, но по-прежнему остается весьма сложной и актуальной медицинской проблемой. Цель. Оценить характер и степень тяжести сердечно-сосудистых осложнений синдрома Марфана. В Республике Крым проанализирован катамнез 15 пациентов с синдромом Марфана: от 1 до 3 лет – 1 (6,7%) ребенок, 3–7 лет – 3 (20%), 8–12 лет – 3 (20%), 13–17 лет – 8 (53,3%). В 2 случаях выявлена семейная форма заболевания.

Методы. Диагностика синдрома Марфана основывалась на изучении генеалогических данных, анализе морфофенотипа и результатах клинического обследования. Степень тяжести сердечно-сосудистых осложнений оценивали по данным клинических и инструментальных исследований. Результаты. Поражение сердца проявлялось недостаточностью митрального клапана и расширением восходящей аорты. Приведены собственные клинические наблюдения за подростком с острым расхождением аорты, которое привело к смерти из-за отказа родителей от операции. Трех другим детям было успешно проведено оперативное вмешательство, в частности операции по Бенталлу и по Дэвиду. Остальные дети с аневризмой аорты находятся под наблюдением и не нуждаются в оперативной коррекции.

Заключение. Приведенные клинические примеры доказывают, что родители не всегда осознают тяжесть состояния ребенка. Важно подчеркнуть, что совместная работа родителей, кардиолога и самого пациента способствует сохранению жизни, улучшению ее качества и продолжительности.

Ключевые слова: дети, синдром Марфана, сердце, осложнения, недостаточность митрального клапана, расширение восходящей аорты.

Для цитирования: Сухарева Г.Э. Сердечно-сосудистые осложнения синдрома Марфана у детей Крымского региона. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 116–119. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-116-119

Marfan syndrome was described more than 125 years ago, but it still remains a very complex and urgent medical problem.

The objective. To evaluate the nature and severity of cardiovascular complications of Marfan syndrome. In the Republic of Crimea, there was analyzed the follow-up study of 15 patients with Marfan syndrome: 1–3 years old – 1 child (6.7%), 3–7 years old – 3 children (20%), 8–12 years old – 3 children (20%), 13–17 years old – 8 children (53.3%). In 2 cases there was the familial form of the disease.

The methods. The diagnosis of Marfan syndrome was based on the study of genealogical data, analysis of the morpho-phenotype and the results of the clinical examination. The severity of cardiovascular complications was assessed according to clinical and instrumental studies. The results. Heart failure was manifested by mitral valve insufficiency and expansion of the ascending aorta. The article contains own clinical observations of a teenager with acute aortic dissection, which led to the death due to the parents refusing the operation. Three other children successfully underwent surgery, in particular, surgery after Bentall and David. The remaining children with an aortic aneurysm are still followed-up and do not require surgery.

The conclusion. These clinical examples prove that parents are not always aware of the severity of the child's condition. It is important to emphasize that the cooperation of the parents, the cardiologist and the patient himself contributes to the preservation of life, improvement of its quality and duration.

Key words: children, Marfan syndrome, heart, complications, mitral valve insufficiency, expansion of the ascending aorta.

For citation: Sukhareva G.E. Cardiovascular complications of Marfan syndrome in children in the Crimea. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 116–119 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-116-119

Синдром Марфана – болезнь соединительной ткани, наследующаяся по аутосомно-доминантному типу. Заболевание обусловлено мутацией гена FBN1 (локализация гена – 15q15–q21.3), встречается с частотой 1–2 случая на 10 тыс. новорожденных. Клинический полиморфизм варьирует по степени выраженности симптомов: от легких форм, трудно отличимых от нормы, до тяжелого

инвалидизирующего течения. Семейные случаи составляют почти 75%. Несмотря на то что синдром Марфана описан более 125 лет назад, он по-прежнему представляет весьма сложную и актуальную медицинскую проблему [1–4].

Цель исследования: охарактеризовать возможные сердечно-сосудистые осложнения при синдроме Марфана и проследить катамнез заболевания на примере собственных наблюдений.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализирован катамнез 15 детей и подростков с синдромом Марфана, находящихся на диспансерном учете в Крымском республиканском медико-

© Сухарева Г.Э., 2019

Адрес для корреспонденции: Сухарева Галина Эриковна – д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, ORCID: 0000-0002-0737-4756 e-mail: suchareva@mail.ru

295051 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7



Рис. 1. Проявления синдрома Марфана у наблюдавшихся детей: арахнодактилия (А), килевидная (Б) и воронкообразная (В) деформация грудной клетки
Fig. 1. Features Manifestations of Marfan syndrome in observed children: arachnodactyly (A), keeled (B) and funnel (C) chest deformity

генетическом центре: от 1 до 3 лет — 1 (6,7%) ребенок, 3–7 лет — 3 (20%), 8–12 лет — 3 (20%), 13–17 лет — 8 (53,3%). В 2 случаях выявлена семейная форма заболевания: 2 сестры в одной семье и 3 детей (2 мальчика и девочка) в другой.

Диагностика синдрома Марфана базировалась на изучении генеалогических данных (составление и анализ родословных) и анализе морфофенотипа, который включал оценку физического, нервно-психического развития пациента, исследование органа зрения и состояния сердечно-сосудистой системы. В процессе работы использовали балльные Гентские критерии, пересмотренные в 2010 г. Диагноз устанавливали при наличии 1 из 5 основных/больших симптомов (вывих хрусталиков, аневризма аорты, арахнодактилия, деформация грудины, кифосколиоз) и 2 дополнительных/малых (миопия, пролапс митрального клапана, умеренная гиперподвижность суставов, высокий рост, плоскостопие, стрии, пневмоторакс) [5].

У всех 15 детей с синдромом Марфана были обнаружены эктопия хрусталика; характерные изменения морфологии тела и конечностей: изменения физиологической кривизны позвоночника (патологические кифоз и/или сколиоз), удлинение кистей и арахнодактилия (рис. 1, А), килевидная (рис. 1, Б) или реже воронкообразная (рис. 1, В) деформация грудной клетки. Однако особое внимание мы обратили на сердечно-сосудистую систему [6–8], состояние которой оценивали по данным клинических и инструментальных исследований — рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография с цветовым доплеровским картированием.

Результаты и обсуждение

В наших наблюдениях поражение сердца при синдроме Марфана проявлялось в виде недостаточности митрального клапана (рис. 2, А) и расширения восходящей аорты (рис. 2, Б) — признаках начинающейся

аневризмы аорты. В зависимости от тяжести нарушений мы принимали решение либо о продолжении наблюдения за больными, либо о направлении их на кардиохирургическое лечение.

Показаниями к проведению профилактической операции на аорте у больных с аневризмой восходящего отдела аорты служит расширение аорты более 5 см. Для пациентов с синдромом Марфана рекомендовано выполнение операции на аорте при расширении до 5 см. Известно, что риск разрыва аорты у больных с синдромом Марфана при диаметре

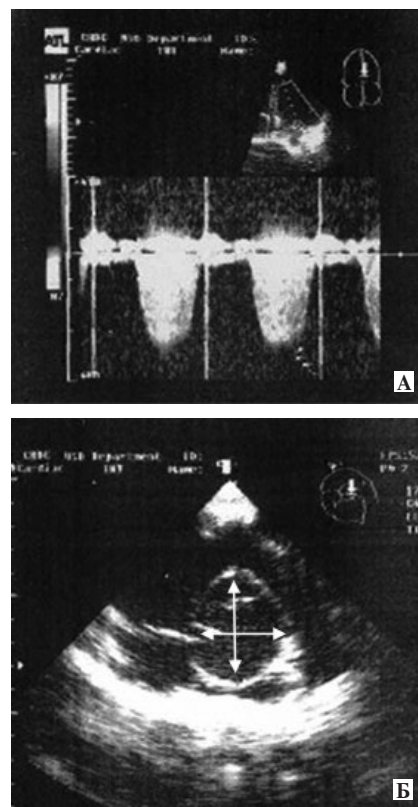


Рис. 2. Эхокардиограмма ребенка К., 8 лет: недостаточность митрального клапана (А), расширение восходящей аорты (Б).

Fig. 2. Echocardiography of child K., 8 y.: mitral insufficiency (A, dilatation of the ascending aorta (B).

расширения до 6 см в 4 раза выше, чем у пациентов с аневризмой в отсутствие синдрома Марфана. Следует помнить, что расслоение аорты является основной причиной смертности и инвалидности у пациентов, поэтому профилактическая операция имеет чрезвычайно большое значение [6, 8, 9]. Более того, больным, у которых темп расширения аорты превышает 3 мм в год, а также больным с семейной историей разрыва аорты настоятельно рекомендуется получить профилактическую кардиохирургическую коррекцию на более ранних этапах расширения аорты.

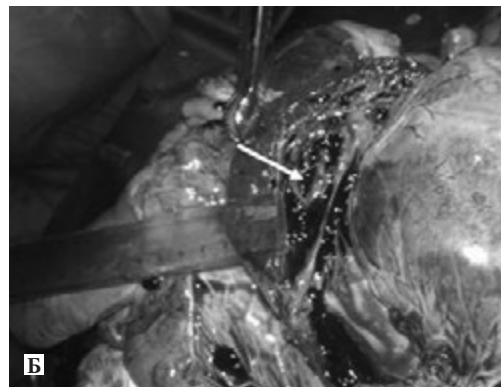
Особого внимания заслуживает случай ребенка Р. с синдромом Марфана (рис. 3, А), который в связи с отказом родителей от диспансерного наблюдения на протяжении 2 лет не проходил обследование у кардиолога. Во время следующего (после перерыва) осмотра было констатируемо ухудшение состояния больного: усилилась одышка, появились кардиалгии и тахикардия при нагрузке, нарастала сердечная недостаточность, в связи с чем ребенок был направлен на оперативное лечение в кардиохирургический центр. От проведения операции и дальнейшего наблюдения его родители, несмотря на многочисленные беседы, категорически отказались, что на 17-м году жизни привело к расслоению аневризмы аорты (рис. 3, Б) и смерти пациента.

В настоящее время четырем наблюдавшимся нами детям была выполнена кардиохирургическая операция, из них троим — по Бенталлу (протезирование аортального клапана и восходящей аорты) и в одном случае — по Дэвиду. Так, ребенку Ч., 10 лет, была выполнена операция Дэвида по поводу



Рис. 3. Ребенок Р. с синдромом Марфана в возрасте 14 лет: характерный фенотип (А); макропрепарат сердца и аорты (Б) ребенка Р., умершего в возрасте 17 лет от расслоения аорты (указано стрелкой)

Fig. 3. Child R. with Marfan syndrome at the age of 14 years: characteristic phenotype (A); autopsy findings in the heart and the aorta (B) of child R. who died at the age of 17 y. of aortic dissection (indicated by an arrow)



выраженной дилатации аорты, синусов Вальсальвы и умеренной аортальной недостаточности. В отдаленном послеоперационном периоде (через 5 лет) состояние пациента удовлетворительное. Все операции прошли успешно, только у одного пациента Ш. в послеоперационном периоде возникли осложнения. Этот подросток в возрасте 17 лет по поводу расслоения аорты был направлен в «НИИССХ им. Н.М. Амосова», где ему была выполнена операция Бенталла: протезирование восходящей аорты (рис. 4, А). В послеоперационном периоде возникли осложнения в виде гидроперикарда и гидроторакса (рис. 4, Б). В настоящее время пациенту 20 лет, его состояние удовлетворительное, протез аорты состоятелен. Больной находится под наблюдением кардиологов.

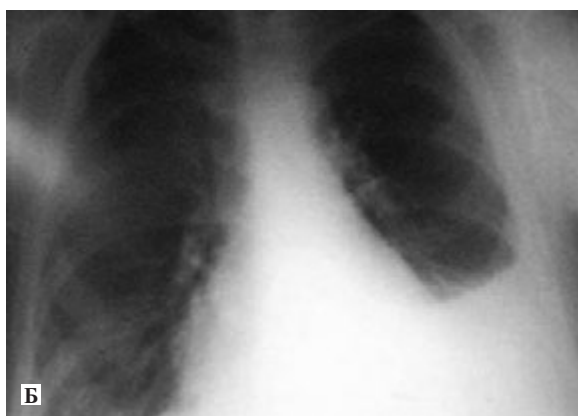
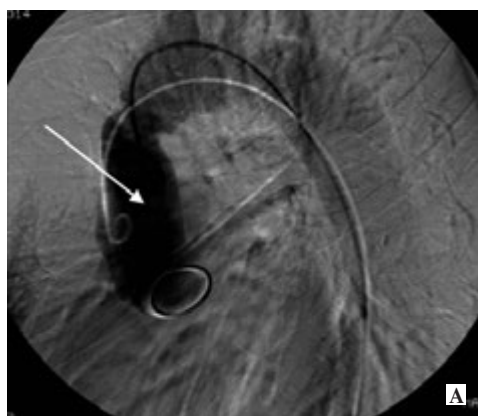


Рис. 4. Результаты обследования ребенка Ш., 17 лет: ангиография через 1 год после операции по Бенталлу — протез восходящей аорты указан стрелкой (А); рентгенограмма органов грудной клетки (Б) после протезирования восходящей аорты (гидроторакс и гидроперикард)

Fig. 4. Results of clinical examination of child Sh., 17 y.: angiography (A) one year after the Bentall procedure (ascending aorta prosthesis is indicated by an arrow); chest x-ray (B) after replacement of the ascending aorta with prosthesis (hydrothorax, hydropericardium)

Остальные дети из нашего локального реестра (4 из них — с верифицированной аневризмой аорты) на протяжении многих лет находятся под наблюдением детского кардиолога и кардиохирурга и в настоящее время не нуждаются в оперативной коррекции.

Таким образом, на основании результатов анализа крымского реестра детей с синдромом Марфана мы можем подтвердить, что сердечно-сосудистый континуум [8] при данном заболевании складывается из трех возможных сценариев развития событий, из которых наиболее типичным является прогрессирующее расширение и/или расслоение аорты [9–11]. Кроме того, возможно формирование прогрессирующей кардиомиопатии и митральной регургитации при пролапсе митрального клапана.

Заключение

Своевременная диагностика синдрома Марфана помогает родителям получить достоверную информацию о прогнозе жизни ребенка и позволяет принять адекватное решение об изменении его образа жизни, особенностях воспитания, занятий спортом, а также узнать генетический риск при повторном деторождении. Приведенные нами клинические примеры доказывают, что родители не всегда осознают тяжесть состояния ребенка. Важно подчеркнуть, что совместная работа родителей, детского кардиолога и самого пациента способствует сохранению жизни больного, улучшению ее качества и продолжительности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр). Российский кардиологический журнал 2013; 1(Прил. 1): 1–32. [Inherited connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (First revision). Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal (Russian Journal of Cardiology) 2013; 1(Suppl. 1): 1–32. (in Russ)]
2. Зербино Д.Д., Ольховая О.В., Жураев Р.К. Синдром Марфана: исторический ракурс и современный взгляд на проблему. Украинский медицинский часопис 2010; 6(80): 97–100. [Zerbino D.D., Ol'khovaia O.V., Zhuraev R.K. Marfan syndrome: historical perspective and modern view of the problem. Ukrainskiy meditsinskiy chasopis (Ukrainian Medical Journal) 2010; 6(80): 97–100. (in Ukr)]
3. Фищенко Я.В. Синдром Марфана (обзор литературы). Вестник ортопедии, травматологии и протезирования 2013; 1: 66–72. [Fishchenko Ya.V. Marfan Syndrome (literature review). Vestnik ortopedii, travmatologii i protezirovaniya (Bulletin of Orthopedics, Traumatology and Prosthetics) 2013; 1: 66–72. (in Russ)]
4. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей. Донецк: Издатель А.Ю. Заславский, 2009; 374. [Evtushenko S.K., Lisovskii E.V., Evtushenko O.S. Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics (clinical manifestations, diagnosis, treatment). Guidance for physicians. Donetsk: Publisher A.Iu. Zaslavskii, 2009; 374. (in Russ)]
5. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010; 47: 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
6. Сухарева Г.Э., Садовой С.В., Лебедь И.Г. Аневризма аорты — тяжелое проявление синдрома Марфана. XIX ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 18–20 мая 2015 г.). Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2015; 3(16): 135. [Sukhareva G.E., Sadovoy S.V., Lebed' I.G. Aortic aneurysm as a severe manifestation of Marfan syndrome. XIX Annual Session of A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery with the All-Russian Conference of Young Scientists (Moscow, May 18–20, 2015). Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN (The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases) 2015; 3(16): 135. (in Russ)]
7. Сухарева Г.Э. Врожденные пороки сердца у детей с генными синдромами. Здоровье ребенка 2008; 4 (13): 22–30. [Sukhareva G.E. Congenital heart defects in children with gene syndromes. Zdorov'e rebenka 2008; 4 (13): 22–30. (in Russ)]
8. Земцовский Э.В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011; 26(3): 13–18. [Zemtsovskiy E.V. Cardiovascular continuum in Marfan syndrome. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Siberian Medical Journal) (Tomsk) 2011; 26(3): 13–18. (in Russ)]
9. Fikar C. R., Fikar R. Aortic dissection case analysis. Clin Cardiol 2009; 32(6): E23–E26. DOI: 10.1002/clc.20383
10. Осеева О.В., МIRONENKO С.П., Чернявский А.М., Друк И.В. Клиническая характеристика пациентов с синдромом Марфана, перенесших кардиохирургические вмешательства. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011; 26(3–2): 81–84. [Oseeva O.V., Mironenko S.P., Chernyavskiy A.M., Druk I.V. Clinical characteristics of patients with Marfan's syndrome after cardiac surgery. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Siberian Medical Journal) (Tomsk) 2011; 26(3–2): 81–84. (in Russ)]
11. Shi-Min Yuan, Hua Jing. Marfan's syndrome: an overview. San Paulo Med J 2010; 128(6): 360–366. DOI: 10.1590/S1516-31802010000600009

Поступила: 20.06.18

Received on: 2018.06.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками

Д.С. Фуголь¹, К.А. Шошин¹, А.Н. Пампура²¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Food Protein-Induced Proctocolitis

D.S. Fugol¹, K.A. Shoshin¹, A.N. Pampura²¹Altay State Medical University, Barnaul, Russia;²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В статье отражены современные взгляды на проктоколит, индуцированный пищевыми белками: распространенность, патофизиологические механизмы поражения кишечника, клинические проявления, основные пищевые аллергены, способствующие развитию данного патологического состояния, подходы к диагностике и диетотерапии. Приведен клинический случай проктоколита, индуцированного пищевыми белками, у ребенка 1-го года жизни.

Ключевые слова: дети, проктоколит, индуцированный пищевыми белками, ректальные кровотечения, пищевая аллергия, аллергия к белкам молока, элиминационная диета.

Для цитирования: Фуголь Д.С., Шошин К.А., Пампура А.Н. Проктоколит, индуцированный пищевыми белками. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 120–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-120-124

The article reflects the modern views on food protein induced proctocolitis: prevalence, pathophysiological mechanisms of intestinal damage, clinical manifestations, main food allergens that contribute to the development of this pathological condition, approaches to diagnosis and diet therapy. The article describes a clinical case of food protein induced proctocolitis in a child of the 1st year of life.

Key words: children, food-induced proctocolitis, rectal bleeding, food allergy, milk protein allergy, elimination diet.

For citation: Fugol D.S., Shoshin K.A., Pampura A.N. Food Protein-Induced Proctocolitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 120–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-120-124

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (аллергический проктоколит, эозинофильный проктоколит), — преходящее и доброкачественное проявление не-IgE-индуцированного поражения желудочно-кишечного тракта. Распространенность его остается неизвестной, но предполагается, что среди всех ректальных кровотечений у младенцев на долю проктоколита, индуцированного пищевыми белками, приходится от 0,16 до 64% [1–3]. Несмотря на доброкачественность проявлений и относительно благоприятный прогноз, состояние вызывает беспокойство у родителей и обуславливает необходимость медицинского вмешательства (обследование с целью дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с гемоколитом, диагностическая и лечебная элиминационная диета).

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Фуголь Денис Сергеевич — к.м.н., доцент кафедры пропедетики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3502-1912

e-mail: dr.fugol@mail.ru

Шошин Константин Александрович — ординатор кафедры пропедетики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4206-629X

656038 Барнаул, пр. Ленина, 1/40

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-5039-8473

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В 1967 г. J. Gryboski [4] описал 21 пациента, у которого желудочно-кишечные симптомы нивелировались после исключения молока, в том числе из рациона матери при сохраненном естественном вскармливании. В 1982 г. A. Lake [5] и соавт. первыми предположили, что белки коровьего молока проходят в грудное молоко и затем выступают в качестве возможной причины поражения прямой кишки. Авторы описали 6 детей первых месяцев жизни, находившихся на исключительно грудном вскармливании. У всех детей отмечалось улучшение состояния после перехода на гидролизную или соевую смесь и возобновление симптомов после возврата к грудному вскармливанию. Кроме того, исключение белков коровьего молока из рациона матери привело к развитию толерантности к грудному молоку у 2 из 5 пациентов [5]. Именно тогда A. Lake предложил термин «колит, индуцированный пищевым белком» (dietary protein-induced colitis).

Патогенез проктоколита, индуцированного пищевыми белками, остается окончательно не выясненным [1, 2, 6]. Основным патофизиологическим механизмом является эозинофильное воспаление: в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки обнаруживают не менее 10 эозинофилов в поле зрения [2, 6, 7]. В то же время, по данным C. De Brosse и соавт. [8], эозинофилы (в среднем 16–20 клеток в поле зрения) определяются и у здоровых детей контрольной группы в желудочно-

кишечном тракте, особенно в толстой кишке. Более того, корейские исследователи сообщили, что только у 2 из 10 пациентов с наличием эозинофильной инфильтрации lamina propria (более 6 клеток) возникали симптомы колита после провокационного теста [9, 10]. A. Cseh и соавт. [7] обнаружили у детей с данным заболеванием меньшее количество Т-регуляторных клеток и сдвиг в сторону Т-хелперов II типа по сравнению с аналогичными показателями у здоровых. Причем указанные аномалии исчезали на фоне употребления аминокислотной смеси. Кроме того, у всех детей отмечают лимфодулярную гиперплазию, которую связывают с пищевой аллергией [2, 6, 7, 11, 12].

Главные пищевые аллергены

Белки коровьего молока являются наиболее распространенными аллергенами, способствующими развитию проктоколита, индуцированного пищевыми белками. За ним следуют соя и яйцо [1, 2, 13–16]. При обследовании группы пациентов ($n=77$) молоко было идентифицировано как триггер у 78%, молоко и яйцо – у 13%, а яйцо – только у 5% [16]. В другой группе из 95 грудных детей симптомы заболевания были устранены после элиминации молока в 65% случаев, яйца – в 19%, кукурузы – в 6% и сои – в 3%, причем у 5% младенцев определялась сочетанная сенсibilизация [17]. По данным A. Nowak-Węgrzyn и соавт. [1], почти 20% детей могут иметь несколько пищевых триггеров (как правило, молоко и соя).

Неоднозначен вопрос о роли кишечной микрофлоры в развитии проктоколита, индуцированного пищевыми белками. В составе микробиоты кишечника младенцев с этим заболеванием был выявлен более низкий, чем в контрольной группе, уровень *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis* и *Lactobacillus/Enterococcus* [18–20]. M. Baldassarre и соавт. [21] показали, что использование смеси на основе высокогидролизованного казеина, обогащенной *Lactobacillus rhamnosus GG*, приводит к более быстрому купированию симптомов проктоколита по сравнению с применением необогащенной лечебной формулы [21]. Вместе с тем оценить клинический вклад изменений микробиоты в развитие проктоколита, индуцированного пищевыми белками, в настоящее время не представляется возможным.

Возраст манифестации, клинические проявления

Заболевание обычно дебютирует в возрасте от нескольких дней до 6 мес (в среднем 1–4 нед) у детей, находящихся на естественном или искусственном вскармливании с использованием стандартной молочной или соевой смеси, и значительно чаще встречается у детей раннего возраста, чем у подростков [1–3, 6, 13, 14, 22]. Тем не менее отмечено, что проктоколит, индуцированный пищевыми белками, может проявляться и у детей старше года [15]. Авторами описаны 16 детей в возрасте 2–14 лет с персистирующими или рецидивирующими ректальными кровоте-

чениями, легкими формами левостороннего колита с эозинофильной инфильтрацией, фокальной гиперплазией лимфоидных фолликулов и положительным клиническим и гистологическим ответом на элиминацию из диеты коровьего молока. Причем у этих детей в раннем возрасте не было признаков проктоколита, индуцированного пищевыми белками. Как правило, продуктами-триггерами у детей старше 1 года служат яйца и пшеница [1–3, 6, 14, 22].

Основным клиническим симптомом является диарея с примесью крови в кале, иногда наличием слизи. При осмотре обращает внимание отсутствие воспаления и трещин в перианальной области как возможного источника кровотечения. У отдельных детей могут встречаться коликоподобные боли в животе, газообразование, болезненные дефекации. Объем каловых масс небольшой, в связи с чем дегидратация не развивается. Общее состояние и развитие детей не нарушаются [1–3, 6, 14, 22, 23].

Симптомы появляются через 12 ч после употребления причинно-значимого аллергена и нарастают по мере длительности его употребления. Купирование диареи и гематохезии наступает в течение 2–3 дней после начала соблюдения элиминационной диеты.

До настоящего времени общепризнанных стандартных клинических критериев постановки диагноза энтероколита, индуцированного пищевыми белками, нет. Тем не менее в клинической практике диагноз основывается на клинических данных – разрешение симптомов на фоне элиминационной диеты и их возврат после повторного введения продукта-триггера [1–3, 23]. Эозинофилия в периферической крови встречается у 44% пациентов. Кроме того, иногда наблюдаются незначительная гипохромная анемия, резистентная к препаратам железа, и незначительный тромбоцитоз [1, 14, 23, 24]. Возможно развитие незначительной гипоальбуминемии [1, 2, 14, 23].

Уровень специфических IgE не повышается [1–3, 6]. Для обследования пациентов проведение прики- и patch-тестов с пищевыми аллергенами не рекомендуется из-за противоречивых данных об их диагностической точности, отсутствия стандартизованных реактивов и валидации при помощи биопсии [1, 2].

Эндоскопия и гистологическая диагностика необходимы для дифференциальной диагностики с другими состояниями, вызывающими ректальные кровотечения. Гистологическая картина характеризуется явлениями колита с инфильтрацией эозинофилами собственной пластинки и мышечного слоя слизистой оболочки толстой кишки (более 6 эозинофилов в поле зрения) с формированием эозинофильных крипт-абсцессов и эрозий [1–3, 6, 14, 22].

Пероральная провокационная проба является «золотым стандартом» диагностики проктоколита, индуцированного пищевыми белками. Повторное введение подозреваемого продукта после 4–8 нед

элиминации возможно в домашних условиях и документируется при помощи дневника симптомов, в котором отмечается появление видимой крови в кале. В ее отсутствие рекомендуется проведение анализа кала на скрытую кровь [1–3, 6, 14, 22].

Лечение

Основное лечение при проктоколите, индуцированном пищевыми белками, направлено на исключение продукта, вызвавшего патологическую реакцию и клинические симптомы [1–3, 14, 22, 25–28]. Следует сохранять грудное вскармливание при элиминации коровьего молока и молочных продуктов из рациона матери [2, 3, 14, 22, 27, 28]. Симптомы заболевания на фоне безмолочной диеты матери купируются в течение 3–4 дней. В случае сохранения гематокезии рекомендуется исключить другой подозреваемый продукт. В этой ситуации оказывается эффективным ведение пищевого дневника [2]. Если элиминация продукта из материнского рациона не приводит к купированию симптомов у ребенка, то рекомендуется вернуть исключенные продукты. Исключение широкого спектра продуктов из материнского рациона не показано [2, 3, 6, 14, 22, 27].

У большинства детей, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании, эффективны формулы на основе высокогидролизованного белка, в тяжелых случаях рационально начинать терапию с назначения аминокислотной смеси. Формулы на основе молока других млекопитающих (козьего, овечьего) не рекомендуется использовать в питании детей с аллергией к белкам коровьего молока. Элиминационная диета должна продолжаться до 1 года. В отсутствие клинических симптомов проктоколита возможно введение молочных продуктов. В случае обострения с появлением гематокезии и абдоминального синдрома необходимо продолжить соблюдение безмолочной диеты [1–3, 6, 14, 22, 26–28].

Применение пробиотиков на основе *Lactobacillus rhamnosus GG* в качестве монотерапии или в сочетании с высокогидролизованной формулой ускоряет разрешение симптомов. Однако это лечение не следует использовать рутинно [21, 29–31].

Прогноз при проктоколите, индуцированном пищевыми белками, благоприятный. Большинство детей выздоравливают до 3 лет (в среднем в возрасте 15 мес). У 20% детей на грудном вскармливании происходит спонтанное разрешение ректальных кровотечений без изменений рациона матери [1–3, 6, 14, 16, 22]. У 40% детей толерантность развивается на 1-м году жизни, у 27% детей — к 2 годам, у 9% детей — к 3 годам и у 5% детей — в возрасте старше 3 лет. При более раннем появлении симптомов проктоколита, индуцированного пищевыми белками, особенно на грудном вскармливании, разрешение симптомов и формирование толерантности формируется значительно быстрее.

Клиническое наблюдение

Владик М., 10 мес, впервые консультирован в возрасте 5 мес, когда родители обратились с жалобами на жидкий стул с примесью слизи и прожилками крови, кратностью до 20 раз в день, сопровождаемый вздутием живота, интенсивными коликами и беспокойством ребенка.

Первые симптомы в виде разжижения стула и колик появились в возрасте 1,5 мес, когда ребенку в качестве докорма была введена стандартная молочная смесь. На фоне терапии пробиотиками и препаратами лактазы клинические симптомы сохранялись: колики усилились, стул участился до 10–15 раз в день. В связи с этим произведена замена в питании на специализированную лечебную смесь с высокогидролизированным белком. Отмечена положительная динамика с нивелированием абдоминального синдрома. С 3 мес жизни переведен на искусственное вскармливание стандартной молочной смесью поочередно со смесью на основе высокогидролизованного белка (мотивация участкового педиатра — недопустимость длительного применения высокогидролизированных смесей), что вновь привело к обострению заболевания.

Анамнез жизни. Ребенок родился от 4-й беременности (1-я — роды, девочке 7 лет; 2, 3-я — медицинский аборт на ранних сроках), протекавшей на фоне гестоза легкой степени на ранних сроках, хронического неактивного гепатита С, на 13-й неделе беременности — острая левосторонняя очаговая пневмония. Роды в срок, естественным путем. Масса при рождении составила 3570 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. К груди приложен в первые 30 мин после родов.

В дальнейшем физическое развитие характеризовалось избыточными прибавками массы тела: 1 мес — 4900 г, 2 мес — 6600, 3 мес — 7100, 4 мес — 7600 и в 5 мес — 8300 г. Прикорм в виде гречневой каши введен с 4 мес, с 4,5 мес — овощное пюре (кабачок, морковь, тыква, цветная капуста). Вакцинирован по Национальному календарю.

Аллергологический анамнез отягощен — у отца аллергический ринит.

Первичный осмотр: больной правильного телосложения, повышенного питания. Кожные покровы бледные, пастозные, сухие. При обследовании сердечно-сосудистой и дыхательной систем патологические изменения не выявлены. Определяется вздутие живота с увеличением его окружности, при пальпации он мягкий, урчащий в мезогастрии и по ходу толстой кишки. Печень пальпируется на 1,5 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, край мягкий, заостренный, консистенция печени плотно эластичная. Селезенка не пальпируется. При осмотре анальной области воспалительных изменений, трещин ануса не отмечено.

Дополнительное исследование. В общем анализе крови эозинофилия 7 %; копрограмма: жидкая консистенция кала, стеаторея II типа, лейкоциты до 25–30 в поле зрения, эритроциты 10–15 в поле зрения, уровень фекального кальпротектина повышен до 750 нг/г (референсное значение менее 500 нг/г). Проведено серологическое аллергологическое тестирование: уровень общего иммуноглобулина Е — 34 Ед/мл (референсное значение менее 15 Ед/мл), уровень специфического иммуноглобулина Е к пищевым аллергенам соответствовал референсным значениям.

Таким образом был выставлен диагноз: проктолит, индуцированный пищевыми белками.

В дальнейшем мальчику отменены введенные прикормы, назначены лечебная смесь на основе аминокислот, энтеросорбенты (диоктаэдрический смектит). На фоне лечения к 5-му дню установлено значительное улучшение: стул стал кашицеобразным с кратностью не более 5 раз в день, не регистрировались примеси в каловых массах, исчезли боли в животе. Через 2 нед от начала терапии полностью ликвидировались патологические симптомы. С учетом положительной динамики рекомендована смена аминокислотной формулы питания на безлактозную смесь с высокогидролизованным сывороточным белком. Обострения аллергического процесса не зарегистрировано. Поэтапно введены овощной и злаковый прикормы, желток куриного яйца, фруктовое пюре, в 7 мес в качестве мясного прикорма — пюре из кролика, затем свинины, индейки и курицы. В возрасте 8 мес, через 2 мес после достижения ремиссии, рекомендовано постепенное расширение рациона. Обязательным условием назначения новых продуктов питания было ведение пищевого дневника.

На момент последней консультации родители жалоб не предъявляют, состояние ребенка удовлетворительное, нервно-психическое развитие по возрасту,

физическое развитие выше среднего (75–90-й перцентиль), пропорциональное. При осмотре кожные покровы бархатистые, розового цвета, высыпаний нет. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный, 2–3 раза в день, кашицеобразной консистенции желто-зеленого цвета с нерезко выраженным запахом сероводорода (данная особенность кала обусловлена применением смесей с полным или частичным гидролизом белка), без патологических примесей.

Обсуждение

Приведенный клинический пример демонстрирует типичный случай проктолита, индуцированного пищевыми белками. Клиническая картина возникла на фоне введения в рацион ребенка в качестве докорма стандартной молочной смеси; результаты лабораторных исследований соответствуют данному патологическому состоянию и описываются в литературе [1, 2]. Решающей для постановки диагноза послужила проведенная в бытовых условиях провокационная проба — положительный эффект от смеси с высокогидролизованным белком и обострение симптомов при возобновлении вскармливания стандартной молочной смесью.

Заключение

Проктолит, индуцированный пищевыми белками, — достаточно распространенное состояние, основное проявление которого — гематоchezия, вызывающая беспокойство у родителей и трудности с правильной трактовкой у педиатров. Специфических диагностических тестов нет, а единственным способом подтверждения диагноза являются положительный эффект от элиминационной диеты и обострение на фоне повторного введения причинно-значимого продукта. Эффективность лечения проктолита, индуцированного пищевыми белками, зависит от строгости и длительности элиминационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Nowak-Węgrzyn A., Katz Y., Mehr S.S., Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1114–1124. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.025
- Leonard S. Non-IgE-mediated Adverse Food Reactions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 84. DOI: 10.1007/s11882-017-0744-8
- Bierme P., Nowak-Węgrzyn A., Caubet J.-K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Current Opinion in Pediatrics*. 2017; 29(6): 697–703. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000554
- Gryboski J.D. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 1967; 40: 354–362.
- Lake A.M., Whittington P.F., Hamilton S.R. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr* 1982; 101: 906–910. DOI: 10.1016/S0022-3476(82)80008-5
- Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 6–17. DOI: 10.1111/pai.12659
- Cseh A., Molnar K., Pinter P., Szalay B., Szebeni B., Treszl A. et al. Regulatory T cells and T helper subsets in breast-fed infants with hematochezia caused by allergic colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 675–677. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3824
- De Brosse C.W., Case J.W., Putnam P.E., Collins M.H., Rothenberg M.E. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 210–218. DOI: 10.2350/11-05-0130.1
- Jang H.J., Kim A.S., Hwang J.B. The etiology of small and fresh rectal bleeding in not-sick neonates: should we initially suspect food protein-induced proctocolitis? *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1845–1849. DOI: 10.1007/s00431-012-1825-2
- Hwang J.B., Hwang J. Food protein-induced proctocolitis: Is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr* 2013; 56(12): 514–518. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.12.514
- Iacono G., Ravelli A., Di Prima L., Scalici C., Bolognini S., Chiappa S. et al. Colonic lymphoid nodular hyperplasia

- in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 361–366. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.010
12. Kokkonen J., Karttunen T.J., Niinimäki A. Lymphonodular hyperplasia as a sign of food allergy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 57–62.
 13. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95(3): 152–157. [Pampura A.N., Varlamov E.E., Konyukova N.G. Food allergies in infants. *Pediatrics* 2016; 95(3): 152–157. (in Russ)]
 14. Fiocchi A., Schünemann H.J., Brozek J., Restani P., Beyer K., Troncone R. et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(Suppl 21): 1–125. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.011
 15. Ravelli A., Villanacci V., Chiappa S., Bolognini S., Manenti S., Fuoti M. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2605–2612. DOI: 10.1159/000441471
 16. Erdem S.B., Nacaroglu H.T., Karaman S., Erdur C.B., Karkiner C.U., Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017; 45: 212–219. DOI: 10.1016/j.aller.2016.10.005
 17. Lake A.M. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 58–60. DOI: 10.5114/pg.2017.65677
 18. Arvola T., Ruuska T., Keränen J., Hyöty H., Salminen S., Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006; 117: 760–768. DOI: 10.1542/peds.2005-1069
 19. Nevoral J., Rada V., Vlkova E., Blahova K., Bronsky J., Bubakova D. et al. Intestinal microbiota in exclusively breast-fed infants with blood-streaked stools. *Folia Microbiol (Praha)* 2009; 54: 167–171. DOI: 10.1155/2015/902863
 20. Kumagai H., Maisawa S., Tanaka M., Takahashi M., Takasago Y., Nishijima A. et al. Intestinal microbiota and secretory immunoglobulin A in feces of exclusively breast-fed infants with blood-streaked stools. *Microbiol Immunol* 2012; 56: 657–663. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00487
 21. Baldassarre M.E., Laforgia N., Fanelli M., Laneve A., Grosso R., Lifschitz C. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr* 2010; 156: 397–401. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.012
 22. Nowak-Węgrzyn A., Chehade M., Groetch M.E., Spergel J.M., Wood R.A., Allen K. et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1111–1126. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
 23. Pumberger W., Pomberger G., Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgrad Med J* 2001; 77: 252–254. DOI: 10.1136/pmj.77.906.252
 24. Lozinsky A.C., Morais M.B. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr* 2014; 90: 105–118. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.024
 25. Nowak-Węgrzyn A., Sampson H.A., Wood R.A., Sicherer S.H. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003; 111: 829–835. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3811
 26. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–1025. DOI: 10.1111/all.12429
 27. Venter C., Brown T., Meyer R., Walsh J., Shah N., Nowak-Węgrzyn A. et al. Better recognition, diagnosis Clinical and Translational Allergy and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP—an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 26. DOI: 10.1186/s13601-017-0162-y
 28. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(2): 221–229. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
 29. Szajewska H., Gawronska A., Wos H., Banaszekiewicz A., Grzybowska-Chlebowski U. Lack of effect of Lactobacillus GG in breast-fed infants with rectal bleeding: a pilot double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 247–251. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31804c505b
 30. Berni Canani R., Nocerino R., Terrin G., Frediani T., Lucarelli S., Cosenza L., Passariello A. et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013; 163: 771–777. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.008
 31. Martin V.J., Shreffler W.G., Yuan Q. Presumed allergic proctocolitis resolves with probiotic monotherapy: a report of 4 cases. *Am J Case Rep* 2016; 17: 621–624. DOI: 10.12659/AJCR.898490

Поступила: 27.09.18

Received on: 2018.09.27

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.

Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме

Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, И.А. Дронов

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

Approaches to the treatment of bacterial infections of the respiratory tract based on current data of the microbiome

N.G. Kolosova, N.A. Geppe, I.A. Dronov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University), Moscow, Russia

Респираторные инфекционные заболевания в основном вызываются вирусами или бактериями, которые часто взаимодействуют друг с другом. В верхних дыхательных путях находится широкий спектр комменсалов и потенциальных патогенных бактерий, которые образуют вместе с другими бактериями, вирусами и грибами сложные экологические сети, известные под общим названием «микробиом». Предполагается, что это сообщество постоянно подвергается синергетическим и конкурентным межвидовым взаимодействиям. Микробиом дыхательных путей является фактором респираторного здоровья, изменения которого при респираторно-вирусных инфекциях, нерациональном использовании антибиотиков, может приводить к бактериальным осложнениям и распространению инфекции дыхательных путей. В свете современных рекомендаций по ограничению назначения системных антибиотиков при неосложненных острых инфекциях дыхательных путей, реальной альтернативой является применение местных антимикробных средств, например, тиамфеникола глицинат ацетилцистеината. Представлены результаты использования препарата при респираторных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, микробиом, вирусно-бактериальные взаимодействия, инфекции дыхательных путей, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА).

Для цитирования: Колосова Н.Г., Геппе Н.А., Дронов И.А. Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 125–129. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–125–129

Respiratory infections are mainly caused by viruses or bacteria that often interact. In the upper respiratory tract there is a wide range of commensals and potential pathogenic bacteria that, together with other bacteria, viruses and fungi, form complex ecological networks known collectively as “the microbiome”. It is assumed that this community is constantly exposed to synergistic and competitive interspecific interactions. The microbiome of the respiratory tract is a factor of respiratory health, which changes (respiratory viral infections, inappropriate use of antibiotics) can lead to bacterial complications and the spread of respiratory tract infections in. In the light of current guidelines for limiting the use of systemic antibiotics in case of uncomplicated acute respiratory tract infections, a real alternative is the use of topical antimicrobial agents, for example, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate. The article presents the results of the use of the drug in respiratory infections of the upper and lower respiratory tract.

Key words: children, microbiome, viral-bacterial interactions, respiratory tract infections, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA).

For citation: Kolosova N.G., Geppe N.A., Dronov I.A. Approaches to the treatment of bacterial infections of the respiratory tract based on current data of the microbiome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 125–129 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–125–129

Одна из основных глобальных проблем здравоохранения — инфекции верхних и нижних дыхательных путей, которые обуславливают высокую заболеваемость и смертность, особенно среди детей раннего возраста и пожилых людей. Традиционно считалось, что распространенные бактериальные инфекции дыхательных путей вызываются ограниченным числом патогенов, например *Streptococcus*

pneumoniae и *Haemophilus influenzae*. Тем не менее эти бактерии нередко выделяются у здоровых детей. В верхних дыхательных путях находится широкий спектр комменсалов и потенциальных патогенных бактерий, которые образуют вместе с другими бактериями, вирусами и грибами сложные экологические сети, известные под общим названием «микробиом». Предполагается, что это сообщество постоянно подвергается синергетическим и конкурентным межвидовым взаимодействиям. Нарушения равновесия, например, в результате приобретения новых бактерий или вирусов приводят к чрезмерному росту и инвазии патогенов. Анализ динамики равновесия между комменсалами и патогенами в верхних дыхательных путях может обеспечить понимание патогенеза респираторных заболеваний [1].

Верхние дыхательные пути человека служат резервуаром разнообразного сообщества комменсалов и потенциальных патогенов (патобионтов),

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Колосова Наталья Георгиевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
e-mail: kolosovan@mail.ru

Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Дронов Иван Анатольевич — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

включая *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*, способных колонизировать носоглотку и вызывать инфекционные заболевания. Колонизация этой ниши является динамичным процессом: приобретение и уничтожение видов, взаимоотношения между микроорганизмами, между микробами и хозяином, а также вмешательство факторов окружающей среды, как предполагается, вызывают динамичное и сложное взаимодействие [2]. Нижние дыхательные пути, напротив, слабо заселены микробами. Из организмов, выявленных в нижних дыхательных путях, наиболее распространены роды *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Veillonella*. В настоящее время неясно, составляют ли эти небольшие популяции бактерий нормальную микробиоту или являются транзитными [3].

В сбалансированном состоянии эта экосистема как часть целостного микробиома человека призвана играть важную полезную роль для хозяина. Однако дисбаланс в респираторном микробном сообществе способствует приобретению нового бактериального или вирусного патогена, переносу множественных потенциальных патогенных бактерий или вирусной коинфекции. Впоследствии дисбаланс в экосистеме может привести к чрезмерному росту и инвазии бактериальных патогенов, вызывающих респираторные или инвазивные заболевания, особенно у детей с незрелой иммунной системой [1, 4].

Взаимодействие между вирусами и бактериями в патогенезе респираторных инфекций широко освещено в литературе. Возможно, наиболее известным вирусно-бактериальным взаимодействием является синергизм вируса гриппа и *S. pneumoniae*. Хотя грипп может быть смертельной инфекцией, смертность резко возрастает при возникновении бактериальной суперинфекции, как в случае пандемии «испанского гриппа» в 1918–1919 гг., когда миллионы людей умерли в основном от вторичной пневмококковой пневмонии [5]. Помимо синергизма вируса гриппа и *S. pneumoniae* в литературе описаны и другие взаимодействия между вирусами и бактериями. Существует все больше доказательств того, что вирусные респираторные инфекции могут стимулировать существенное увеличение бактериальной нагрузки [6, 7].

Считается, что вирусы predisполагают дыхательные пути к бактериальной колонизации с помощью различных механизмов. Во-первых, вирусы могут сделать эпителий более восприимчивым к бактериальной колонизации путем повреждения реснитчатого эпителия, что приводит к снижению мукоцилиарного клиренса. Зараженные вирусом клетки уменьшают выработку противомикробных пептидов, как показано для β -дефенсинов, таким образом влияя на естественную защиту эпителия. Вирусная нейраминидаза (NA) способна расщеплять остатки сиаловых кислот, тем самым давая доступ к бактериальным рецепторам. Наконец, вирусы могут вызывать бак-

териальную колонизацию и репликацию как прямо, так и косвенно, путем усиления регуляции различных рецепторов, необходимых для присоединения бактерий, включая PAFr (рецептор фактора активации тромбоцитов), SAECAM-1 (карциноэмбриональная антигенсвязывающая молекула клеточной адгезии 1-го типа), P5F (белок наружной мембраны P5), ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа) и G-белка [8, 9].

Вирусы также способны вызывать изменения иммунной системы, благоприятные для бактериальной инвазии: уменьшение количества NK-клеток в тканях и изменение их функциональной активности. Индуцированные вирусом интерфероны ИФН- α и ИФН- β могут ухудшать функции нейтрофилов и впоследствии вызывать апоптоз нейтрофилов, активизированных для борьбы с вирусными возбудителями [10]. Кроме того, ИФН- γ оказывает негативное влияние на активность макрофагов. Инфицированные вирусом моноциты оказываются менее эффективными в уничтожении бактерий, что способствует размножению последних и инвазии. Вирусная инфекция ухудшает работу Toll-рецепторов дыхательных путей, отвечающих за выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и снижают концентрацию провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли α , что соответственно влияет на адекватность иммунного ответа и приводит к повышению восприимчивости к вторичным бактериальным инфекциям [10].

Определение вклада вирусно-бактериальной коинфекции в тяжесть заболевания является сложной задачей, особенно среди детского населения. Однако накапливаются данные различных исследований о таком взаимодействии. Анализ микробиоты носоглотки в когорте детей младше 2 лет выявил корреляцию между наличием специфических групп бактерий и острыми респираторными инфекциями. Здоровые младенцы из этой когорты были первоначально колонизированы бактериями различных видов рода *Staphylococcus* или *Corynebacterium* в возрасте до 2 мес с последующей стабильной колонизацией *Alloccococcus* или *Moraxella*. При этом колонизация *S. pneumoniae*, *H. influenzae* или *Moraxella catarrhalis* коррелировала с острыми респираторными вирусными инфекциями в первые 60 нед жизни [11].

Проблема уточнения этиологии инфекций дыхательных путей состоит в том, что существует обилие различных вирусов и бактерий, которые могут вызывать сходные респираторные симптомы (заложенность носа, ринорея, кашель, боль в горле), протекающие на фоне общих симптомов инфекционного заболевания (лихорадка и/или интоксикация). В большинстве случаев терапия респираторных инфекций заключается в устранении и облегчении основных проявлений заболевания и не включает воздействие на этиологический агент (вирусы,

бактерии). Следует подчеркнуть, что назначение системной антибактериальной терапии показано лишь при ряде заболеваний (тонзиллофарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком группы, пневмонии). В остальных случаях необходимо осторожно подходить к назначению антибиотиков в связи с возможным влиянием на микробиом дыхательных путей, ростом антимикробной резистентности и увеличением риска нежелательных лекарственных реакций. Как показали исследования, активация или присоединение бактериальной инфекции приводит к увеличению тяжести заболевания и сроков выздоровления. В пользу бактериальной этиологии инфекции дыхательных путей свидетельствует затяжной характер респираторной инфекции с длительной лихорадкой (более 5 дней), появлением гнойного экссудата, выраженной интоксикацией [12, 13].

Современные клинические рекомендации регламентируют ограничение использования системных антибиотиков при острых неосложненных инфекциях дыхательных путей, в связи с чем применение местных антимикробных средств, прежде всего ингаляционных, является реальной альтернативой. К сожалению, ингаляционная антибактериальная терапия ограничена числом препаратов и специфическими показаниями: тобрамицин и колистин рекомендуются для лечения синегнойной инфекции при муковисцидозе, пентамицин — для лечения и профилактики пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Единственным антибактериальным препаратом для ингаляционного применения, который имеет широкий спектр показаний, является тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) — комплексное соединение, объединяющее в своем составе антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол и муколитик N-ацетилцистеин [14].

Тиамфеникол — антибиотик синтетического происхождения, представляет группу амфениколов. Механизм действия данной группы связан с нарушением синтеза белка за счет воздействия на субъединицу рибосом бактериальных клеток 50S. Препараты действуют бактериостатически, но в высоких концентрациях способны оказывать бактерицидный эффект в отношении некоторых возбудителей (в частности пневмококка и гемофильной палочки). К действию тиамфеникола чувствительно большинство возбудителей инфекций дыхательных путей: *S. pneumoniae*, включая штаммы, резистентные к пенициллину и макролидам; *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы; все штаммы *M. catarrhalis*; большинство штаммов *Streptococcus pyogenes*; большинство штаммов *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентные штаммы и штаммы со сниженной чувствительностью к ванкомицину; *Corynebacterium diphtheriae*; *Bordetella pertussis*; *Listeria spp.* и др. Отмечена активность тиамфеникола против атипичных бактерий — чувствительны все штаммы

Chlamydia pneumoniae (при этом минимальная подавляющая концентрация не уступает макролидам и фторхинолонам); все штаммы *Mycoplasma pneumoniae*. Возможность топического использования препарата позволяет создавать высокие концентрации антибиотика в очаге инфекции, при этом избегая системного действия на организм. В отличие от своего предшественника хлорамфеникола тиамфеникол не вызывает тяжелые нежелательные эффекты со стороны кроветворения, что связано с отсутствием в молекуле препарата нитрогруппы (NO₂).

Второй компонент препарата — N-ацетилцистеин относится к прямым муколитикам. Механизм действия обусловлен разрушением дисульфидных связей между молекулами мукополисахаридов секрета, что снижает вязкость, в том числе при гнойном характере мокроты. Изменение реологических свойств секрета способствует улучшению мукоцилиарного клиренса. Дополнительно N-ацетилцистеин обладает выраженными антиоксидантными свойствами, благодаря которым дает противовоспалительный и антитоксический эффекты, что, безусловно, благоприятно действует на воспаление в респираторном эпителии. Кроме того, N-ацетилцистеин уменьшает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, а также оказывает ингибирующее действие на бактериальные биопленки, что имеет большое значение при бактериальных инфекциях респираторной системы. Кроме того, имеются экспериментальные данные о наличии у N-ацетилцистеина собственного бактерицидного и фунгистатического свойства. Необходимо отметить, что тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат оказывает более выраженное, чем N-ацетилцистеин и тиамфеникол в отдельности, воздействие на биопленки [15, 16].

Эффективность тиамфеникола глицинат ацетилцистеината продемонстрирована в клинических исследованиях при различных инфекциях респираторного тракта. В одном из рандомизированных исследований, включавшем более 800 пациентов, была показана высокая клиническая и микробиологическая эффективность ингаляционного использования тиамфеникола глицината ацетилцистеината для лечения инфекций верхних дыхательных путей, в том числе риносинуситов. При этом отмечалось отсутствие побочных эффектов [17].

В Российской педиатрической практике накоплен достаточный опыт эффективного применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината при лечении риносинуситов у детей. Ингаляционная терапия острого риносинусита способствовала быстрому купированию симптомов и сокращению сроков выздоровления, а также позволяла уменьшить необходимость инвазивных процедур и использования системной антибактериальной терапии [18, 19].

Возможно также использование препарата и при заболеваниях нижних дыхательных путей.

В одном из клинических исследований сравнивались эффективность и безопасность ингаляционного введения тиамфеникола глицината ацетилцистеината и парентерального введения тиамфеникола у взрослых пациентов с инфекциями дыхательных путей (острый трахеобронхит и обострение хронического бронхита). Эффективность тиамфеникола глицината ацетилцистеината была несколько выше, при этом переносимость обоих препаратов была хорошей [20]. В российском исследовании были получены положительные результаты при использовании препарата через небулайзер у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [21]. Интерес представляет также исследование у взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae*, в котором была установлена сопоставимая эффективность тиамфеникола и кларитромицина [22].

Препарат используется также при сопутствующих неспецифических формах респираторных инфекций для улучшения дренирования кавернозных очагов и при микобактериальных инфекциях. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат назначают для профилактики и лечения бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз), инфекционных осложнений трахеостомии, бронхоаспирации, при подготовке к бронхоскопии [15].

В педиатрической практике накоплен достаточный опыт применения препарата при хронических заболеваниях легких у детей, а также при острых бронхитах бактериальной этиологии. В одном из недавних исследований, проведенном в Университетской детской клинической больнице Сеченовского университета, показана высокая эффективность применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината с помощью ингаляционной доставки по сравнению с системной антибактериальной терапией

(макролидами) в лечении 150 детей с острым бронхитом. Результаты исследования показали, что топическое применение комбинированного препарата позволяет не только добиться выраженного клинического улучшения, но и снизить частоту использования системной антибактериальной терапии. По эффективности тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат не уступал макролидным антибиотикам [23].

Заключение

Влияние системных антибиотиков на микробиом человека, кроме развития устойчивости, связано с метаболическими и иммунологическими нарушениями, а также с предрасположенностью к развитию инфекционных заболеваний. В связи с этим необходим рациональный подход к назначению антибактериальных препаратов у взрослых и детей. Препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат может назначаться в качестве стартовой антибактериальной терапии респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей взамен неэффективного стартового системного антибактериального препарата или дополнительно к стартовому системному антибактериальному препарату при его недостаточной эффективности [24]. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат показан при острых и хронических заболеваниях нижних дыхательных путей — остром и хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких, а также при затяжной пневмонии, абсцессе легких, эмфиземе, бронхоэктатической болезни, муковисцидозе, бронхиолите и коклюше. При ингаляционном введении препарат используется с помощью компрессорного небулайзера: у взрослых — по 250 мг 1–2 раза в сутки; у детей — по 125 мг 1–2 раза в сутки. Курс лечения составляет 7 дней в зависимости от тяжести заболевания и динамики симптомов [15].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bosch A., Biesbroek G., Trzcinski K., Sanders E.M., Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract. PLoS Pathog 2013; 9(1): e1003057. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003057
2. Murphy T., Bakaletz L., Smeesters P. Microbial interactions in the respiratory tract. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(10): S121–S126. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181b6d7ec
3. De Steenhuijsen P.W.A., Sanders E.A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. Phil Trans R Soc 2015; B370: 20140294. DOI: 10.1098/rstb.2014.0294
4. Tracy M., Cogen J., Hoffman L.R. The Pediatric Microbiome and the Lung. Curr Opin Pediatr 2015; 27(3): 348–355. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000212
5. McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 571–582. DOI: 10.1128/CMR.00058-05
6. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. Laryngoscope 2009; 119(7): 1406–1411. DOI: 10.1002/lary.20498
7. Verkaik N.J., Nguyen D.T., de Vogel C.P., Moll H.A., Verbrugh H.A., Jaddoe V.W. et al. Streptococcus pneumoniae exposure is associated with human metapneumovirus seroconversion and increased susceptibility to in vitro HMPV infection. Clin Microbiol Infect 2011; 17(12): 1840–1844. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03480.x
8. Sajjan U.S., Jia Y., Newcomb D.C., Bentley J.K., Lukacs N.W., LiPuma J.J. et al. H. influenzae potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. FASEB J 2006; 20(12): 2121–2123. DOI: 10.1096/fj.06-5806fje
9. Yokota S., Okabayashi T., Yoto Y., Hori T., Tsutsumi H., Fujii N. Fosfomycin suppresses RS-virus-induced streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae adhesion to respiratory epithelial cells via the platelet-activating factor receptor. FEMS Microbiol Lett 2010; 310(1): 84–90. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2010.02049.x

10. Goulding J., Godlee A., Vekaria S., Hilty M., Snelgrove R., Huseell T. Lowering the threshold of lung innate immune cell activation alters susceptibility to secondary bacterial superinfection. *J Infect Dis* 2011; 204(7): 1086–1094. DOI: 10.1093/infdis/jir467
11. Teo S.M., Mok D., Pham K., Kusel M., Serralha M., Troy N. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 704–715. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.008
12. Учайкин В.Ф., Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Поleshko И.В. Инфекционные болезни. Атлас руководство. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010; 384. [Uchaikin V.F., Kharlamov F., Shamsheva O.V., Poleshko I.V. Infectious diseases. Atlas guide. Moscow: GEOTAR Media, 2010; 384 (in Russ)]
13. Manual of Childhood Infections. The Blue Book. Fourth Edition Oxford, 2016; 1032.
14. Белевский А.С., Князеская Н.П. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. *Практическая пульмонология* 2017; 3: 122–126. [Belevskiy A.S., Knyazheskaya N.P. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate: some aspects of the application in acute and chronic pulmonary diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; 3: 122–126. (in Russ)]
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ, регистрационный номер: П N012977/01-090609. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb2ce15f-58e5-4f22-b534-8bfcfd27a0b9&t=74d849bf-34e4-4fb5-9953-25fd328f0fb5. Ссылка активна на 15.12.2017. [Instructions for medical use of Fluimucil-antibiotic IT medication, registration number: P N012977/01-090609. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb2ce15f-58e5-4f22-b534-8bfcfd27a0b9&t=74d849bf-34e4-4fb5-9953-25fd328f0fb5. Accessed 2017.12.15 (in Russ)]
16. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Изд-во Zambon Group S.P.A., 2004; 53. [Chuchalin A. G., Soodaeva S. K., Avdeev S. N. Fluimucil: mechanisms of action and significance in the treatment of respiratory diseases. Moscow: publishing house of Zambon Group S.P.A., 2004; 53. (in Russ)]
17. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C. Comparative in vitro activity of thiamphenicol-glycinate and thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other antimicrobials against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung* 2001; 51(4): 315–324.
18. Генне Н.А., Малявина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей. *Доктор.Ру* 2010; 1: 7–10. [Geppe N.A. Malyavina U.S., Dronov I.A., Titova, E.L. New technology in the treatment of rhinosinusitis in children. *Doctor.Ru* 2010; 1: 7–10. (in Russ)]
19. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. О возможностях небулайзерной терапии в лечении острых риносинуситов у детей. *Российская оториноларингология* 2013; 4: 7–10. [Karpova E.P., Tulupov D.A. On the possibilities of nebulizer therapy in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* 2013; 4: 7–10. (in Russ)]
20. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother* 2002; 14(3): 279–284.
21. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Сон Е.А. Успешное применение ингаляционной формы флуимуцил-антибиотика ИТ в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. *Фарматека* 2010; 11: 42–45. [Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Son E.A. Successful application of the inhalation form of fluimucil antibiotic it in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory system. *Farmateka* 2010; 11: 42–45. (in Russ)]
22. Todisco T., Eslami A., Baglioni S., Todisco C. An open, comparative pilot study of thiamphenicol glycinate hydrochloride vs clarithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections due to Chlamydia pneumonia. *J Chemother* 2002; 14(3): 265–271.
23. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Дронов И.А. Опыт применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при остром бронхите у детей. *Пульмонология* 2017; 27(4): 496–501. [Geppe N.A., Kolosova N.D., Dronov I.A. Experience in the use of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in acute bronchitis in children. *Pul'monologiya* 2017; 27(4): 496–501. (in Russ)]
24. Serra A. Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20(3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319

Поступила: 10.10.18

Received on: 2018.10.10

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.

Новые продукты в питании детей раннего возраста и их роль в формировании пищевого поведения

Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова, М.В. Гмошинская

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия

New foods in the nutrition of young children and their role in eating behavior

E.A. Pyryeva, A.I. Safronova, M.V. Gmshinskaya

Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

В статье рассматриваются вопросы формирования пищевого поведения у детей с использованием продуктов прикорма. Приведены данные о новых видах продуктов прикорма и возможности использования их у детей 1-го года жизни. Представлены результаты клинических исследований новых видов продуктов, разработанных с использованием инновационных технологий, у детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, пищевое поведение, формирование вкуса, избирательный аппетит, продукты прикорма.

Для цитирования: Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В. Новые продукты в питании детей раннего возраста и их роль в формировании пищевого поведения. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(1): 130–135. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-130-135

The article deals with the formation of eating behavior in children with the use of complementary foods. It contains the data on new types of complementary foods, and the possibility of their use in children of the 1st year of life. The article presents the results of clinical studies of new types of products for younger children that are developed with innovative technologies.

Key words: children, eating behavior, taste formation, selective appetite, complementary foods.

For citation: Pyryeva E.A., Safronova A.I., Gmshinskaya M.V. New foods in the nutrition of young children and their role in shaping eating behavior. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 130–135 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-130-135

Организация рационального питания детей принадлежит к числу социальных факторов, играющих ключевую роль в поддержании здоровья детей и подростков и их высокой работоспособности в процессе обучения. Особая роль питания у детей раннего возраста обусловлена высокой потребностью в сбалансированном поступлении всего комплекса пищевых веществ и энергии в связи с интенсивным нервно-психическим и физическим развитием, ограниченными запасами пищевых веществ в организме, а также незрелостью механизмов регуляции метаболизма.

Нарушения питания широко распространены в детском возрасте. Об этом свидетельствует высокая распространенность алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста. Так, частота развития пищевой аллергии у детей этой категории составляет 6–8%, анемии – 6–40%, рахита – 1,6–35% [1–3].

Здоровое и рациональное питание ребенка невозможно обеспечить без правильного пищевого пове-

дения, которое, формируясь с самых ранних этапов развития, вносит существенный вклад в профилактику алиментарно-зависимых заболеваний. На формирование пищевого поведения и вкусовых предпочтений влияет комплекс факторов. Значительная роль принадлежит генетической предрасположенности, определяющей восприятие не только вкуса, но и консистенции и аромата пищи [4–6].

Пищевые привычки родителей вносят существенный вклад в формирование вкуса и пищевых пристрастий у детей, иногда превалируя над генетическим потенциалом. Такой вывод был сделан на основании анализа результатов 35 исследований, посвященных изучению формирования вкуса и аппетита у детей от рождения до 7 лет [7].

Формирование пищевого поведения ребенка начинается с внутриутробного периода. Внутриутробный этап сопряжен с развитием вкусовой и обонятельной систем. Экспрессия мРНК BDNF (brain-derived neurotrophic factor) в клетках – предшественниках вкусовых почек может быть самым ранним маркером формирования вкусовой перцепции (определяется на 6,5–7-й неделе беременности) и предшествует иннервации и экспрессии цитокератина СК20, характерного для вкусовых почек (8-я неделя беременности) [8].

К 6-му месяцу гестации вкусовой анализатор плода достаточно сформирован для того, чтобы воспринимать различные вкусы. Еще в 70-х гг. XX века A. Liley [9] обнаружил учащение глотательных движе-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Пырьева Екатерина Анатольевна – к.м.н., зав. лабораторией возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-9110-6753

Сафронова Адиля Ильгизовна – к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-6023-8737

Гмошинская Мария Владимировна – д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-9932-4720

109240 Москва, Устьинский пр-д, д.2/14

ний у плода при введении матери сладких растворов и, наоборот, замедление — при воздействии горького вкуса. G. Beauchamp и соавт. [10] показали влияние рациона матери во время беременности на вкусовое восприятие ребенка в последующем, связав это с тем, что амниотическая жидкость приобретает вкус продуктов, которые употребляет беременная женщина. Таким образом, вкусовые восприятия формируются внутриутробно. Установлено, что дети лучше воспринимают пищу, регулярно употреблявшуюся матерью во время беременности и кормления грудью. Так, систематическое употребление беременной женщиной зеленых овощей и моркови определяло их восприятие и больший удельный вес в рационе ребенка в раннем возрасте [11, 12].

Реакция ребенка на соленое формируется постепенно, после 2-го месяца жизни [13, 14]. Предпочтение соленым растворам перед простой водой младенцы начинают отдавать к 4 мес жизни, при этом максимально выраженная реакция отмечается в период с 4 до 6 мес [15]. Вкусовое восприятие соленого ребенком зависит от предпочтений матери во время беременности [16]. В исследованиях установлено, что предпочтение соленого вкуса в возрасте 4 мес было выше у детей, матери которых во время беременности страдали тяжелым токсикозом, сопровождавшимся рвотой [17]. Была также показана прямая корреляция между степенью выраженности токсикоза во время беременности и предпочтением соленого вкуса детьми [18, 19].

Злоупотребление беременной женщиной продуктами типа «фастфуд» с высоким содержанием насыщенных жиров и простых углеводов определяло склонность к злоупотреблению данной продукцией у их будущих детей, а также повышало риск формирования избыточной массы тела и ожирения. На основании результатов экспериментальных исследований можно предположить, что в основе данного феномена лежит изменение экспрессии опиоидных рецепторов и генов, контролирующих рецепторы лептина и нейропептида Y [20–22].

Различные вкусы (сладкий, горький, соленый, умами) определяются с помощью соответствующих вкусовых рецепторов, принадлежащих к типу GPCRs (G-protein-coupled receptors — рецепторов, ассоциированных с G-белками). Они экспрессируются рецепторными клетками отдельных групп (T2R семейства GPCRs, необходимые для ощущения горьких соединений, и т.д.) [13, 23].

На формирование вкусовых предпочтений ребенка влияет также характер вскармливания в течение первых месяцев жизни. Дети рождаются с врожденным пристрастием к сладкому, которое имеет тенденцию к снижению [13, 23, 24]. На фоне приема сладких жидкостей у новорожденных (доношенных и недоношенных) достоверно снижаются интенсивность и длительность плача, реакция на болевые стимулы.

Установлено, что избыточное употребление продуктов, богатых легкоусвояемыми углеводами, способно увеличивать пристрастие к сладкому [23]. Характер вскармливания ребенка также оказывает влияние на формирование вкусовых предпочтений. Было показано, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, при введении прикорма отдавали предпочтение продуктам, которые мать потребляла в период кормления грудью [25, 26]. Среди тех, кто получал исключительно грудное вскармливание до 6 мес жизни, реже выявлялись случаи избирательного пищевого поведения, негативного отношения к отдельным продуктам, причем не только на 1-м году жизни, но и в дошкольном возрасте. Разнообразие вкусовых ощущений, поступающих с молоком матери, облегчает восприятие детьми новой пищи, служит профилактикой «неофобий», особенно при условии разнообразного рациона кормящей женщины. Однако беспорядочное грудное вскармливание, сопряженное с перекормом, напротив, повышает риск избирательного пищевого поведения [27].

Очень важным периодом формирования вкусового восприятия и пищевого поведения является введение прикорма. Ребенок знакомится с разнообразной гаммой вкусовых ощущений, ароматов, с новой консистенцией продуктов и блюд.

Европейскими и российскими специалистами рекомендован интервал для назначения прикорма — с 17 нед (4 мес жизни) и не позднее 27 нед (6 мес жизни), что обеспечивает оптимальный «коридор» для восприятия новой пищи. Именно в этот промежуток большинство детей физиологически готовы и легко воспринимают новые вкусы и консистенцию пищи. Позднее введение прикорма чревато не только развитием дефицитных состояний, но и снижением толерантности к продуктам прикорма, формированием пищевой непереносимости, повышением риска «избирательного» аппетита [1, 28]. Негативное отношение на 1-м году жизни к новым вкусам, продуктам и блюдам с более сложной консистенцией может быть пролонгировано и в дошкольно-школьный период. Однако влияние последовательности назначения прикорма на формирование вкусовых пристрастий не доказано. Не получила подтверждения и концепция о худшем восприятии овощей после предшествующего знакомства с фруктами [29]. Плодоовощной прикорм может обеспечить вкусовое разнообразие рациона детей 1-го года жизни и влияет на частоту употребления овощей и фруктов в отдаленные периоды жизни ребенка. Это подтверждено работами Н. Coulthard и соавт. [30], согласно которым достаточная обеспеченность фруктами и овощами к 6 мес жизни ассоциируется с их более частым употреблением в школьном возрасте.

Следует отметить связь между сроками введения продуктов прикорма плотной консистенции и особенностями питания детей в старшем возрасте.

У 7-летних детей, которым пищу с кусочками ввели после 9 мес жизни, по сравнению с теми, кто познакомился с ней в 6–9 мес жизни, в рационе было меньше групп продуктов, в том числе фруктов и овощей, чаще возникали проблемы с организацией питания. Напротив, использование в составе прикорма блюд различной текстуры (протертых, кусочками и т.д.) обеспечивало предпочтение большего разнообразия в дошкольном возрасте [31, 32].

В целом после 3–4 лет жизни пищевое поведение сохраняется достаточно стабильным и в дальнейшем формирование вкуса зависит от ранее приобретенных вкусовых предпочтений и семейных традиций в питании. Для того чтобы помочь ребенку научиться выбирать здоровую пищу, требуется комплексный подход с учетом врожденных и приобретенных пищевых предпочтений, когнитивных способностей, культурных норм и стиля жизни родителей.

Наиболее сильным психологическим барьером, не позволяющим детям питаться разнообразно, считают избирательный аппетит. Проблема избирательного аппетита чаще возникает на этапе введения прикорма в отсутствие вкусового разнообразия в питании ребенка. В исследовании Р. Emmert [32], в котором приняли участие 6547 детей с избирательным пищевым поведением, была установлена ассоциация нарушенного пищевого поведения у детей на 1-м году жизни и к 3 годам. Авторы выделили факторы риска — насильственное кормление, стремление докормить до «последней капли в бутылочке», «до последней ложки», а также отсутствие вкусового разнообразия в рационе, в том числе у матери. Избирательное пищевое поведение ребенка оказывает негативное воздействие на процессы роста и формирования, приводит к дефициту нутриентов, белково-энергетической недостаточности, а во взрослой жизни повышает риск развития избыточной массы тела и ожирения [13, 28, 32, 33].

Оптимальным для детей раннего возраста является использование продуктов промышленного производства, которые отличаются гарантированной химической и микробиологической безопасностью, гарантированным химическим составом и степенью измельчения, соответствующей возрастным особенностям пищеварения, а также высоким качеством и безопасностью сырья. Весьма важным для формирования правильного пищевого поведения является возможность обеспечить с помощью продуктов вкусовое разнообразие, что не всегда в полной мере возможно при использовании продуктов домашнего приготовления.

Овощные пюре для детей производят из разнообразных овощей и их комбинаций (моркови, картофеля, свеклы, кабачков, цветной капусты, капусты брокколи, зеленого горошка и др.), к которым добавляют зелень (укроп, петрушку, пастернак), лук, сладкий перец, растительное масло (подсолнечное, кукурузное,

рапсовое и др.), бобовые. Значительная часть овощных консервов изготавливают без добавления поваренной соли, учитывая важность вырабатывать привычку к несоленой пище именно в раннем возрасте.

Продукты прикорма на овощной основе в настоящее время не ограничиваются исключительно овощными пюре, разрабатываются новые виды продуктов прикорма, в том числе овощные супы, которые служат важной частью рациона детей более старшего возраста; приучение детей к ним на 1-м году жизни поможет сформировать правильные пищевые предпочтения относительно аналогичных блюд в дальнейшем. Примером могут быть овощные крем-супы «ФрутоНяня», предназначенные для детей с 6 мес (тыква—картофель—морковь, брокколи—цветная капуста—морковь и др.).

Важное место среди различных видов продуктов прикорма принадлежит продуктам на зерновой основе. Высокая пищевая ценность зерновых, их уникальность как источника практически всех нутриентов (белков, жиров, сложных углеводов, пищевых волокон, витаминов группы В и минеральных веществ) наряду с хорошими органолептическими свойствами определяют место зерновых продуктов в питании ребенка 1-го года жизни. Разработан и используется в практике широкий ассортимент зерновых продуктов прикорма:

- каши безмолочные и молочные (на основе сухого молока, детской молочной смеси, йогурта);
- вэлинги;
- каши, готовые к употреблению (в том числе фруктово-зерновые);
- печенье растворимое.

Растворимое печенье близко по своим свойствам к кашам. Когда ребенок может устойчиво сидеть, печенье можно давать ему без предварительного растворения, а нестандартная форма печенья в виде геометрических фигур позволяет использовать печенье в качестве игрушки — сорера. Примером может быть растворимое печенье «ФрутоНяня» — мультизлаковое, пшеничное, которое дополнительно обогащено витаминами: С, РР, В₅, В₆, В₁, В₂ и минеральными веществами: кальцием, фосфором, железом и цинком.

Ассортимент продуктов прикорма промышленного производства постоянно пополняется за счет использования новых видов сырья, новых вкусовых сочетаний. Так, на отечественном рынке детского питания появились продукты с включением зернового компонента на основе киноа. Пищевую ценность киноа определяет высокое содержание белка с хорошим балансом аминокислот и полиненасыщенных жирных кислот, наличие кальция, фосфора, железа, цинка, магния, пищевых волокон, а также витаминов Е и группы В. Содержащиеся в киноа полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом линолевая кислота (ω-6) в присутствии витамина Е хорошо защищены от процессов окисления. Кроме того, киноа

является свободным от глютена зерном, что имеет особое значение при организации питания детей с его непереносимостью.

Современная тенденция — использование удобной и безопасной упаковки предусматривает активное участие ребенка в процессе кормления и рассматривается как фактор для формирования правильного отношения к питанию и профилактики неопобий. Примером новой современной упаковки может быть упаковка «пауч». К преимуществам ее использования относятся удобство (можно употреблять из упаковки без использования ложки; употреблять на прогулке, в путешествии или в гостях), безопасность (многоступенчатый контроль качества), участие ребенка в процессе кормления — ребенок самостоятельно держит упаковку и может есть сам под контролем взрослых. Такая упаковка используется отечественными и иностранными производителями, в частности АО «ПРОГРЕСС» при изготовлении фруктовых и фруктово-зерновых пюре «ФрутоНяня».

В соответствии с принципами здорового питания рационы детей должны включать все основные группы продуктов, а именно: мясо и мясoпродукты, рыбу и рыбoпродукты, молоко и молочные продукты, яйца, пищевые жиры, овощи и фрукты, хлеб и хлебобулочные изделия, крупы, макаронные изделия и бобовые, сахар и кондитерские изделия. Только в этом случае можно обеспечить детей всеми пищевыми веществами. Исключение из рациона тех или иных из названных групп продуктов или, напротив, избыточное употребление каких-либо из них неизбежно приводит к нарушениям в состоянии здоровья детей. К числу «новых» продуктов, вводимых в рацион детей после года, относится группа кондитерских изделий. Включение кондитерских изделий в рацион детей старше 12 мес целесообразно с учетом высокой двигательной активности детей и связанным с ней большим расходом энергии, а также особенностями функционирования ЦНС.

Кондитерские изделия — источники легкоусвояемых углеводов (сахаров) и энергии, в которых могут присутствовать основные пищевые вещества (белки, жиры, сложные углеводы). При этом именно сахар и кондитерские изделия служат одной из важных причин развития кариеса. Кариогенное действие сахара и конфет особенно существенно, если дети едят их не после основных блюд, а между приемами пищи, когда зубная эмаль не защищена другими пищевыми веществами от молочной кислоты, образующейся в ротовой полости в результате брожения сахара, содержащегося в кондитерских изделиях. Избыток углеводов, особенно простых сахаров, также служит одним из факторов риска развития избыточной массы тела. Нет оснований исключать из рациона ребенка кондитерские изделия, так как питание нельзя рассматривать только как процесс поставки в организм необходимых пищевых веществ. Следует также учи-

тывать и эмоциональную составляющую питания — источника положительных эмоций, а кондитерские изделия доставляют немало удовольствия детям всех возрастов. Важно, когда и в каких количествах ребенок получает кондитерские изделия. Кондитерские изделия не должны замещать основные продукты в рационе ребенка и должны присутствовать в нем в ограниченных количествах (не более 15–20 г). Это могут быть пастила, мармелад, джем и др.

Современные технологии позволяют выпускать новый вид кондитерских изделий, разработанных на основе натуральных фруктовых и ягодных компонентов с минимальным добавлением простых сахаров или с их полным отсутствием. Использование современных технологий исключает потерю важных микронутриентов и обеспечивает сохранение продукции ее типичных вкуса и цвета. К числу таких продуктов относятся «Фруктовые кусочки» из плодов и ягод Taura Natural Ingredients N.V., I.Z.3 «De Heze» (Lammerdries Oost 30, 2250 Olen, Бельгия).

Эти продукты включают только натуральные фруктовые ингредиенты: пюре, в том числе концентрированное из яблок, груш, малины, персиков, бананов, клубники; сок концентрированный из яблок, сок рябины черноплодной; фруктозу, пектин (цитрусовый); пищевые волокна (из цитрусовых). Входящие в состав изделий фрукты и ягоды широко и традиционно используются в питании населения РФ, в том числе в детей раннего возраста, являясь источником минеральных солей (прежде всего, калия) и микроэлементов, которые принадлежат к числу эссенциальных нутриентов и необходимы для нормального роста и развития детей. Фрукты и ягоды содержат сахара и органические кислоты, способствующие улучшению пищеварения и усвоению других нутриентов, что важно с учетом низкой активности пищеварительных ферментов и секреции соляной кислоты, характерных для детей раннего возраста.

В продукты также добавлены цитрусовое волокно и цитрусовый пектин. Пектины относятся к группе растворимых пищевых волокон, которые представляют собой один из незаменимых компонентов рациона. К важным физиологическим функциям пектинов относятся нормализация частоты и объема стула, создание оптимальных условий для функционирования микробиоты. Ингредиентный состав, форма и консистенция продукта, его размер соответствуют физиологическим особенностям детей старше 12 мес жизни. Использование продуктов переработки фруктов аналогичного состава в детском питании имеет положительный опыт в европейских странах. Продукт впервые представлен на российском рынке, ранее в российской педиатрической практике не применялся.

Представленные «Фруктовые кусочки» можно отнести к инновационным кондитерским изделиям, изготавливаемым из натуральных фруктовых ингре-

диентов: пюре, сока концентрированного, пектина, пищевых волокон. Кроме того, продукт имеет различную форму, достаточно плотную консистенцию, благодаря чему ребенок учится жевать, что способствует развитию его артикуляционного аппарата.

В ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» проведено изучение переносимости данного вида продукта. В исследование были включены 50 практически здоровых детей в возрасте от 1,5 года до 3 лет: 26 мальчиков и 24 девочки. Продукты вводили в рацион ребенка постепенно, начиная с 1 кусочка в день. Дети получали исследуемые продукты несколько раз в неделю в качестве десерта как кондитерские изделия в количестве до 15 г в течение 2 нед. Дети брали продукт руками. Большинство из них обращали внимание на цвет, запах, форму продукта. Хорошие вкусовые качества исследуемых продуктов и оптимальную консистенцию отметили все опрошенные родители участников исследования. Результаты наблюдения показали, что переносимость «Фруктовых кусочков» из плодов и ягод у детей была хорошей.

Проведенные исследования «Фруктовых кусочков» из плодов и ягод Taura Natural Ingredients N.V., I.Z.3 «De Heze» (Lammerdries Oost 30, 2250 Olen, Бельгия) показали хорошие органолептические свойства продуктов и их переносимость детьми. Ни один ребенок не был выведен из исследования из-за непереносимости продукта (в виде кожных или желудочно-кишечных проявлений). Установлено также положительное отношение родителей к новому виду кондитерских изделий. Рекомендуется употребление «Фруктовых кусочков» детьми старше 12 мес в количестве до 15–18 г в день 2–3 раза в неделю.

Таким образом, современные технологии позволяют создавать новые продукты на основе принципов здорового питания. Разработанные продукты будут способствовать формированию правильного пищевого поведения у детей начиная с раннего возраста и поддержанию здоровья детей и подростков, их высокой работоспособности и профилактики алиментарно-зависимых заболеваний на всю последующую жизнь.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2011; 68. [The National Program for the Optimization of the Feeding of Children of the First Year of Life in the Russian Federation. Moscow, 2011; 68 (in Russ)]
2. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. Союз педиатров России. 2-е издание, испр. и доп. М.: ПедиатрЪ, 2016; 36. [The National Program for the Optimization of the Feeding of Children from the 1-th to 3-d Year in the Russian Federation. Moscow: PEDIATRЪ, 2016; 36. (in Russ)]
3. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2018; 96. [The National Program «Vitamin D deficiency in children and adolescents in the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow: PEDIATRЪ, 2016; 36. (in Russ)]
4. Ventura A.K., Worobey J. Early influences on the development of food preferences. *Curr Biol* 2013; 23(9): 401–408. DOI: 10.1016/j.cub.2013.02.037
5. Johnson S.L. Developmental and Environmental Influences on Young Children's Vegetable Preferences and Consumption. *Adv Nutr* 2016; 7(1): 220S–231S. DOI: 10.3945/an.115.008706
6. Llewellyn C.H., van Jaarsveld C.H.M., Johnson L., Carnell S., Wardle J. Nature and nurture in infant appetite: analysis of the Gemini twin birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1172–1179. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28868
7. Redsell S.A., Edmonds B., Swift J.A., Siriwardena A.N., Weng S., Nathan D., Glazebrook C. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern Child Nutr* 2016; 12(1): 24–38. DOI: 10.1111/mcn.12184
8. Nosrat I.V., Lindskog S., Seiger A., Nosrat C.A. «Brain-Derived Neurotrophic Factor» BDNF and «Neurotrophin» NT-3 mRNA expression patterns and their relation to Innervation in the human tongue: similarities and differences compared with rodents. *J Comp Neurol* 2000; 417(2): 133–152.
9. Liley A.W. Disorders of amniotic fluid. In: *Pathophysiology of gestation*. N.S. Assali (ed.). New York: Academic Press, 1972; Vol. 2: 157–206.
10. Beauchamp G.K., Mennella J.A. Flavor Perception in human infants: development and functional significance. *Digestion* 2011; 83(Suppl 1): 1–6. DOI: 10.1159/000323397
11. Nehring I., Kostka T., von Kries R., Rehfuess E.A. Impacts of in utero and early infant taste experiences on later taste acceptance: a systematic review. *J Nutr* 2015; 145: 1271–1279. DOI: 10.3945/jn.114.203976
12. Forestell C.A. The Development of Flavor Perception and Acceptance: The Roles of Nature and Nurture. *Preventive Aspects of Early Nutrition*. Karger, 2016; 135–145.
13. Mennella J.A. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 704S–711S. DOI: 10.3945/ajcn.113.067694
14. Mennella J.A., Beauchamp G.K. The early development of human flavor preferences. In: *Why we eat what we eat: The physiology of eating*. ED Capaldi (ed.). Washington: American Psychological Association, 1996; 83–112.
15. Stein L.J., Cowart B.J., Beauchamp G.K. Salty taste acceptance by infants and young children is related to birth weight: longitudinal analysis of infants within the normal birth weight range. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 272–279.
16. Crystal S.R., Bernstein I.L. Infant salt preference and mother's morning sickness. *Appetite* 1998; 30: 297–307.
17. Crystal S.R., Bernstein I.L. Morning sickness: impact on offspring salt preference. *Appetite* 1995; 25: 231–240.
18. Lipchock S.V., Mennella J.A., Spielman A.I., Reed D.R. Human bitter perception correlates with bitter receptor messenger RNA expression in taste cells. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(4): 1136–1143. DOI: 10.3945/ajcn.113.066688
19. Ong Z., Muhlihauser B. Maternal «junk food» feeding in rats dams alters food choices and development of mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J* 2011; 25(7): 21672179. DOI: 10.1096/fi.10-178392
20. Bayol S., Macharia R., Farrington S. Evidence that a maternal «junk food» diet during pregnancy and lactation can reduce

- muscle force in offspring. Eur J Nutr 2009; 48(1): 62–65. DOI: 10.1007/s00394-008-0760-5
21. Page K., Malik R., Ripple J., Anday E.K. Maternal and post-weaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to high-fat diet in male offspring. Am J Physiol Regul Integr Physiol 2009; 297: R1049–R1057. DOI: 10.1152/ajpregu.90585.2008
 22. Мглинец В.А. Вкусовые рецепторы. Успехи современной биологии 2015; 135(3): 234–251. [Mglinec V.A. Taste receptors. Uspekhi sovremennoi biologii 2015; 135(3): 234–251 (in Russ)]
 23. Small D.M., Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. Exp Brain Res 2005; 166: 345–357. DOI: 10.1007/s00221-005-2376-9
 24. Sullivan S.A., Birch L.L. Infant dietary experience and acceptance of solid foods. Pediatrics 1994; 93: 271–277.
 25. Forestell C.A., Mennella J.A. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. Pediatrics 2007; 120: 1247–1254. DOI: 10.1542/peds.2007-0858
 26. De Cosmi V., Scaglioni S., Agostoni C. Early Taste Experiences and Later Food Choices. Nutrients 2017; 9(2): 107. DOI: 10.3390/nu9020107
 27. Ventura A.K., Worobey J. Early influences on the development of food preferences. Curr Biol 2013; 23(9): 401–408. DOI: 10.1016/j.cub.2013.02.037
 28. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellof M., Embleton N., Fidler N., Hojsak I., Hulst J.M., Indrio F., Lapillonne A., Molgaard C. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. JPGN 2017; 64: 119–132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454
 29. Nicklaus S. Complementary Feeding Strategies to Facilitate Acceptance of Fruits and Vegetables: A Narrative Review of the Literature. Int J Environ Res Public Health 2016; 13(11): E1160. DOI: 10.3390/ijerph13111160
 30. Coulthard H., Harris G., Emmett P. Long-term consequences of early fruit and vegetable feeding practices in the United Kingdom. Public Health Nutr 2010; 13: 2044–2051. DOI: 10.1017/S1368980010000790
 31. Nicklaus S. The role of food experiences during early childhood in food pleasure learning. Appetite 2016; 104: 3–9. DOI: 10.1016/j.appet.2015.08.022
 32. Emmert P.M. Dietary Patterns during Complementary Feeding and Later Outcomes. Preventive Aspects of Early Nutrition. Karger, 2016; 145–155.
 33. Grote V., Theurich M., Koletzko B. Do complementary feeding practice predict the later risk of obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012; 15: 293–297. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328351baba

Поступила 04.12.18

Received on: 2018.12.04

Источник финансирования:

Исследование проведено за счет средств субсидии на выполнение Госзадания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема №0529-2015-0011). Статья подготовлена при поддержке АО «Прогресс»

Source of financing:

The study was carried out at the expense of subsidies for the implementation of the State Mission in the framework of the Program of Fundamental Scientific Research of the State Academies of Sciences for 2013–2020 (Topic No. 0529-2015-0011). The article was prepared with the support of Progress JSC

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Памяти профессора Михаила Григорьевича Романцова

29 декабря 2018 года ушел из жизни Михаил Григорьевич Романцов, доктор медицинских наук, кандидат педагогических наук, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, действительный член (академик) общественной организации «Российская академия естествознания», профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Михаил Григорьевич родился 14 ноября 1953 г. в Калининграде. После окончания средней школы №1 и медицинского училища работал фельдшером скорой медицинской помощи.

С 1972 по 1978 г. учился на педиатрическом факультете Куйбышевского медицинского института (ныне Самарский государственный медицинский университет). После окончания института в 1978 г. Михаил Григорьевич вернулся в родной город и стал работать врачом-педиатром Калининградской городской инфекционной больницы. В 1981 г. Михаил Григорьевич поступил в заочную аспирантуру Научно-исследовательского института детских инфекций Ленинграда. Восьмидесятые годы XX века — это период не только формирования научных взглядов, знаний будущего ученого, но и приобретения опыта организатора здравоохранения. Начав свою работу с должности врача-педиатра детского санатория, Михаил Григорьевич занял должность главного врача санатория «Заря», а затем Дома ребенка №5 Ленинграда.

В 1986 г. Михаил Григорьевич успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную клинко-иммунологическим аспектам вирусного гепатита В у детей. В дальнейшем была работа старшим, затем ведущим научным сотрудником Всесоюзного научно-исследовательского института гриппа Министерства здравоохранения СССР, связанная с разработкой новых противовирусных препаратов, защита в 1992 г. диссертации на соискание степени доктора медицинских наук. Диссертационная работа также касалась вопросов иммунитета и инфекций, но уже особенностей иммунного ответа у часто длительно болеющих детей, их реабилитации и возможности использования при их лечении различных иммуномодулирующих препаратов.

Фармакотерапия социально значимых инфекций — вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез, инфекции, передающиеся половым путем, и другие заболевания — вот вектор научных интересов М.Г. Романцева, который связывает его с Научно-технологической фармацевтической фирмой «ПОЛИСАН», где Михаил Григорьевич длительное время возглавлял отдел координации медико-биологических исследований. С участием Михаила Григорьевича были проведены многоцентровые клинические исследования по препаратам циклоферон и цитофлавин, позволившие расширить данные по их эффективности. За проведенные исследования авторский коллектив, в том числе Михаил Григорьевич, был награжден премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2010).

Еще одной важной составляющей профессиональной М.Г. Романцева деятельности была педагогика. После защиты своей первой кандидатской диссертации Михаил Григорьевич начал совмещать основную работу с работой ассистента на кафедрах инфекционных болезней,



сначала Медицинской академии последипломного образования, затем Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института им. И.И. Мечникова, на кафедре валеологии Российского педагогического университета им. А.И. Герцена. Это была не просто работа ассистентом, а педагогический поиск в области дидактики высшего медицинского образования. Итогом этой деятельности стала защита в 2000 г. диссертации «Профессиональная подготовка студентов педагогического вуза на интегративной медико-биологической основе» на соискание ученой степени кандидата педагогических наук. Михаил Григорьевич был прекрасным лектором, интересно и увлекательно проводил практические занятия и семинары. Последние годы его работы были связаны с кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Он был интересным собеседником, щедро делящимся своими знаниями с коллегами, честным и достаточно прямолинейным в своих высказываниях. Под руководством М. Г. Романцова защищено 7 кандидатских диссертаций, он автор более 400 научных статей и 20 руководств для врачей и преподавателей медицинских вузов.

Михаил Григорьевич являлся членом диссертационного совета (инфекционные болезни, эпидемиология, медицинская микробиология) Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, заместителем главного редактора журнала «Фармакотерапевтический альманах», членом редакционного совета журналов «Антибиотики и химиотерапия», «Успехи современного естествознания», «Фундаментальные исследования». Награжден медалью «За укрепление авторитета российской науки».

Светлая память о профессоре М.Г. Романцове сохранится в сердцах его коллег.

Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» выражает глубокое соболезнование родным и близким Михаила Григорьевича.