

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 64

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2019

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., 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 № 319
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)

2.2019

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 № 319

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

Kobrin 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

ПЕРЕДОВАЯ

Кобринский Б.А., Жаков Я.И., Сухоруков В.С.
Проблема предрасположенности к заболеваниям:
классические подходы и современные технологии

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Кораблева Н.Н., Макаров Л.М., Балыкова Л.А.,
Котлукова Н.П.
Псевдожизнеугрожающие состояния у детей первого
года жизни

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.
Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доми-
нантного поликистоза почек

Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н.,
Мелешкина А.В., Серая В.А., Лоскутова О.Ю.
Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатиче-
ским артритом

Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г.
Принципы терапии хронической Эпштейна–Барр
вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний

Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р.
Остеосаркома — на пути к персонализированной терапии.
Часть I: стандартная химиотерапия в настоящее время

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Хасанова С.С., Камилова А.Т.
Динамика значений фекального зонулина у недоно-
шенных детей первых двух недель жизни

Аборин С.В., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С.,
Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р.
Влияние факторов беременности и родов на развитие
острого повреждения почек у недоношенных новоро-
жденных

Селиверстова А.А., Савенкова Н.Д., Марченко С.П.
Факторы риска кардиохирургически-ассоциирован-
ного острого повреждения почек у новорожденных
и грудных детей с врожденными пороками сердца

Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А.,
Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Суслова Т.Е.
Факторы риска тромботических осложнений у пациен-
тов с функционально единственным желудочком сердца

Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е.
Ранний врожденный сифилис: решенные и нерешен-
ные вопросы диагностики

Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Анохин В.А.,
Царегородцев А.Д., Шарафутдинов И.Х.
Метаболическая активность кишечной микрофлоры
у новорожденных детей при различном способе родо-
разрешения

Габулов Г.Г., Джабраилова Г.И.
О влиянии селена на иммунный статус в комплексной
терапии у детей с аутоиммунным тиреоидитом

Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я., Мусаева О.И.,
Живцова П.А.
Конституциональное разнообразие размеров внутрен-
них органов у подростков

EDITORIAL

5 Kobrinsky B.A., Zhakov Ya.I., Sukhorukov V.S.
The problem of predisposition to diseases: classic approach-
es and modern technologies

LITERATURE REVIEW

13 Korableva N.N., Makarov L.M., Balykova L.A.,
Kotlukova N.P.
The pseudo-life-threatening conditions in infants

22 Andreeva E.F., Savenkova N.D.
Treatment of autosomal recessive and autosomal dominant
polycystic kidney disease

30 Galstyan L.A., Zholobova E.S., Chebysheva S.N.,
Meleshkina A.V., Seraya V.A., Loskutova O.Yu.
Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis

38 Yakushyna S.A., Kisteneva L.B., Chesnyk S.G.
Principles of the treatment of chronic Epstein–Barr virus
infection and associated diseases

47 Rykov M.Yu., Senzhapova E.R.
Osteosarcoma — on the way to personalized therapy.
Part I: standard chemotherapy in the present

ORIGINAL ARTICLES

52 Khasanova S.S., Kamilova A.T.
Dynamics of fecal zonulin values in premature children
of the first two weeks of life

57 Aborin S.V., Pechkurov D.V., Koltsova N.S., Tezikov Yu.V.,
Lipatov I.S., Azamatov A.R.
Influence of pregnancy and birth factors on the development
of acute kidney injury in premature infants

63 Seliverstova A.A., Savenkova N.D., Marchenko S.P.
Risk factors of acute cardiac surgery-associated kidney in-
jury in newborns and infants with congenital heart defects

68 Lugacheva Yu.G., Kulagina I.V., Kovalev I.A.,
Krivoschekov E.V., Yanulevich O.S., Suslova T.E.
Risk factors of thrombotic complications in patients with
single functional ventricle

75 Matyskina N.V., Taranushenko T.E.
Early congenital syphilis: solved and unresolved problems
of diagnosis

81 Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S., Anokhin V.A.,
Tsaregorodtsev A.D., Sharafutdinov I.Kh.
Metabolic activity of intestinal microflora in newborns with
a different mode of delivery

87 Gabulov G.G., Jabrailova G.I.
The effect of selenium on the immune status in the complex
treatment of children with autoimmune thyroiditis

94 Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya., Musaeva O.I.,
Zhivtsova P.A.
Constitutional diversity in the dimensions of internal organs
of teenagers

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Соловьева Н.А.
Краниосиностоз в практике участкового педиатра

Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Костюченко М.В.,
Клясова Г.А., Мальчикова А.А., Афанасьева М.П.
Аллергический бронхолегочный микоз у ребенка,
вызванный *Paecilomyces lilacinus*

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Поляков В.К.,
Барыльник Ю.Б., Лиско О.Б., Мишагин Н.И.
Дериваты акридонуксусной кислоты в практике педиатра

Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В.,
Тоболева М.А.
Новые тенденции в назначении прикорма: теория
и практика

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Моргошия Т.Ш., Вавилова О.Г., Мархулия Х.М.,
Сыроеждин Н.А., Балашова Е.Д.
Научная школа и творчество академика В.И. Молчанова.
К 150-летию со дня рождения ученого

Анохин В.А.
Письмо в редакцию

НЕКРОЛОГИ

Памяти Ю.М. Белозерова

Памяти В. П. Булатова

CLINICAL CASE

100 Kurmaeva E.A., Kulakova G.A., Solovyeva N.A.
Craniosynostosis in the pediatric practice

102 Mizernitsky Yu.L., Dyakova S.E., Kostyuchenko M.V.,
Klyasova G.A., Malchikova A.A., Afanasyeva M.P.
Allergic bronchopulmonary mycosis in a child caused
by *Paecilomyces lilacinus*

FOR THE PRACTITIONER

110 Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Polyakov V.K.,
Barylnik Yu.B., Lisko O.B., Mishagin N.I.
Derivatives of acridone acetic acid in pediatric practice

117 Pyryeva E.A., Safronova A.I., Gmshinskaya M.V.,
Toboleva M.A.
New trends in complementary feeding: theory and practice

HISTORY OF PEDIATRICS

123 Morgoshiya T.Sh., Vavilova O.G., Markhuliya Kh.M.,
Syroezhin N.A., Balashova Ye.D.
Scientific school and academic work of V.I. Molchanov
To the 150th anniversary of the birth of the scientist

129 Anokhin V.A.
Letter to the editors

NECROLOGUES

132 To the honour of Yu.M. Belozеров

133 To the honour of V.P. Bulatov

Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии

Б.А. Кобринский^{1,2}, Я.И. Жаков³, В.С. Сухоруков^{2,4}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Медицинский институт БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies

B.A. Kobrinsky^{1,2}, Ya.I. Zhakov³, V.S. Sukhorukov^{2,4}

¹Federal Research Center «Computer Science and Administration» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Medical Institute of Khanty-Mansiysk Autonomous Area of Ugra – Surgut State University, Russia;

⁴Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Статья посвящена актуальной в настоящее время для педиатрии проблеме сопоставления традиционных и инновационных подходов к изучению предрасположенности к заболеваниям. Отмечено, что в эпоху становления персонализированной педиатрии, наряду с внедрением новейших диагностических и лечебных технологий, важно учитывать ставшие классическими достижения, в том числе связанные с разработанной в отечественной педиатрии идеологией диатезов – формализованных в определенной степени представлений о наследственных предрасположениях. Приведены данные о меняющейся классификации диатезов. В рамках парадигмы медицины 4P и в первую очередь персонализированной медицины обсуждаются молекулярно-генетические и другие высокотехнологичные потенциальные инструменты оценки риска развития заболеваний. На основании концепции о пространственно-временном биоэкологическом континууме переходных состояний здоровья, в частности на примере атопического марша, рассматриваются подходы к разноуровневым исследованиям, механизмам адаптации и их срывам, к возможным разработкам соответствующих прогностических биомаркеров. На примере биофенотипов бронхиальной астмы и вариантов проявлений дизэнергетических состояний обращено внимание на важность выделения индивидуальных особенностей патологических процессов у детей. Сделан вывод, что основной задачей персонализированной педиатрии должна быть разработка методологического инструментария, с помощью которого для каждого ребенка должна быть сконструирована персональная программа по управлению здоровьем, основанная на принципах новой стратегии диагностики, мониторинга и контроля за индивидуальным (включая геномное) здоровьем, с формированием генетического паспорта.

Ключевые слова: дети, предрасположенность к заболеваниям, риск заболеваний, диатезы, переходные состояния здоровья, персонализированная медицина, атопический марш, биофенотипы бронхиальной астмы, митохондриальные нарушения.

Для цитирования: Кобринский Б.А., Жаков Я.И., Сухоруков В.С. Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 5–12. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-5-12>

The article is devoted to urgent pediatric problem of comparing traditional and innovative approaches to the study of predisposition to diseases. It is noted that in the era of the formation of personalized pediatrics, along with the introduction of the latest diagnostic and therapeutic technologies, it is important to take into account the classic achievements, including those associated with the ideology of diathesis developed in the Russian pediatrics – concepts of hereditary predispositions. The article contains data on changing classification of diathesis. Within the framework of the 4P medical paradigm and, first of all, personalized medicine, the authors discuss molecular genetic and other high-tech potential methods of the disease risk assessment. Based on the concept of the space-time bioecological continuum of transitional health states, in particular, using the example of the atopic march, the authors consider the approaches to multi-level research, adaptation mechanisms and their breakdowns, and possible development of appropriate prognostic biomarkers. Using the example of biophenotypes of bronchial asthma and variants of manifestations of disenergetic states, the authors pay their attention to the importance of identifying the individual characteristics of pathological processes in children. The authors have concluded that the main task of personalized pediatrics is the development of methodology used for designing a personal health management program based on the principles of a new strategy for diagnosing, monitoring and controlling individual (including genomic) health, with the formation of a genetic passports for each child.

Key words: children, predisposition to diseases, risk of disease, diathesis, transient health conditions, personalized medicine, atopic march, biophenotypes of bronchial asthma, mitochondrial disorders.

For citation: Kobrinsky B.A., Ya.I. Zhakov, Sukhorukov V.S. The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 5–12 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-5-12>

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., зав. отделом систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине ФИЦ «Информатика и управление» РАН, ORCID: 0000-0002-3459-8851

e-mail: kba_05@mail.ru

117312 Москва, пр-т 60-летия Октября, д. 9

Жаков Ярослав Игоревич – д.м.н., проф. кафедры детских болезней

Медицинского института Сургутского государственного университета, ORCID: 0000-0003-1741-8991

628412 Тюменская область, Сургут, пр-т. Ленина, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф. кафедры гистологии и эмбриологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. лабораторией Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-0552-6939

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Обратимся к традиционным и инновационным подходам проблемы предрасположенности к заболеваниям. История вопроса восходит к доисторическим временам (Гиппократ, Авиценна). Однако классическое понятие диатеза относится к XX веку, а современный взгляд формируется в настоящее время.

«Об экссудативно-катаральной аномалии конституции (диатезе — от греч. *diathesis* — склонность к чему-либо, предрасположение) можно думать тогда, — писал М.С. Маслов [1], — когда с первых недель жизни у ребенка выявляется неустойчивость обмена веществ, повышенная раздражительность и чувствительность кожи и слизистых оболочек ко всякого рода раздражениям, пониженная адаптация к внешней среде, когда воспалительно-катаральные явления появляются у детей даже при воздействии нормальных раздражителей». И далее автор обращает внимание на то, что такой фон предрасполагает и к более тяжелому течению болезней. Конституциональный врожденный фактор играет при этом ведущую роль, но аномальные явления формируются как из унаследованных свойств, так и из приобретенных под воздействием факторов окружающей среды, что отвечает современным представлениям о развитии мультифакторных заболеваний в процессе жизни. Как отмечается, ребенок несет в себе свойства здоровья не только на данный момент времени, но и на последующие периоды жизни [2].

Диатез — генетически детерминированная особенность организма, определяющая своеобразие его адаптивных реакций и предрасполагающая к какой-либо группе заболеваний, что эквивалентно понятию «наследственное предрасположение». Однако если генетическая предрасположенность к заболеваниям ранее выявлялась на основе анализа родословных, то в настоящее время возможные варианты потенциальных нарушений обнаруживают при молекулярно-генетических исследованиях. Это позволяет перейти к парадигме персонализированного подхода, хотя, как известно, не всякое изменение на геномном уровне реализуется в болезнь, что определяется как коэффициент наследуемости, отражающий генетическую и внешнюю составляющие.

Проблематика и классификация диатезов

Ю.Е. Вельтишев [3] описывает диатез как полигенно (мультифакторно) наследуемую склонность к заболеваниям, объективно распознаваемые отклонения от нормального фенотипа. Диатез рассматривается как предрасположение, которое при определенных условиях окружающей среды может трансформироваться в болезнь. Все варианты наследственного предрасположения к болезням были условно объединены Ю.Е. Вельтишевым в 4 группы: иммунопатологическое, дисметаболическое, органное (системное) и нейротопическое.

Более детально это было представлено им в полипараметрической классификации диатезов:

1. иммунопатологические (аллергические) диатезы: а) атопический — собственно аллергический диатез, б) аутоиммунный, в) лимфатический;
2. геморрагический диатез;
3. эндокринно-обменные диатезы: а) диабетический, б) адипозодиатез, в) мочекислый, г) калькулезный, оксалатно-кальциевый;
4. нейродиатезы;
5. онкодиатез.

Последующая модификация этой классификации нашла свое отражение в ряде публикаций [4–6], в которых группировка диатезов и включение не рассматривавшихся ранее вариантов обусловлены новыми направлениями исследований и современными возможностями анализа обменных процессов:

I. иммунопатологические: а) атопический (аллергический), б) аутоиммунный (аутоаллергический), в) лимфатический (лимфатико-гиперпластический);

II. дисметаболические: а) экссудативно-катаральный, б) мочекислый (нервно-артритический), в) оксалатно-кальциевый (калькулезный), г) диабетический, д) адипозодиатез, е) атеросклеротический, ж) фибропластический, з) энергодефицитный;

III. органотопические: а) нефротический, б) интестинальный (эрозивно-язвенный), в) гипертонический (гипертонический), г) вегетодистонический (сомато-вегетативный), д) нейродиатезы, е) онкодиатез.

Как видно, в этой классификации экссудативно-катаральный диатез отнесен не к аллергическим, а к дисметаболическим [4]. В группу дисметаболических диатезов включен также энергодефицитный диатез, являющийся скрытой формой относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма, что накладывает свои особенности на адаптационные реакции и характер течения различных заболеваний [6]. Приведенная рабочая классификация характеризует постоянный процесс анализа и соответствующей коррекции, не изменяя принципиально отношения к диатезам как предрасполагающим и прогностически неблагоприятным факторам. В целом традиционный подход можно рассматривать в форме интеграции диатезов и факторов риска, представляющих разнообразные воздействия микро- и макросреды обитания.

Медицина 4P

Открытое нобелевскими лауреатами 2006 года A.Z. Fire и C.C. Mello [7] явление РНК-интерференции представляет собой одно из самых ярких достижений не только молекулярной биологии, но и молекулярной медицины. Оно привлекло внимание к «миру РНК», позволило понять необходимость создания нового прецизионного медицинского инструментария, эффективно воздействующего на экспрессию отдельных генов с использованием

двухцепочечных РНК и микроРНК. Стало возможным представить себе, что уже в недалеком будущем гены, вызывающие предрасположенность к заболеваниям, можно будет нейтрализовать на начальных этапах онтогенеза. Эта революция в понимании перспектив лечебного воздействия, подкрепленная и другими успехами (создание новейших технологий секвенирования, геномного редактирования и т.п.), открывает новые возможности для медицины 4P путем воздействия на негативные процессы еще до рождения ребенка.

Медицина 4P [8], как известно, включает:

- **предиктивность**, обеспечивающую прогнозирование особенностей состояния здоровья в будущем;
- **превентивность**, направленную на профилактические мероприятия до манифестации первых проявлений;
- **персонализированность**, указывающую выбор лечебных воздействий с учетом индивидуальных (генетических) особенностей конкретного пациента;
- **партисипативность**, активно вовлекающую пациента (а в случае больного ребенка – его родителей) в мероприятия по профилактике возможных заболеваний с учетом индивидуальных факторов риска при использовании мобильных средств контроля (m-Health) за собственным здоровьем.

Переходные состояния здоровья и персонализированный подход

В современной медицинской науке в отсутствие отрицания значения того, что длительно именовалось диатезами, предрасположение к заболеваниям ныне базируется на основе принципов персонализированной медицины, предполагающих углубленные исследования, вплоть до молекулярно-генетических. Если до последнего времени значительное число патологических процессов выявляются в основном при обнаружении первых симптомов (в процессе профилактических осмотров или при проведении исследований по поводу определенных жалоб), то молекулярно-генетические изменения должны стать основой для первичной оценки риска с дальнейшим контролем динамики лабораторных и клинических изменений в целях своевременной диагностики прогрессирующих состояний. Наблюдающийся континуум переходных изменений от вариантов нормы через функциональные отклонения (включая клеточный уровень), пограничные состояния (нарушения адаптации) движется в направлении нарушения функций (от хронических болезней к инвалидности) [9]. Фактически пространственно-временной биоэкологический континуум переходных состояний здоровья, основывающийся на взаимодействии наследственных факторов и воздействий окружающей среды, включает принцип комплементарности генотипа и средовых

влияний. В противовес этому направлены усилия системы охраны здоровья и социальной сферы, использующие современные средства профилактики, лечения и социальной адаптации индивидуумов.

Таким образом, этапы болезни от первых ее невидимых проявлений в детском возрасте могут быть подразделены (или квантованы) следующим образом: условно здоровые, группы риска, скрытые формы болезней, активные формы болезней. Для борьбы с негативными явлениями необходима организация соответствующих долгосрочных последовательных мер междисциплинарной команды, включающей врачей различных специальностей: генетик, репродуктолог, неонатолог, педиатр и многие другие в зависимости от специфики патологического процесса в конкретном случае.

Конституциональные особенности, проявляющиеся различиями функциональных возможностей организма, обусловлены не столько видовой, сколько индивидуальной «нормой реакции». Смещение от физиологической нормы, включая состояние умеренного напряжения регуляторных систем, к донозологическим состояниям и далее в область патологии Р.М. Баевский и А.П. Берсенева [10] именуют «светофором», изменение цвета которого требует настороженного внимания врачей.

Вопросы адаптации

При воздействии на организм повреждающих факторов могут происходить как специфические, так и неспецифические изменения. Последние зависят от реактивности организма, определяющей его адаптацию, могут возникать задолго до клинических проявлений и отражать развитие патологического процесса на самых ранних стадиях. В случае срыва молекулярных компенсаторных механизмов адаптации создаются условия для перехода патологического процесса на более высокие уровни (субклеточный, клеточный, тканевый, органнй), что может способствовать формированию новых патологических реакций и образованию патологических субклеточных, клеточных и многоклеточных структур. Примерами этого может служить возникновение веществ с антигенными свойствами или атипичных клеток. Появление последних, приводя к развитию заболеваний различной природы, создает базис для разработки лабораторных биомаркеров, специфичных для этих заболеваний. Так, биомаркеры атипичных клеток, которые изменяются до манифестации болезни, могут быть использованы в качестве индикаторов адаптационных реакций [11].

Для исследования функционального состояния организма в интервале между «нормой» и «патологией» необходимо определить показатели, характеризующие адаптационные возможности, и найти

способ выработки адекватных профилактических или лечебных мероприятий. Выбор маркера, отражающего нарушение процессов регуляции, является определяющим. Рассмотрим примеры таких потенциальных маркеров.

1. В качестве индикаторов адаптационных реакций на молекулярном и клеточном уровнях могут быть использованы биомаркеры атипичных клеток, например, раково-эмбриональный антиген как показатель снижения резервов адаптации. В качестве критерия для количественной оценки адаптационных возможностей организма на молекулярном и клеточном уровнях в таких ситуациях с использованием соотношения весовых коэффициентов С.Б. Павловым и соавт. [12] предложена модель, позволяющая оценить вероятность срывов компенсаторных механизмов.

2. Отмеченное в 2017 г. Нобелевской премией открытие J.C. Hall, M. Rosbash и M.W. Young молекулярных механизмов, контролирующих циркадные ритмы, позволит в перспективе создать соответствующие специфичные маркеры и с их помощью контролировать процессы адаптации у детей в различных ситуациях, например при направлении в летние лагеря в отдаленных от постоянного места жительства часовых поясах.

Предиктивная медицина и атопический марш

Предиктивная медицина не может не учитывать переходных состояний организма на разных этапах, характеризующихся собственным прогнозом течения и целесообразности определенных воздействий. Стадии континуального процесса можно представить на примере атопического марша [13, 14]: мутации филагриновых генов, представляющие собой мощный предрасполагающий фактор: атопические дерматиты — пищевая аллергия и риниты — астма. Дефект целостности в эпителиальном барьере способствует атопическому маршу. Следует помнить, что дисфункциональный кожный барьер служит местом аллергической сенсибилизации к антигенам и колонизации бактериальных суперантигенов. Важность этого момента определяется тем, что активация Th2 способствует синтезу интерлейкинов 4, 5, 9, 10 и 13 и через участие в регуляции IgE предрасполагает к аллергическим назальным реакциям, способствуя в дальнейшем гиперреактивности дыхательных путей. В связи с этим обсуждается возможность воздействия на кожный барьер для снижения частоты развития аллергических заболеваний.

Для атопического дерматита, представляющего собой, как правило, первый этап аллергического процесса, характерно развитие сопутствующих патологических изменений в различных органах и системах, что определяет необходимость их своевременной одновременной коррекции. В частности, формирование сочетанной патологии пищеварительного тракта и кожи объясняется структурно-

функциональными особенностями и схожестью нейрогуморальной, эндокринной регуляции, а также единообразием этиологических факторов (различные агенты, аутоиммунные и метаболические факторы, нарушения липидного обмена, усиление перекисного окисления липидов, дефекты синтеза простагландинов), которые служат пусковыми механизмами развития заболеваний как кожи, так и органов пищеварения [15, 16].

Биофенотипы бронхиальной астмы

В последние годы специалистами по изучению бронхиальной астмы большое внимание уделяется так называемым биофенотипам, отражающим характер воспаления дыхательных путей и варьирующим в зависимости от преимущественного типа клеток, вовлеченных в этот процесс. При бронхиальной астме предлагается выделять 4 типа воспаления: эозинофильное (более 3% эозинофилов в индуцированной мокроте), нейтрофильное (более 61% нейтрофилов), смешанное гранулоцитарное (более 3% эозинофилов и одновременно более 61% нейтрофилов) и малогранулоцитарное (менее 3% эозинофилов и менее 61% нейтрофилов) [17, 18].

Наиболее частый воспалительный фенотип бронхиальной астмы — эозинофильный. При нейтрофильном биофенотипе механизм воспаления неясен. Возможно, что оно может возникать в слизистой оболочке дыхательных путей при воздействии сигаретного дыма, вирусов и бактерий, аэрополлютантов. Этот биофенотип ассоциирован с повышением уровня IL-8 и недостаточным ответом на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Малогранулоцитарный биофенотип бронхиальной астмы может быть транзиторным, определяется путем исключения нейтрофильного и эозинофильного биофенотипов. Смешанному (гранулоцитарному) биофенотипу присущи различные проявления клеточной реакции в отсутствие характерных клинических критериев, хотя в патогенетическом плане он остается неясным.

Определение биофенотипа бронхиальной астмы имеет большое значение для персонифицированного подхода к базисной терапии. Современное понимание наличия микрофлоры в нижних отделах дыхательных путей меняет наше представление не только об устойчивости воспалительной реакции в бронхиальном дереве, но и о различных вариантах этих реакций в зависимости от инфекционного агента (бактерии, вирусы). Поэтому логично ожидать изменения и самой реакции, и клинической картины в зависимости от применяемого противовирусного или антибактериального препарата. В качестве примера можно привести исследование [19] эффекта от применения препарата тилорон (индуктор интерферона) у детей с обострением бронхиальной астмы на фоне респираторной вирусной инфекции. Было

показано, что в такой ситуации у детей преобладает нейтрофильный воспалительный фенотип (53,9%). В динамике в группе детей, получающих тилорон, наблюдалась меньшая длительность острого респираторного заболевания и периода повышенной температуры (соответственно в 3,2 и 2 раза меньше, чем в группе сравнения). Через 6 нед число детей с малогранулоцитарным типом воспаления увеличилось в 2 раза (т.е. произошло улучшение клеточного состава мокроты), отмечены снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 β) в индуцированной мокроте, а также улучшение показателей спирометрии, отражающих проходимость на уровне мелких и средних бронхов. В целом добавление тилорона к стандартной базисной терапии при обострении бронхиальной астмы, вызванном респираторной вирусной инфекцией, снизило количество повторных эпизодов вирусной инфекции в течение ближайших 6 нед, количество бактериальных осложнений и обострений астмы.

Таким образом, по-видимому, влияние на микрофлору нижних отделов респираторного тракта, в том числе медикаментозное, может изменять воспалительный фенотип и корректировать в положительном плане патогенез бронхиальной астмы. Современные подходы, в том числе использующие геномные технологии, позволят при развитии болезни еще более эффективно подбирать направленную терапию, учитывая тонкие индивидуальные особенности метаболических и клеточных процессов в организме ребенка.

Направления персонализированной медицины

Одна из целей персонализированной медицины — определение индивидуальной вариативности генома и возможных фенотипических последствий в ходе онтогенеза. Методы персонализированной геномики не только позволяют выявить молекулярные основы потенциальных нарушений здоровья, но и могут использоваться для создания «дорожной карты» ведения детей с геномной патологией, включая индивидуальную молекулярную лекарственную терапию или коррекцию. Приходится отметить, что существующие методические рекомендации слишком стандартизированы и не учитывают индивидуальную предрасположенность к заболеваниям и их течению, а также особенности воздействия лекарственных веществ на конкретный организм. В то же время медицина движется в направлении учета индивидуальных реакций на внешние факторы и подбора медикаментозных средств, специфичных в отношении геномных характеристик индивидуумов.

Фенотипическое разнообразие проявлений, наблюдаемых у пациентов, — следствие персональных особенностей последних. Причем наличие сложных механизмов межгеномных взаимодействий, а также таких феноменов, как «фенотипическая дивергенция» (различные заболевания, воз-

никающие из-за мутаций одного и того же гена) и «фенотипическая конвергенция» (вариативность генов, мутации которых приводят к развитию одного и того же наследственного моногенного заболевания), все больше заставляет врачей учитывать чрезвычайно индивидуальную вариативность реализации геномной и эпигенетической информации.

Как и упомянутое значение «мира РНК» в реализации индивидуальной биологической информации, многие устоявшиеся мнения в медицине активно начинают меняться, благодаря технологиям, основанным на эпигенетике. При эпигенетически наследуемых изменениях в фенотипе или экспрессии генов может изменяться процесс дифференцировки клеток как за счет активации, так и при инактивации генов [20]. Эпигенетика учитывает потенциальные возможности генома, записанные в последовательности нуклеотидов, и реализацию этих возможностей под воздействием меняющихся условий среды (питание, голодание, дотации витаминов, экологические факторы химической природы, стресс). При этом главное, что эпигенетические модификации обратимы. Нарушение эпигенетических механизмов может лежать в основе многих заболеваний. Так, возможно, именно эпигенетика определяет форму и изменчивость биофенотипов бронхиальной астмы, описанных в предыдущем разделе.

Персонализированная медицина появилась как ответ на вызов времени в мире, переполненном ксенобиотиками, и заняла прочное место в медицинской практике экономически развитых стран [21–23]. Современные медицинские технологии направлены на выявление патогенетически значимых межмолекулярных связей и взаимодействий, создание таргетных лечебных препаратов и ключевых биомаркеров, высокочувствительных и специфичных в отношении этого таргетного воздействия.

Персонализированная педиатрия — сочетание знаний об особенностях генетических вариаций с этапами развития детей и воздействием окружающей среды. Это индивидуальный профилактический, диагностический и терапевтический подход. Достижения в области геномики позволяют выявлять множество генетических вариантов, которые могут быть связаны с аллергическими и воспалительными заболеваниями, с биологическими соединениями, участвующими в иммунном ответе и лекарственных реакциях. Однако не все определяется только геномикой, свое место занимают транскриптомика, метаболомика и др.

Метаболомика, включающая тысячи переменных, позволяет крайне широко и глубоко представлять индивидуальную вариативность на молекулярном уровне. Современные технологии масс-спектрометрии дают возможность оценивать большие, специфически подобранные панели важных биомаркеров метаболизма в одной пробирке крови (современное оборудование позволяет определять до 2000 мета-

болитов в одном образце). Это omics-направление позволяет выявить биомаркеры множества болезней. При этом отдельно взятый биомаркер может коррелировать с десятками патологических реакций организма. Так, для концентрации ферритина доказано более 190 корреляций с различными патологическими состояниями, для адипонектина — около 210; причем соответствующие множества часто не пересекаются. Подобные показатели не должны использоваться в качестве единичных биомаркеров. Создание панелей из нескольких из них резко повышает специфичность и, соответственно, диагностические возможности лабораторной медицины. Так, панель для лабораторной оценки метаболического синдрома может включать около 25 концентраций различных протеинов и малых молекул (глюкозу, тестостерон, лептин, ферритин, белки fabp4, serpine1, shbg и др.). В то же время для определения высокого риска развития саркоидоза, вероятно, достаточно включить в лабораторную диагностическую панель 4 показателя (содержание металлопротеиназы adamdec1, рецептора trem2, определение комплексов гистосовместимости HLA-DQB1 и HLA-DRB3), а для выявления риска раннего детского кариеса — всего 2 (содержание гистатина-5 и определение HLA-DRB1).

В выявлении риска развития болезни и некоторых состояний может помочь применение так называемых сигнальных признаков [24]. Примером служит интеллектуальная система определения закономерностей и принятия психокоррекционных решений, для чего были установлены подмножества сигнальных признаков первого рода, указывающих на возможность перехода групп детей из здорового состояния в предневроз и обратно в нормальное состояние, а также сигнальные признаки второго рода, характерные для определенного ряда индивидуумов. Подобные сигнальные системы могут создаваться для различных заболеваний.

Наконец, обратимся к энергетическому обмену — важнейшему и универсальному звену метаболизма. Нужно отметить, что эффективная адаптация энергообмена у детей крайне важна при изменении условий среды обитания и при патологических состояниях. Нарушения адаптации, которые можно трактовать как «энергодифицитный диатез», влияют на клинические проявления широкого круга детских болезней [25, 26]. Различные методологические подходы могут помочь выявить индивидуальные особенности у ребенка. Среди них — методы цитологии (демон-

стрирующие при симпатикотонии увеличение количества митохондрий в клетках крови, в то время как при ваготонии — увеличение размеров этих оргanelл), цитохимии (определение активности митохондриальных ферментов), метаболомики (определение спектра таких метаболитов, как коэнзим Q₁₀ и др.) и геномики. В последнем случае речь идет, в частности, об индивидуальных гаплогрупповых различиях митохондриальной ДНК. В последние годы все более активно обсуждаются данные о клиническом значении этих различий [27]. Различные варианты гаплогрупповых особенностей связаны с индивидуальным риском дисфункции энергообмена, возникновения метаболических нарушений, нейродегенеративных процессов, сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний. Что касается обнаружения отклонений в метаболоме, при достаточно четком представлении о возможном наличии наследственного заболевания, следует переходить к углубленному генетическому обследованию.

Заключение

Развитие теории предрасположения к болезням в направлении от клинко-биохимического анализа диатезов до биоинформационного подхода, который служит основой для анализа молекулярно-биологических данных, открывает возможность формулировать требования к персонализированному донозологическому и патогенетическому подходу, включая таргетную терапию. Современные omics-технологии позволяют получить широчайший спектр данных на разных этапах пред- и патологического процесса: анамнестические маркеры предрасположенности, конституционные особенности определенного вида предрасположенности, характеристики донозологических проявлений и лабораторные маркеры предрасположения к той или иной патологической реакции. Биофенотипы открывают возможность маркировать различные состояния организма.

Переход от идеологии «отдельных диатезов для отдельных специалистов» к парадигме персонализированной педиатрии с особой остротой актуализирует давно назревшую проблему: для каждого ребенка должна быть сконструирована персональная программа по управлению здоровьем, основанная на принципах новой стратегии диагностики, мониторинга и контроля за индивидуальным (включая геномное) здоровьем, с максимально ранним формированием генетического паспорта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. Вторая часть. Л.: Медгиз, Ленингр. отд., 1960; 203. [Maslov M.S. Lectures at the faculty of Pediatrics. Second part. L.: Medgiz, Leningr. otd., 1960; 203. (in Russ)]
2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. 3-е изд., доп. и перераб. СПб: Фолиант, 2009; 1008. [Vorontsov I.M., Mazurin A.V. Propaedeutics of childhood diseases. SPb: Foliant, 2009; 1008. (in Russ)]

3. Вельтищев Ю.Е. Наследственное предрасположение к болезням, диатезы и пограничные состояния у детей. Педиатрия 1984; 12: 3–9. [Vel'tishhev Yu.E. Hereditary predisposition to diseases, diatheses and borderline conditions in children. *Pediatr* 1984; 12: 3–9. (in Russ)]
4. Неудахин Е.В., Чемоданов В.В. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах. Педиатрия 2005; 5: 60–71. [Neudakhin E.V., Chemodanov V.V. To the discussion about the human constitution, constitutional types and diatheses. *Pediatr* 2005; 5: 60–71. (in Russ)]
5. Диатезы и предрасположенность к различным заболеваниям (открытые дискуссии по актуальным проблемам педиатрии). Под ред. Б.А. Кобринского, Е.В. Неудахина, В.С. Сухорукова. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 4: 90–100. [Diatheses and predisposition to various diseases (open discussions on topical issues of Pediatrics). B.A. Kobrinskii, E.V. Neudakhin, V.S. Sukhorukov (eds). *Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2007; 4: 90–100. (in Russ)]
6. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез у детей. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2009; 28. [Sukhorukov V.S. Energy deficiency diathesis in children. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2009; 28. (in Russ)]
7. Fire A., Xu S.Q., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806–811.
8. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med* 2013; 10(6): 565–576. DOI: 10.2217/PME.13.57 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204402/>)
9. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. Москва–Берлин: DIRECT-MEDIA, 2016; 220. [Kobrinskii B.A. The continuum of the body transition states and the monitoring of the children's health dynamics. Moscow–Berlin: DIRECT-MEDIA, 2016; 220. (in Russ)]
10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. Москва: Медицина, 1997; 236. [Baevskij R.M., Berseneva A.P. Assessment of adaptive capacity of the body and the risk of diseases development. Moscow: Meditsina, 1997; 236. (in Russ)]
11. Policy issues for the development and use of biomarkers in health. OECD, 2011; 45.
12. Павлов С.Б., Бабенко Н.М., Кумечко М.В. Использование маркеров атипичных клеток для оценки адаптационных возможностей организма. Клиническая информатика и телемедицина 2014; 10(11): 89–94. [Pavlov S.B., Babenko N.M., Kumechko M.V. The use of atypical cell markers to assess the adaptive capacity of the body. *Klinicheskaya informatika i teleditsina* 2014; 10(11): 89–94. (in Russ)]
13. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(2): 99–106. DOI: 10.1016/j.anai.2009.10.002
14. Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K., Su J.C., Allen K.J. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 2: 145–151. DOI: 10.1016/j.anai.2017.11.023
15. Bai H.X., Lowe M.E., Husain S.Z. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3): 262–270. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182061d75
16. Ардатова И.Г., Тихомиров А.А., Короткий Н.Г., Бельмер С.В., Наринская Н.М., Школяренко Н.А. Коморбидность atopического дерматита и функциональных изменений поджелудочной железы. Трудный пациент 2018; 16(8–9): 54–57. [Ardatova I.G., Tihomirov A.A., Korotkij N.G., Bel'mer S.V., Narinskaja N.M., Shkoljarenko N.A. Comorbidity of atopical dermatitis and functional changes of the pancreas. *Trudnyi patient* 2018; 16(8–9): 54–57. (in Russ)]
17. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G. Scott R.J., Gibson P.G. Systemic upregulation of neutrophil alpha-defensins and serine proteases in neutrophilic asthma. *Thorax* 2011; 66: 942–947. DOI: 10.1136/thx.2010.157719
18. Минина Е.Е., Медведева Л.В., Жаков Я.И. Использование неинвазивных методов исследования для оценки цитоиммунологических показателей у детей с легкой интермиттирующей бронхиальной астмой. Международная научная школа «Парадигма». Лето-2015; Т.7: Медицина: Сб. науч. тр. Под ред. А.В. Берлова, Т. Попова и Л.Ф. Чупрова. Варна: ЦНИИ «ПАРАДИГМА» 2015: 223–228. [Minina E.E., Medvedeva L.V., Zhakov Ya.I. The use of non-invasive research methods to assess cyto-immunological parameters in children with mild intermittent bronchial asthma. International Scientific School «Paradigm». Summer-2015; Vol.7: Medicine. A.V. Berlov, T. Popov, L.F. Chuprov (eds). Varna: CNII «PARADIGMA» 2015: 223–228. (in Russ)]
19. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(2): 65–71. [Zhakov Ya.I., Minina E.E., Medvedeva L.V. The influence of tiloron on the cytoimmunological parameters of induced sputum and the frequency of exacerbations of bronchial asthma caused by respiratory viral infection. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(2): 65–71. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-65-71
20. Epigenetic Gene Expression and Regulation. S. Huang, M. Litt, C.A. Blakey (eds.). Cambridge: Academic Press, 2015; 482.
21. Pritchard D.E., Moeckel F., Villa M.S., Housman L.T., McCarty C.A., McLeod H.L. Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice. *Per Med* 2017; 14(2): 141–152. DOI: 10.2217/pme-2016-0064
22. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барач П., Величковский Б.Т. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 1. Стратегические аспекты инфраструктуры. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 7–14. [Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T. et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 1. Strategic aspects of infrastructure. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 12–18. (in Russ) DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-7-14]
23. Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барач П., Величковский Б.Т. и др. Персонализированная медицина как обновляемая модель национальной системы здравоохранения. Часть 2. На пути к государственному и частному партнерству. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(4): 12–18. [Suchkov S.V., Abe H., Antonova E.N., Barach P., Velichkovskiy B.T. et al. Personalized medicine as an updated model of national health-care system. Part 2. Towards public and private partnerships. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 12–18. (in Russ) DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-12-18]
24. Янковская А.Е., Аметов Р.В. Построение оптимальных отказоустойчивых подмножеств сигнальных признаков. Шестая Международная конференция «Системный анализ и информационные технологии» САИТ - 2015 (15–20 июня 2015 г., г. Светлогорск, Россия): Труды конференции. Москва: САИТ, 2015; 1: 241–248. [Jankovskaja A.E., Ametov R.V. Construction of opti-

mal fault-tolerant subsets of signal features. VI International conference «System analysis and information technologies» SAIT - 2015 (15–20 June 2015, Svetlogorsk, Rossiya): Proceedings of the conference. Moscow: SAIT, 2015; 1: 241–248. (in Russ)]

25. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина — проблемы и задачи. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57: 4(2): 4–13. [Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. Mitochondrial medicine — problems and challenges. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57: 4(2): 4–13. (in Russ)]

Поступила: 04.02.19

Конфликт интересов:

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

26. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays on mitochondrial pathology Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2011; 288.]

27. Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(3): 10–21. [Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 10–21. (in Russ)]

Received on: 2019.02.04

Conflict of interest:

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

Псевдожизнеугрожающие состояния у детей первого года жизни

Н.Н. Кораблева¹, Л.М. Макаров², Л.А. Балыкова³, Н.П. Котлукова⁴¹ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Сыктывкар, Россия;²Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков на базе ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА», Москва, Россия;³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

The pseudo-life-threatening conditions in infants

N.N. Korableva¹, L.M. Makarov², L.A. Balykova³, N.P. Kotlukova⁴¹Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia;²Center for Syncope and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents, Central Children Clinical Hospital, Moscow, Russia;³Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В статье представлен анализ сведений литературы по эволюции взглядов на определение, подходы к диагностике и тактическим мероприятиям при внезапно манифестирующих состояниях у детей первого года жизни, сопровождающимся нарушением дыхания, изменением мышечного тонуса и цвета кожи. Приведены данные клинического руководства Американской академии педиатрии от 2016 г., вводящего новый термин «brief resolved unexplained event» (BRUE; быстро разрешившееся необъяснимое состояние) и выделяющего две группы младенцев — с низким и высоким риском неблагоприятного исхода. Предложено определение «псевдожизнеугрожающее событие», относящееся к событиям у детей первого года жизни, перенесших быстро разрешившееся необъяснимое состояние и отвечающих критериям низкого риска. Описаны подходы к диагностике и профилактике псевдожизнеугрожающих событий у младенцев. Авторы призывают педиатрическое сообщество к дискуссии и представляют собственный взгляд на проблему дефиниции и тактических мероприятий, необходимых при выявлении быстро разрешившихся необъяснимых событий у детей первого года жизни, отвечающих критериям низкого риска.

Ключевые слова: дети, первые месяцы жизни, псевдожизнеугрожающие события, жизнеугрожающие события, быстро разрешившиеся необъяснимые состояния.

Для цитирования: Кораблева Н.Н., Макаров Л.М., Балыкова Л.А., Котлукова Н.П. Псевдожизнеугрожающие состояния у детей первого года жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2019, 64:(2): 13–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-13-21>

The article analyzes the literature on the development of views on the definition, approaches to diagnostics and tactical measures in case of suddenly manifesting conditions in children of the first year of life, accompanied by respiratory failure, changes in muscle tone and skin color. The article contains data from the clinical guidelines of the American Academy of Pediatrics 2016. The above guidelines gave introduced a new term “brief resolved unexplained event” (BRUE) and distinguished two groups of infants — with low and high risk of unfavorable outcome. The article contains a definition of a “life-threatening event”, which refers to events in children of the first year of life who have experienced a rapidly resolved unexplained condition and met the criteria of low risk. The authors describe the approaches to the diagnosis and prevention of pseudo-life-threatening events in infants. The authors call the pediatric community to discuss and present their own view on the problem of definition and tactical measures necessary for identifying quickly resolved unexplained events in children of the first year of life who meet the criteria of low risk.

Key words: children, first months of life, pseudo-life-threatening events, life-threatening events, brief resolved unexplained states.

For citation: Korableva N.N., Makarov L.M., Balykova L.A., Kotlukova N.P. The pseudo-life-threatening conditions in infants. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 13–21 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-13-21>

На фоне интенсивного развития неонатологии и педиатрии раннего детского возраста недостаточно разработанной остается проблема жизнеугрожающих состояний у младенцев. Медицинский

персонал, родители и лица, осуществляющие уход за детьми первого года жизни, могут столкнуться с внезапно манифестирующими состояниями, которые сопровождаются нарушением дыхания, изменением

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Кораблева Наталья Николаевна — к.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии Медицинского института Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина, ORCID: 0000-0001-8195-8111 e-mail: kemcard@yandex.ru

167001 Сыктывкар, Октябрьский пр., д. 55

Макаров Леонид Михайлович — д.м.н., проф., рук. Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков на базе Центральной детской клинической больницы ФМБА России, ORCID: 0000-0002-0111-3643.

115409 Москва, ул. Москворечье, д. 20

Балыкова Лариса Александровна — член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии, директор Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-2290-0013

430032 Саранск, ул. Ульянова, д. 26А

Котлукова Наталья Павловна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-6776-2614

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

мышечного тонуса и цвета кожи. Эти пугающие родителей события длятся недолго и купируются чаще тактильной стимуляцией либо самостоятельно. До 1986 г. данные события ассоциировали с синдромом внезапной смерти младенцев, называли «прерванный», или «абортный синдром внезапной смерти младенцев» (в англоязычной литературе SIDS – sudden infant death syndrome, «near-miss SIDS»). Данный исторический факт был основан на преобладающей в то время «гипотезе апноэ» как основной причины феномена синдрома внезапной смерти детей раннего возраста [1]. Однако проведенные в последующее десятилетие исследования поставили под сомнение предположение о тесной взаимосвязи между апноэ и синдромом внезапной смерти младенцев. Ученые описывали связь «near-miss SIDS» с обструктивным апноэ во сне, аритмиями сердца, гастроэзофагеальным рефлюксом [2–7].

В сентябре 1986 г. Национальным институтом здоровья (США) была созвана экспертная группа, рассмотревшая вопросы взаимосвязи апноэ, «потенциального синдрома внезапной смерти» и синдрома внезапной смерти младенцев и предложила термин «очевидное жизнеугрожающее событие» (apparent life-threatening event, ALTE) [8]. Очевидное жизнеугрожающее событие было определено как внезапный, пугающий эпизод с прекращением дыхания (апноэ), изменением цвета кожи (цианоз, бледность, покраснение), изменением мышечного тонуса – снижение (чаще), или ригидность – поперхиванием, кашлем или удушьем у детей первого года жизни. Стимулом в выработке этого определения явилось обособление данного события от синдрома внезапной смерти младенцев, поскольку стало очевидно, что нет определенной связи синдрома с апноэ. Анализ эпидемиологической ситуации по распространенности синдрома внезапной смерти младенцев и очевидных жизнеугрожающих событий показал, что программа «back to sleep» («спать на спине»), инициированная Американской академией педиатрии в 1994 г., привела к резкому сокращению числа случаев синдрома внезапной смерти младенцев, но не обеспечила заметного уменьшения числа случаев очевидных жизнеугрожающих событий [9–11].

N. Esani и соавт. (2008) [12], сравнив эпидемиологические особенности и факторы риска, показали, что возрастной «пик» жизнеугрожающих событий приходится на первые 2 мес жизни, в то время как «пик» синдрома внезапной смерти – от 2 до 4 мес. Кроме того, в когорте детей с очевидным жизнеугрожающим событием значительно в меньшей степени были представлены младенцы мужского пола, недоношенные и маловесные к гестационному сроку. Риск последующей смерти в группе очевидных жизнеугрожающих событий составил 0,6%. Сопоставимые данные получены и другими исследователями [9, 10, 13–16].

Список причин, которые могут привести к очевидному жизнеугрожающему событию, включает множество врожденных и приобретенных нарушений. По данным большинства исследований, наиболее частыми причинами служат гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вирусные инфекции нижних дыхательных путей, судороги, коклюш, сепсис и/или менингит, нарушения ритма сердца (например, синдром удлиненного интервала $Q-T$, суправентрикулярные тахикардии), врожденные аномалии сердца или дыхательных путей, случаи жестокого обращения с детьми [17–36]. По мнению L. Fu и R. Moon (2012) [37], три наиболее распространенные причины, составляющие 50% всех диагнозов, обнаруженных в итоге у младенцев с очевидными жизнеугрожающими событиями, – гастроэзофагеальный рефлюкс, судороги и инфекции нижних отделов респираторного тракта.

В последние два десятилетия центр внимания в исследованиях, посвященных очевидным жизнеугрожающим событиям у младенцев, сместился на изучение вопроса целесообразности финансовых затрат на проведение диагностического поиска и необходимости госпитализации. В недавнем ретроспективном исследовании A. Vigo и соавт. (2016) [38] показано, что 86% детей первого года жизни, доставленных в стационар по поводу очевидного жизнеугрожающего события, не имели патологических симптомов по данным осмотра и объективного исследования с помощью физических методов и только тактильная стимуляция (без применения сердечно-легочной реанимации) привела к полному купированию события. Поскольку термин «очевидное жизнеугрожающее событие» давал только описание ситуации, основывался на субъективном восприятии очевидцев, не всегда четко определяющих, например, апноэ у ребенка первого года жизни, не предполагал патофизиологических механизмов, не мог прогнозировать дальнейшее развитие события, он подвергся критике и переосмыслению.

Насколько действительно жизнеугрожаемы эти ситуации? Само понятие «жизнеугрожаемости» определялось только со слов очевидцев (родителей или лиц, осуществляющих уход за младенцами), испуганных внезапностью наступления события. Поэтому на врача скорой медицинской помощи или педиатра помимо осмотра ребенка, определения его состояния в данный момент времени, ложилось и решение вопроса об объеме обследования и условиях оказания медицинской помощи – амбулаторно или стационарно. Однако единых рекомендаций на этот счет не существовало. Анализ ретроспективных исследований показал, что обычный диагностический скрининг лишь в менее 6% случаев был информативным и помог выяснить причину события [35, 39, 40]. Исследования, опубликованные за последнее десятилетие, демонстрируют невысокую

частоту развития тяжелых состояний (от 12 до 17%) у младенцев, перенесших данные события [35, 41–43]. По мнению I. Claudius и T. Keens (2007) [41], наиболее высокий риск развития тяжелых заболеваний или дополнительных событий имеют новорожденные дети (до 1-го месяца жизни) и младенцы, перенесшие несколько очевидных жизнеугрожающих событий, именно эти группы детей нуждаются в госпитализации и стационарном обследовании. В проспективном когортном исследовании М.К. Mittal и соавт. (2012) [42] сообщается, что только 12% младенцев, перенесшим очевидное жизнеугрожающее событие и госпитализированным в отделение неотложной помощи, потребовалось значительное вмешательство. Недоношенность, отклонения от нормы по данным объективного исследования с помощью физических методов, отсутствие симптомов инфекции верхних дыхательных путей, цианоз кожи и отсутствие поперхивания/удушья, связанного с кормлением, определены как предикторы значительного вмешательства. Показано, что 64% младенцев не нуждались в госпитализации и могли быть безопасно выписаны домой. В многоцентровом исследовании А.Н. Каји и соавт. (2013) [43] на модели регрессионного дерева выявили два предиктора необходимости госпитализации: 1) значимый анамнез заболевания – наличие заболеваний или состояний, повышающих риск неблагоприятного исхода очевидного жизнеугрожающего события (врожденный порок сердца, болезнь Дауна или другие хромосомные синдромы, черепно-лицевые аномалии, интубации трахеи в анамнезе, гидроцефалия, судороги, нарушения ритма, нервно-мышечные заболевания); 2) рецидивирующие очевидные жизнеугрожающие события в течение последних 24 ч. Для этих двух факторов чувствительность составила 89% (95% доверительный интервал 83,5–92,9%), специфичность – 61,9% (95% доверительный интервал 58,0–65,7%) [43]. По данным зарубежных исследований, очевидные жизнеугрожающие события составляют от 0,6 до 1,7% всех обращений в скорую и неотложную помощь с детьми первого года жизни, 2% госпитализаций и от 0,5 до 6% всех обращений за медицинской помощью с младенцами [29, 42, 43].

Несмотря на актуальность этой клинической проблемы, высокий научный и практический интерес к ее изучению за рубежом, анализ источников литературы демонстрируют низкую публикационную активность отечественных исследователей. Кроме того, сам термин «очевидное жизнеугрожающее событие» не «прижился» в отечественной педиатрической практике, возможно, в связи с отсутствием этого диагноза в русскоязычной версии международной классификации болезней. По сведениям Н.Н. Кораблевой и И.Г. Кустышева (2013) [44], в Республике Коми распространенность очевидных жизнеугрожающих событий составила 0,61 на 1000 живорожденных; обращаемость детей пер-

вого года жизни в Республиканскую детскую больницу города Сыктывкара составила 0,138% от всех экстренных обращений детей 0–14 лет. Авторы данной статьи изучали особенности циркадной организации и вариабельности ритма сердца у младенцев, перенесших очевидное жизнеугрожающее событие [45]. В исследованиях обращено особое внимание на отсутствие в традициях отечественной педиатрической практики настроенности педиатров на использование данного термина даже в качестве предварительного диагноза. Отечественные врачи отдают предпочтение формулировкам «пароксизмальные состояния неуточненного генеза», «судорожный синдром?» при проведении диагностического поиска, что влечет за собой чрезмерно высокую вероятность находки именно неврологической причины. В качестве основного заболевания «неврологический» диагноз (перинатальное поражение ЦНС, пароксизмальное состояние) был выставлен 70% пациентов, поступивших в педиатрический стационар с проявлениями очевидного жизнеугрожающего события; 12% больных был поставлен диагноз аффективно-респираторного пароксизма; 12% – аспирационного синдрома, 6% – гастроэзофагеального рефлюкса. Отсутствие критериев определения риска реализации жизнеугрожаемости приводит к высокому проценту госпитализации младенцев, затратам на проведение лабораторно-инструментальных методов обследования, обязательной постановке диагноза, который не всегда объясняет причину произошедшего события.

Все перечисленное способствовало тому, что подход к трактовке очевидных жизнеугрожающих событий у детей первого года жизни и к определению факторов риска реализации внезапной смерти был пересмотрен. В 2016 г. Американская академия педиатрии опубликовала клиническое руководство [46], рекомендующее заменить термин «очевидные жизнеугрожающие события» новым термином – «быстро разрешившееся необъяснимое состояние» (brief resolved unexplained event, BRUE). Новое определение не содержит определение «жизнеугрожающее», основанное на субъективном восприятии и более точно отражает транзиторный характер и отсутствие явной причины события. Кроме того, обосновывается выделение двух групп младенцев с быстро разрешившимися необъяснимыми состояниями – низкого и высокого риска. Клиническое руководство посвящено обоснованию и подходам к выделению группы низкого риска, которой не нуждающейся ни в госпитализации, ни в обследовании, что направлено на снижение гипердиагностики и полипрагмазии в педиатрии, а также на экономическую оптимизацию затрат. Группу младенцев с быстро разрешившимися необъяснимыми состояниями, не отвечающими критериям низкого риска, рекомендовано

относить к высокому риску, однако в настоящее время тактика наблюдения и объем обследования этой группы не разработаны.

Быстро разрешившееся необъяснимое состояние определено как внезапно возникшее, короткое (менее 1 мин, обычно 20–30 с) и разрешившееся событие у ребенка в возрасте менее одного года, сопровождающееся одним или несколькими из следующих симптомов: цианоз или бледность; отсутствие, урежение или нерегулярное дыхание; заметное изменение тонуса (гипо- или гипертония); измененный уровень ответной реакции.

В отличие от очевидного жизнеугрожающего события быстро разрешившееся необъяснимое состояние четко определяет возраст ребенка (первый год жизни), основывается только на заключении врача (а не родителей или лиц, осуществляющих уход за младенцем). Диагноз устанавливается в случае, если состояние остается необъяснимым после изучения анамнеза и осмотра младенца. Осмотр включает оценку изменения цвета кожных покровов в виде эпизода бледности или цианоза (исключая гиперемию), любых нарушений дыхания (не только апноэ, но и нерегулярные или редкие дыхательные движения); исключаются такие симптомы, как поперхивание, позывы на рвоту, кашель (которые могут быть связаны с кормлением, служить признаком гастроэзофагеального рефлюкса или респираторной инфекции). Вместо менее конкретного критерия «изменение мышечного тонуса» врач определяет выраженное изменение тонуса (гипер- или гипотонию). В определение быстро разрешившегося необъяснимого состояния вводится новый критерий — измененный уровень ответной реакции (вялость, сонливость и др.), который может быть важным компонентом эпизодических, но клинически значимых кардиологических, дыхательных, метаболических или неврологических нарушений.

Для диагностики быстро разрешившегося необъяснимого состояния у ребенка первого года жизни необходимо учитывать особенности анамнеза состояния (в том числе предшествующие состоянию события), анамнез жизни, семейный и социальный статус, а также указания на возможное жестокое обращение с ребенком [46].

Изучая *анамнез события*, следует обратить внимание на то, кто сообщил о произошедшем, кто являлся свидетелем (родители, другие дети, другие взрослые), и определить их надежность. Важно оценить место события (в доме/вне дома, в кроватке и т.д.), состояние (спал/бодрствовал), положение ребенка в момент события (на спине, на животе, на боку, сидя, стоя, в движении), связь события с кормлением, нахождение поблизости предметов, способных попасть в дыхательные пути, а также наличие срыгивания и/или рвоты в момент события. Необходимо обратить особое внимание на состоянии

младенца во время события и задать родителям следующие вопросы: «Отмечалось ли поперхивание, позывы на рвоту? Ребенок был активный/подвижный или спокойный/вялый? Ребенок был в сознании? Была ли реакция на голос, зрительная фиксация? Мышечный тонус повышен или снижен? Отмечались ли повторяющиеся движения? Выглядел ли ребенок испытывающим беспокойство, боль, тревогу? Дыхание: есть/нет, попытки дышать? Цвет кожи: нормальный, бледный, красный или цианотичный? Отмечалось ли кровотечение из носа или рта? Цвет губ: нормальный, бледный или имелся цианотичный оттенок?» Важно также оценить продолжительность события и способ купирования (без вмешательства/самостоятельное купирование, подхватывание, изменение положения, потирание или похлопывание по спине, дыхание рот в рот, компрессия грудной клетки). Следует уточнить, было ли дано младенцу какое-либо питье: вода, сладкая вода, смесь и др., вызвана ли неотложная помощь? Как быстро ребенок вернулся к обычному состоянию — быстро/постепенно/все еще не вернулся? Перед нормализацией состояния был спокойный/заторможенный/беспокойный/раздраженный/плакал?

При оценке *анамнеза предшествующего состояния* существенно уточнить, отмечались ли признаки заболевания (изменения состояния) в предшествующий день (дни), и если да, то какие симптомы (капризный/снижение активности/лихорадка/заложенность носа/ринорея/кашель/рвота/диарея/снижение аппетита/плохой сон)? Имелись ли травмы, падения, предшествующие необъяснимые синяки на теле?

Из *анамнеза жизни* следует обратить внимание на особенности ante- и перинатального анамнеза, гестационный возраст, данные неонатального скрининга, наличие врожденных болезней метаболизма, врожденного порока сердца, гастроэзофагеального рефлюкса (если да, то получить подробную информацию о лечении), наличие предшествующих быстро разрешившихся необъяснимых состояний. Имелись ли проблемы с дыханием (шумное дыхание, когда-либо/храп), травмы, неотложные состояния и предшествующие госпитализации, операции, недавняя иммунизация, использование лекарств без назначения врача? Необходимо проанализировать основные этапы физического и нервно-психического развития.

Важно оценить *семейный анамнез* по внезапной необъяснимой смерти (включая необъяснимую автомобильную аварию или утопление) у родственников первой и второй линии родства в возрасте моложе 35 лет и особенно в младенчестве. Кроме того, следует уточнить наличие у родственников любой степени родства диагностированного синдрома удлиненного интервала Q–T или других жизнеугрожающих аритмий.

Изучая *социальный анамнез*, следует обратить внимание на состав семьи, количество проживающих в квартире (доме), жилищные условия, воздействие дыма, токсичных веществ, наркотиков. Важно оценить наличие социальной системы поддержки семьи, текущий уровень беспокойства/тревоги, как семья справляется с неблагоприятными ситуациями? Имелось ли участие социальных служб или правоохранительных органов в разрешении проблем в семье (например, насилие в семье, случаи жестокого обращения с животными)? Были ли сигналы, жалобы в отношении данного ребенка или других членов семьи? Не контактировали ли с ребенком взрослые с анамнезом психических заболеваний или наркомании, алкоголизма?

Сведения, указывающие на *возможное жестокое обращение с ребенком*: изменение объяснений или различные объяснения обстоятельств события; описание случившегося не соответствует уровню развития ребенка; отказ от описания произошедшего; необъясненные синяки на теле ребенка в анамнезе; расхождение между возрастными особенностями ребенка и их восприятием взрослыми; негативная оценка ребенка взрослыми.

При проведении осмотра и обследования ребенка с помощью физических методов педиатр должен учесть наличие челюстно-лицевых аномалий, оценить форму черепа, состояние родничков(а), наличие конъюнктивальных кровоизлияний, синяков или других травм, оценить зрачковые реакции, заложенность/отделяемое из носовых ходов, кровь в носовых ходах или ротоглотке, состояние подъязычной уздечки, барабанной перепонки, определить мобильность шейного отдела позвоночника, пропальпировать грудную клетку для выявления болезненности/повреждения ребер, пропальпировать живот (болезненность, органомегалия), оценить кожные покровы (цвет, перфузия, признаки травмы), наличие повреждения/аномалий наружных половых органов, осмотреть конечности (мышечный тонус, наличие деформаций/повреждений, определить симметричность рефлексов/движений/тонуса). Необходимо также измерить температуру тела, пульс, частоту сердечных сокращений и дыхания, уровень артериального давления, сатурацию кислорода, оценить антропометрические параметры и ответную реакцию на внешние раздражители (адекватную возрасту).

Выделение группы низкого и высокого риска реализации неблагоприятного исхода — следующий шаг алгоритма действий педиатра после установления клинических критериев быстро разрешившегося необъяснимого события, оценки анамнеза и обследования с помощью физических методов. Клинические рекомендации Американской академии педиатрии [46] стратифицируют группу низкого риска пациентов с быстро разрешившимся

необъяснимым состоянием как выполнение следующих условий:

- возраст младенца более 60 сут;
- гестационный возраст ≥ 32 нед и постконцепционный возраст ≥ 45 нед;
- впервые произошедшее событие (нет анамнеза повторных событий);
- отсутствие необходимости в сердечно-легочной реанимации (критерии для необходимости определяет медицинский работник);
- отсутствие данных отягощенного анамнеза (необходимых при оценке события);
- отсутствие патологических данных объективного обследования с помощью физических методов.

Наиболее значительные изменения в клинических рекомендациях [46] произошли в определении тактики ведения младенцев, отвечающих критериям низкого риска. Упор сделан на отсутствии необходимости в госпитализации для проведения кардиореспираторного мониторинга и ограничении диагностических тестов. Рекомендации ориентированы на образовательные мероприятия с родителями и лицами, осуществляющими уход за младенцами и включают предоставление базовой информации о быстро разрешившемся необъяснимом состоянии, установлении плана последующих действий и учебных курсов по сердечно-легочной реанимации. Педиатр может оставить младенца из группы низкого риска под наблюдением (в течение от 1 до 4 ч) с контролем результатов пульсоксиметрии и убедиться в сохранении стабильности витальных функций. При возникновении клинического подозрения следует рассмотреть необходимость проведения теста на коклюш и записи 12-канальной электрокардиограммы — ЭКГ (для исключения каналопатии). Не рекомендуется проведение общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, рентгенологического исследования грудной клетки, эхокардиографии, электроэнцефалографии, УЗИ внутренних органов, обследования для выявления гастроэзофагеального рефлюкса, а также теста на респираторные вирусы. Подчеркивается отсутствие преимуществ данных видов диагностических тестов у пациентов из группы низкого риска неблагоприятного исхода.

Приведенные клинические рекомендации не распространяются на младенцев, отвечающих критериям высокого риска, для которых требуется детальный диагностический поиск (возможно в стационарных условиях) и более длительный период наблюдения. Следует отметить, что с 01 октября 2017 г. в Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10; ICD10CM используется в США) введен код R68.13, применимый к быстро разрешившимся необъяснимым событиям [47]. В русскоязычной версии МКБ-10 данный код отсутствует.

Таким образом, эволюция дефиниций внезапно манифестирующих состояний у детей первого года

жизни, которые сопровождаются нарушением дыхания, изменением мышечного тонуса и цвета кожи, претерпела значительные изменения (рис. 1). С учетом традиций отечественной педиатрии, сложившейся системы оказания помощи детям в Российской Федерации возникает закономерный вопрос: возможно ли принять рекомендации Американской академии педиатрии в качестве тактики в отношении младенцев группы низкого риска, перенесших быстро разрешившееся необъяснимое состояние, полностью отказавшись от госпитализации и наблюдения за данной категорией младенцев? Призывая педиатрическое сообщество к дискуссии по данному вопросу, мы хотим предложить собственный взгляд на данную проблему.

По нашему мнению, термин «быстро разрешившееся необъяснимое состояние» не совсем ясно характеризует данное событие в дословном переводе. С учетом традиций словообразования в русском языке при определении быстро разрешившихся необъяснимых состояний, укладывающихся в критерии низкого риска, нам представляется более оправдано использовать термин «псевдожизнеугрожающее событие», который прямо указывает на благоприятный прогноз этого состояния у детей.

Псевдожизнеугрожающее событие — симптомокомплекс, клинически схожий с жизнеугрожающими состояниями, но не приводящий к летальному исходу ни фактически, ни потенциально, даже в отсутствие помощи. В иерархии внезапно манифестирующих состояний у детей первого года жизни (рис. 2) псевдожизнеугрожающие события должны занять обособленное место, тем самым подчеркивая отсутствие фактической и потенциальной угрозы для жизни ребенка. Диагностировать псевдожизнеугрожающее событие нужно у прежде здорового доношенного младенца старше 60 сут (у недоношенного — при достижении постконцепционного возраста более 45 нед), у которого впервые внезапно возникает короткое (длительностью до 1 мин) событие, характеризующееся одним или несколькими из следующих симптомов: цианоз или бледность; отсутствие, урежение или нерегулярное дыхание; заметное изменение тонуса (гипо- или гипертония); при проведении осмотра педиатром или врачом скорой помощи фиксируется измененный уровень ответной реакции; при этом не требуется сердечно-легочная реанимация (критерии для необходимости определяются медицинским работником), отсутствуют данные отягощенного анамнеза (перечисленные выше) и патологические данные объективного исследования с помощью физических методов (на момент осмотра врач не находит отклонений в состоянии здоровья, отсутствуют признаки жестокого обращения с ребенком).

Вопрос о госпитализации младенцев с псевдожизнеугрожающим событием в педиатрический

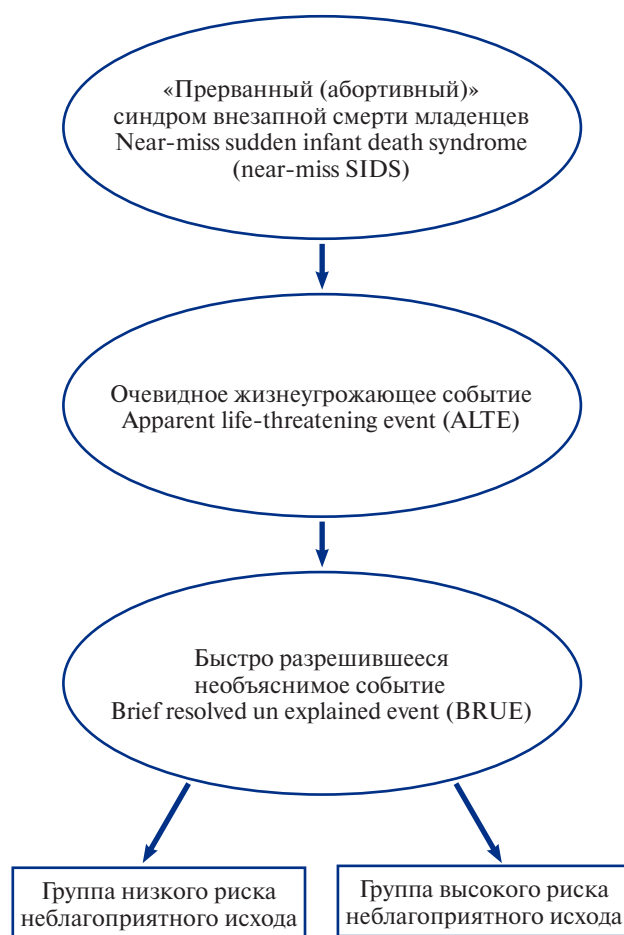


Рис. 1. Эволюция определений внезапно манифестирующих состояний у детей первого года жизни, сопровождающихся нарушением дыхания, изменением мышечного тонуса и цвета кожи.

Fig. 1. Evolution of definitions of suddenly manifesting conditions in the infants of the first year of life, accompanied by a violation of breathing, changes in muscle tone and skin color.

стационар, пожалуй, самый дискуссионный. Ввиду разной степени оснащённости диагностическим и лабораторным оборудованием педиатрических стационаров России нам представляется более оправданной госпитализация по типу «стационара одного дня» для проведения пульсоксиметрии, снятия ЭКГ в 12 общепринятых отведениях с расчетом скорректированного интервала $Q-T$ (с использованием формулы Фридеричи при частоте сердечных сокращений более 100 в минуту или формулы Базетта при частоте сердечных сокращений менее 100 в минуту), общеклинического анализа крови и мочи. В процессе наблюдения за младенцем педиатр должен решить вопрос о необходимости и объеме других диагностических тестов (холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭЭГ, тест на коклюш).

Вопрос об амбулаторном диспансерном наблюдении детей первого года жизни после перенесенного псевдожизнеугрожающего события требует дальнейшего изучения и разработки рекомен-

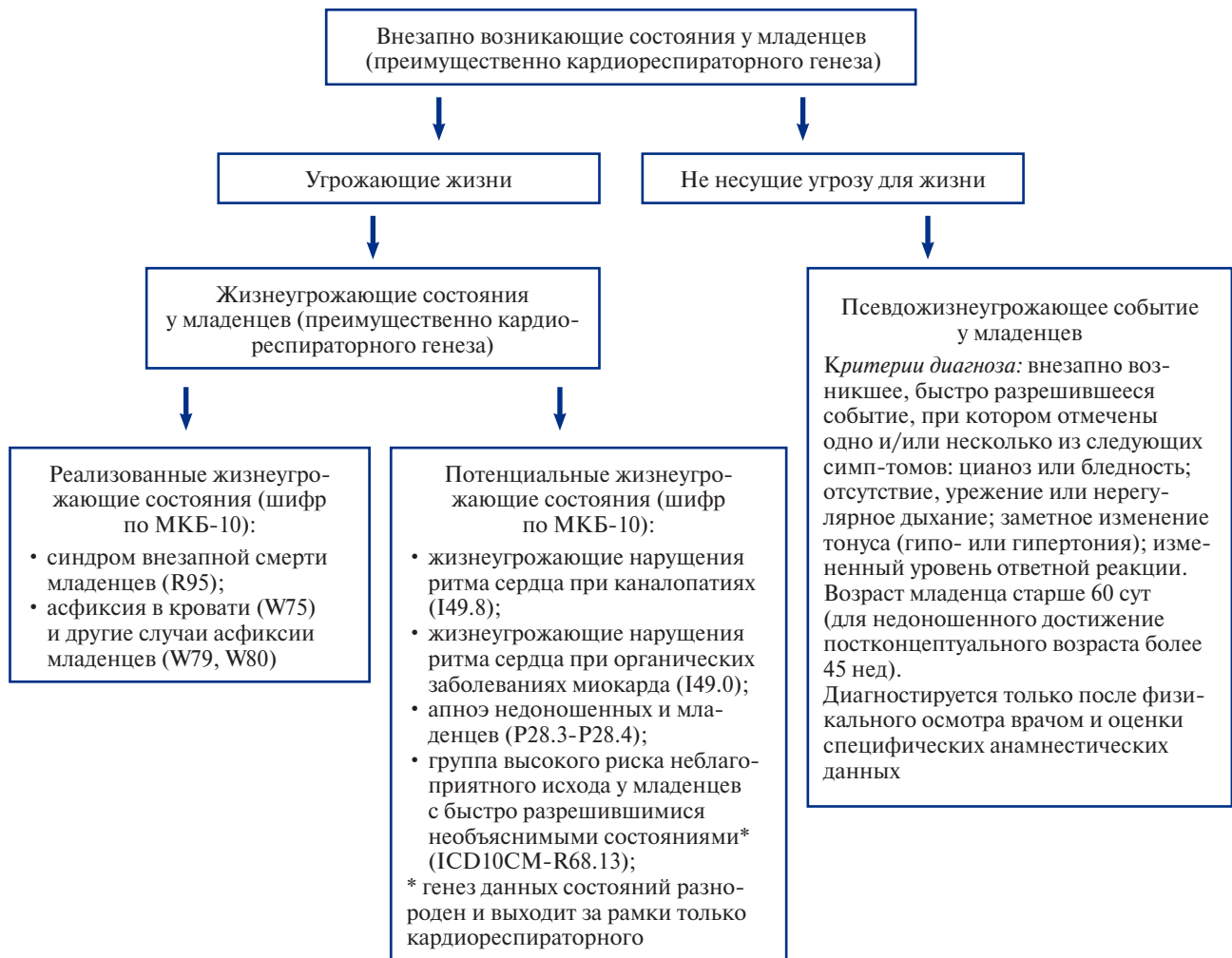


Рис. 2. Структура внезапно возникающих жизнеугрожающих (преимущественно кардиореспираторного генеза) и не угрожающих жизни состояний у детей первого года жизни

Fig. 2. Life-threatening (predominantly cardiorespiratory) and non-life-threatening suddenly manifesting conditions in infants

даций. Участковый педиатр должен определить план последующих действий, провести беседу с родителями о жизнеугрожающих состояниях у младенцев и современных подходах к их профилактике. Особое внимание родителей и лиц, осуществляющих уход за детьми, следует обратить на организацию безопасного сна ребенка, приверженность к грудному вскармливанию, профилактику перегреваний, своевременную вакцинацию.

Заключение

Эволюция взглядов на внезапно манифестирующие состояния у детей первого года жизни, сопровождающиеся нарушением дыхания, изме-

нением мышечного тонуса и цвета кожи, претерпела значительные изменения. «Жизнеугрожаемость» данных состояний подверглась научной критике, определена группа детей с низким риском реализации жизнеугрожаемости. Мы предлагаем называть состояния, возникшие у младенцев и отвечающие критериям низкого риска неблагоприятного исхода, псевдожизнеугрожающими событиями. Определение псевдожизнеугрожающего события как отдельного состояния будет способствовать снижению гипердиагностики и полипрагмазии в педиатрии, позволит снизить процент госпитализаций и будет давать положительный экономический эффект.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Friedman S.B., Bergman A.B., Mandell F., Vales-Dapena M.A., Connelly J.P., Merritt T.A. Statement on terminology from the national SIDS foundation. Pediatrics 1981; 68(4): 543.
2. Herbst J.J., Book L.S., Bray P.F. Gastroesophageal reflux in the "near miss" sudden infant death syndrome. J Pediatr 1978; 92(1): 73-75.

3. *Ariagno R.L., Guilleminault C., Korobkin R., Owen-Boeddiker M., Baldwin R.* «Near-miss» for sudden infant death syndrome infants: a clinical problem. *Pediatrics* 1983; 71(5): 726–730.
4. *Valdes-Dapena M., Steinschneider A.* Sudden infant death syndrome (SIDS), apnea, and near miss for SIDS. *Emerg Med Clin North Am* 1983; 1(1): 27–44.
5. *Guilleminault C., Souquet M., Ariagno R.L., Korobkin R., Simmons F.B.* Five cases of near-miss sudden infant death syndrome and development of obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 1984; 73(1): 71–78.
6. *Guilleminault C., Ariagno R., Coons S., Winkle R., Korobkin R., Baldwin R., Souquet M.* Near-miss sudden infant death syndrome in eight infants with sleep apnea-related cardiac arrhythmias. *Pediatrics* 1985; 76(2): 236–242.
7. *Dunne K.P., McKay M., Matthews T.G.* “Near miss” sudden infant death and obstructive apnoea. *Arch Dis Child* 1986; 61(10): 1039–1040.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Infantile apnea and home monitoring. *Pediatrics* 1987; 79: 292–199.
9. *Dewolf C.C.* Apparent life-threatening event: a review. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(4): 1127–1146. DOI: 10.1016/j.pcl.2005.05.004
10. *Kiechl-Kohlendorfer U., Hof D., Peglow U.P., Traweger-Ravanelli B., Kiechl S.* Epidemiology of apparent life threatening events. *Arch Dis Child* 2005; 90(3): 297–300. DOI: 10.1136/ad.2004.049452
11. *Gershan W.M., Besch N.S., Franciosi R.A.* A comparison of apparent life-threatening events before and after the back to sleep campaign. *WMJ* 2002; 101: 39–45.
12. *Esani N., Hodgman J.E., Ehsani N., Hoppenbrouwers T.* Apparent life-threatening events and sudden infant death syndrome: comparison of risk factors. *J Pediatr* 2008; 152(3): 365–370. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.07.054
13. *Edner A., Wennborg M., Alm B., Lagercrantz H.* Why do ALTE infants not die in SIDS? *Acta Paediatr* 2007; 96(2): 191–194. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00001.x
14. *Fleming P.J., Blair P., Bacon C., Berry P.J.* Sudden unexpected deaths in infancy. The CESDI SUDI Studies 1993–1996. London: The Stationery Office; 2000; 160.
15. *Kahn A., Groswasser J., Rebuffat E., Franco P., Sottiaux M.* Why should infants with sleep apneas and apparent life-threatening events be recorded polygraphically? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1995; 11: 89–90.
16. *Hall K.L., Zalman B.* Evaluation and management of apparent life-threatening events in children. *Am Fam Physician* 2005; 71(12): 2301–2308.
17. *Veereman-Wauters G., Bochner A., Van Caillie-Bertrand M.* Gastroesophageal reflux in infants with a history of near-miss sudden infant death. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 319–323.
18. *Samuels M.P., Poets C.F., Noyes J.P., Hartmann H., Hewertson J., Sauthall D.* Diagnosis and management after life threatening events in infants and young children who received cardiopulmonary resuscitation. *BMJ* 1993; 306: 489–492.
19. *Hewertson J., Poets C.F., Samuels M.P., Boyd S.G., Neville B.G., Sauthall D.P.* Epileptic seizure-induced hypoxemia in infants with apparent life-threatening events. *Pediatrics* 1994; 94: 148–156.
20. *McMurray J.S., Holinger L.D.* Otolaryngic manifestations in children presenting with apparent life-threatening events. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 575–579. DOI: 10.1016/S0194-59989770230-4
21. *Hartmann H., Seidenberg J., Noyes J.P., O'Brien L., Poets C.F., Samuels M.P. et al.* Small airway patency in infants with apparent life-threatening events. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 71–74.
22. *Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Segantini A., Austoni P., Bosi G., Giorgetti R. et al.* Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709–1714. DOI: 10.1056/NEJM199806113382401
23. *Harrington C., Kirjavainen T., Teng A., Sullivan C.E.* Altered autonomic function and reduced arousability in apparent life-threatening event infants with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1048–1054. DOI: 10.1164/ajrccm.165.8.2102059
24. *Goldhammer E.I., Zaid G., Tal V., Jaffe M., Abinader E.G.* QT dispersion in infants with apparent life-threatening events syndrome. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 605–607. DOI: 10.1007/s00246-001-0075-2
25. *Pitetti R.D., Maffei F., Chang K., Hickey R.* Prevalence of retinal hemorrhages and child abuse in children who present with an apparent life-threatening event. *Pediatrics* 2002; 110: 557–562. DOI: 10.1542/peds.110.3.557
26. *Okada K., Miyako M., Honma S., Wakabayashi Y., Sugi-hara S., Osawa M.* Discharge diagnoses in infants with apparent life-threatening event. *Pediatr Int* 2003; 45: 560–563.
27. *Altman R.L., Brand D.A., Forman S., Kutscher M.L., Lowenthal D.B., Franke K.A. et al.* Abusive head injury as a cause of apparent life-threatening events in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 1011–1015. DOI: 10.1001/archpedi.157.10.1011
28. *Rayyan M., Naulaers G., Daniels H., Allegaert K.* Characteristics of respiratory syncytial virus-related apnoea in three infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 847–849. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb03030
29. *Davies F., Gupta R.* Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. *Emerg Med J* 2002; 19(1): 11–16. DOI: 10.1136/emj.19.1.11
30. *Heininger U., Kleemann W.J., Cherry J.D.* A controlled study of the relationship between Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics* 2004; 114: 9–15. DOI: 10.1542/peds.114.1.e9
31. *Kahn A.* European Society for the Study and Prevention of Infant Death. Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 108–115. DOI: 10.1007/s00431-003-1365-x
32. *McGovern M.C., Smith M.B.* Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1043–1048. DOI: 10.1136/ad.2003.031740
33. *Bonkowsky J.L., Guenther E., Filloux F.M., Srivastava R.* Death, child abuse, and adverse neurological outcome of infants after an apparent life-threatening event. *Pediatrics* 2008; 122(1): 125–131. DOI: 10.1542/peds.2007-3376
34. *Semmekrot B.A., van Sleuwen B.E., Engelberts A.C., Joosten K.F., Mulder J.C., Liem K.D. et al.* Surveillance study of apparent life-threatening events (ALTE) in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 2010; 169(2): 229–236. DOI: 10.1007/s00431-009-1012-2
35. *Tieder J.S., Altman R.L., Bonkowsky J.L., Brand D.A., Claudius I., Cunningham D.J. et al.* Management of apparent life-threatening events in infants: a systematic review. *J Pediatr* 2013; 163: 94–99. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.086
36. *Choi H.J., Kim Y.H.* Relationship between the Clinical Characteristics and Intervention Scores of Infants with Apparent Life-threatening Events. *J Korean Med Sci* 2015; 30(6): 763–769. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.6.763
37. *Fu L.Y., Moon R.Y.* Apparent life-threatening events: an update. *Pediatr Rev* 2012; 33(8): 361–368. DOI: 10.1542/pir.33-8-361
38. *Vigo A., Balagna R., Brazzi L., Costagliola G., Gregoretti C., Lupica M.M. et al.* Apparent life-threatening events. *Pediatr Emerg Care* 2018; 34(8): 545–551. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000811

39. De Piero A.D., Teach S.J., Chamberlain J.M. ED evaluation of infants after an apparent life-threatening event. *Am J Emerg Med* 2004; 22(2): 83–86. DOI: 10.1016/j.ajem.2003.12.007
40. Brand D.A., Altman R.L., Purtill K., Edwards K.S. Yield of diagnostic testing in infants who have had an apparent life-threatening event. *Pediatrics*. 2005;115(4):885–93. Erratum in: *Pediatrics* 2005; 116(3): 802–803. DOI: 10.1542/peds.2004-0847
41. Claudius I., Keens T. Do all infants with apparent life-threatening events need to be admitted? *Pediatrics* 2007; 119(4): 679–683. DOI: 10.1542/peds.2006-2549
42. Mittal M.K., Sun G., Baren J.M. A clinical decision rule to identify infants with apparent life-threatening event who can be safely discharged from the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28(7): 599–605. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31825cf576
43. Kaji A.H., Claudius I., Santillanes G., Mittal M.K., Hayes K., Lee J., Gausche-Hill M. Apparent life-threatening event: multicenter prospective cohort study to develop a clinical decision rule for admission to the hospital. *Ann Emerg Med* 2013; 61(4): 379–387. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2012.08.035
44. Кораблева Н.Н., Кустышев И.Г. Очевидное жизнеугрожающее событие в практике педиатра: анализ случаев по материалам ГУ «Республиканская детская больница» г. Сыктывкара. *Детская больница* 2013; 3(53): 7–11. [Korableva N.N., Kustyshev I.G. Apparent life-threatening event in pediatric practice: Analysis of Case Histories based on the materials of Syktyvkar Republic Children's Hospital. *Detskaya bol'nitsa* 2013; 3 (53): 7–11. (in Russ)]
45. Кораблева Н.Н., Макаров Л.М. Результаты суточного мониторинга ЭКГ и реопневмограммы у младенцев, перенесших очевидное жизнеугрожающее событие. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; 94(1): 39–44. [Korableva N.N., Makarov L.M. The results of 24-hours ECG monitoring and reopneumography in infants underwent apparent life-threatening event. *Pediatrics* 2015; 94(1): 39–44. (in Russ)]
46. Tieder J.S., Bonkowsky J.L., Etzel R.A., Franklin W.H., Gremse D.A., et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants. *Pediatrics* 2016; 137(5): e20160590. DOI: 10.1542/peds.2016-0590
47. <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/R00-R99/R50-R69/R68-/R68.13> (ссылка активна на 09.11.2018 г.)

Поступила: 10.12.18

Received on: 2018.12.10

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.

Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

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

Treatment of autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney disease

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

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

В статье отражены генетические варианты поликистозной болезни почек, описана современная стратегия лечения поликистоза почек у детей и взрослых. Представлены результаты клинических испытаний антагонистов рецептора вазопрессина V2 (толваптан, ликсиваптан), ингибитора мультикиназы (тесеватиниб), аналогов соматостатина (ланкреотид, октреотид), статинов (правастатин), ингибиторов mTOR (эверолимус, сиролимус), метформина у пациентов с аутосомно-рецессивной и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Обсуждены факторы, определяющие прогноз и исход при данных заболеваниях.

Ключевые слова: дети, поликистоз почек, лечение, прогноз.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 22–29. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-22-29>

The article reflects the genetic variants of polycystic kidney disease, describes the modern strategy for the treatment of polycystic kidney disease in children and adults. The authors present the results of clinical trials of vasopressin V2 receptor antagonists (tolvaptan, licsivaptan), a multi-kinase inhibitor (tezevatinib), somatostatin analogues (lankreotide, octreotide), statins (pravastatin), mTOR inhibitors (everolimus, sirolimus), metformin in patients with autosomal recessive and autosomal polycystic kidney disease. The authors discuss the factors determining the prognosis and outcome of these diseases.

Key words: children, polycystic kidney disease, treatment, prognosis.

For citation: Andreeva E.F., Savenkova N.D. Treatment of autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 22–29 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-22-29>

Актуальность проблемы обусловлена частотой развития, особенностями течения аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек (АРПП и АДПП) у детей, поражением одновременно нескольких систем органов, отсутствием современных методов лечения, позволяющих устранить проявления и осложнения, прогрессирование в хроническую болезнь почек. Заместительная почечная терапия методом диализа улучшает прогноз выживаемости и исход АРПП и АДПП, но изменяет качество жизни, влияет на физическое и психоэмоциональное развитие ребенка, его социальный и когнитивный статус.

Результаты генетических исследований позволяют ускорить разработку и внедрение новых патогенетических препаратов, улучшить прогноз наследственных заболеваний у детей [1–4]. Однако молекулярно-генетическая диагностика до настоящего времени остается недоступной для большинства семей с кистозными заболеваниями почек. Молекулярно-генетическое исследование следует проводить после генетического консультирования, с учетом желания и согласия пациента старше 15 лет или родителей несовершеннолетнего больного на проведение теста и получение информации о его результатах. В отдельных странах принят «Закон о запрещении дискриминации на основе генетической информации в отношении медицинского страхования и занятости», который защищает права пациентов, получивших результаты молекулярно-генетической диагностики. Согласно рекомендациям по результатам конференции Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2017) у детей с риском наследования АДПП молекулярно-генетические тесты следует проводить только в случае, если полученные данные позволят изменить качество лечения заболевания и профилактики осложнений [5]. Широко обсуждаются возможности предимплантационной диагностики АРПП и АДПП, которая позволяет полностью исключить возможность новых случаев заболевания в семьях группы риска [6–8].

Частота АДПП (Q61.2) составляет 1:400–1:1000 новорожденных. В мире насчитывается более 12,5 млн человек с АДПП. АРПП (Q61.1) является

© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, 2019

Адрес для корреспонденции: Андреева Эльвира Фаатовна — к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-8753-1415

e-mail: A-Elvira@yandex.ru

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9415-4785

194100 С.-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

орфанным заболеванием (ORPHA:731) и встречается с частотой 1:100 000 новорожденных, т.е. в 100 раз реже, чем АДПП. В изолированных популяциях с высокой вероятностью близкородственных браков частота АРПП выше. Сообщалось о частоте АРПП 1:8000 в Финляндии.

Благодаря современным возможностям ультразвуковой диагностики оба заболевания все чаще диагностируют пренатально и сразу после рождения. Частота очень раннего (в возрасте от 0 до 18 мес) выявления АДПП сопоставима с его частотой у детей [3]. По нашим данным, очень раннее обнаружение кист в обеих почках отмечается у 18,9% детей с АДПП [9].

Не существует единой общепринятой классификации кистозных болезней почек. В основе более 20 классификаций лежат патогенетические, морфологические, рентгенологические, клинические проявления [10–12]. В каталоге OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) зарегистрированы три варианта АДПП и два варианта АРПП, шифры генов/фенотипов которых представлены в таблице [13]; 15–20% АДПП являются результатом мутаций *de novo* [3].

Факторами, определяющими прогноз АДПП и АРПП, являются скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий объем почек (total kidney volume – ТКВ) и темпы его увеличения по результатам ультразвукового исследования (УЗИ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ)/компьютерной томографии (КТ), артериальная гипертензия, рецидивирующее течение пиелонефрита, степень выраженности протеинурии, почечный кровоток, развитие острого повреждения почек, сочетание с пороками развития мочевыводящих путей, прием нефротоксичных препаратов.

Кроме общих прогностических факторов, следует выделить специфические. Например, для АДПП определены следующие факторы прогноза: возраст боль-

ного, генотип (мутации *PKD1* характеризуются более ранней клинической манифестацией, быстрыми темпами прогрессирования в хроническую болезнь почек), пол (у юношей старше 15 лет протекает тяжелее; кисты печени имеют более высокие темпы роста у девушек старше 15 лет, но редко приводят к нарушению функции органа). Для АРПП как факторы прогноза выделены генотип и вариант течения болезни: при классическом АРПП прогноз определяется степенью выраженности респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности, острого повреждения почек; при детском АРПП – степенью поражения печени с развитием синдрома портальной гипертензии [14]. По данным Н. Lu и соавт. (2017) [15], при мутациях гена *DZIP1L* АРПП может протекать без фиброза печени.

При сравнении особенностей течения АДПП у детей с очень ранним выявлением кист по данным УЗИ достоверные различия получены только по частоте множественных кист. Частота артериальной гипертензии выше, средняя длина почек больше у детей этой категории, но полученные различия недостоверны. По СКФ, определяемой по эндогенному клиренсу и расчетной формуле Schwartz, а также по максимальному размеру кист в сравниваемых группах достоверных различий не отмечено [16].

Согласно данным Консорциума по исходам поликистоза почек (PKD Outcomes Consortium/PKDOC) общий объем почек признан главным биомаркером тяжести заболевания, который связан с ухудшением самочувствия (болевого синдром, увеличение объема живота, нарушение функции дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем) и прогрессированием хронической болезни почек [17, 18]. По начальному значению этого показателя и ежегодным темпам изменения принимаются решения о тактике лечения. Наиболее надежным способом

Таблица. Систематика АДПП и АРПП по данным OMIM [13]

Table. Systematics of autosomal dominant polycystic kidney disease and autosomal recessive polycystic kidney disease according OMIM [13]

№ по OMIM	Название заболевания	Символ гена	Хромосомная локализация	Тип наследования
173900	Поликистозная болезнь почек 1 с (или без) поликистозной болезнью печени	<i>PKD1</i>	16p13.3	Аутосомно-доминантный
613095	Поликистозная болезнь почек 2 с (или без) поликистозной болезнью печени	<i>PKD2</i>	4q22.1	
600666	Поликистозная болезнь почек 3 с (или без) поликистозной болезнью печени	<i>GANAB</i>	11q12.3	
263200	Поликистозная болезнь почек 4 с (или без) поликистозной болезнью печени	<i>FCYT (PKHD1)</i>	6p12.3–p12.2	Аутосомно-рецессивный
617610	Поликистозная болезнь почек 5	<i>DZIP1L</i>	3q22.3	

оценки динамики общего объема почек служит MPT. Эффективность большинства лекарственных средств, проходящих клинические испытания, оценивается по возможности влияния на уменьшение этого показателя (объективный критерий оценки подавления роста кист) [6, 17–20]. Быстрое увеличение общего объема почек служит маркером риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков с АДПП. Авторы предлагают дополнительно к общему объему почек определять общий объем кист (total cyst volume) [21].

Паренхиматозная артериальная гипертензия — характерный клинический синдром АДПП и АРПП, определяющий тяжесть их течения в связи с поражением органов-мишеней. По нашим данным, частота развития артериальной гипертензии увеличивается с возрастом с 32,6% (у детей и подростков) до 79,4% (у взрослых пациентов) [12, 16, 22]. При АДПП стабильная систолическая (по результатам суточного мониторинга) артериальная гипертензия обуславливает поражение органов-мишеней уже в детском возрасте и диктует необходимость назначения 1–2 антигипертензивных препаратов [22]. Для ограничения побочных эффектов у новорожденных при выборе антигипертензивной терапии предпочтение лучше отдавать монотерапевтическому подходу [17]. Рекомендуют использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и только в случае их неэффективности или непереносимости отдавать предпочтение блокаторам рецепторов ангиотензина. При назначении препаратов этих групп девушкам репродуктивного возраста следует помнить о риске тератогенного действия [21].

Современные направления в поиске безопасного и эффективного метода лечения поликистоза почек. В настоящее время широко обсуждаются вопросы лечения наследственных заболеваний [1, 2]. Лечение, воздействующее на основные патогенетические звенья роста кист при поликистозе почек, направлено: 1) на уменьшение пролиферации эпителиальных клеток канальцев и секреции жидкости за счет снижения уровня внутриклеточного Ca^{2+} ; 2) на подавление эпидермального фактора роста (EGFR), уменьшение уровня цАМФ и снижение активности cSrc (тирозинкиназы, принимающей участие в процессе клеточного роста; cSrc является посредником в перекрестной связи EGFR и G-белка цАМФ) [7, 23, 24]. Кроме того, обсуждается поиск путей воздействия на восстановление клеточно-клеточных и клеточно-матриксных связей, угнетение прогрессирующего интерстициального фиброза, связанного с повреждением макрофагов, и подавление пути mTOR (mammalian target of rapamycin — мишени рапамицина млекопитающих) [23, 25].

С целью оптимизации диагностики и лечения поликистоза почек у детей и взрослых создаются международные общественные организации,

проводятся многоцентровые исследования. Междисциплинарное многоцентровое объединение NEOCYST содержит реестр и биобанк по кистозным заболеваниям почек, обобщает молекулярно-генетические, клинические сведения о кистозных заболеваниях с ранним началом, являющихся причиной терминальной стадии хронической болезни почек (АРПП, нефронофтиз, синдром Барде—Бидля) [26]. Практические рекомендации по системному подходу к диагностике и лечению кистозных заболеваний почек у детей в пре- и неонатальном периодах одобрены членами ассоциаций ERA-EDTA и ESPN [27]. Организация PKD Foundation основана для поиска методов лечения поликистоза почек [7]. В состав AregPKD-консорциума входят медицинские центры 23 стран (в том числе Россия), базы данных которых включены в международный регистр по изучению АРПП с целью обобщения сведений и поиска новых методов лечения [28].

М.С. Игнатовой и соавт. (2005) [29] обращено внимание на необходимость выявления у детей с поликистозной болезнью почек митохондриальной дисфункции и последующей ее коррекции. Авторами доказана эффективность лечения препаратом «Янтавит» при поликистозной болезни почек у детей. Важную роль митохондриальных дисфункций в патогенезе поликистоза почек подчеркивают V. Padovano и соавт. (2018) [30]. Е.А. Николаева и соавт. (2018) указывают на тяжелые расстройства электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, нарушения процессов перекисного окисления липидов и нестабильность цитомембран при митохондриальных нарушениях, что сопровождается относительным дефицитом карнитина и обуславливает необходимость его коррекции [2]. С.В. Папиз и соавт. (2014) [25] установлена непосредственная роль профиброгенных факторов роста (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста $\beta 1$) в повреждении почек и сердечно-сосудистой системы у детей с АДПП.

Наиболее значительные успехи в поиске способов лечения поликистоза почек достигнуты при оценке эффективности и безопасности, а также изучении краткосрочного и долгосрочного влияния препарата *толваптан** — селективного антагониста рецептора V2 вазопрессина (V2R). В нескольких странах у взрослых пациентов с АДПП завершены клинические испытания влияния толваптана на функцию почек на разных стадиях хронической болезни почек [6, 7]. Толваптан ингибирует аденилатциклазу, снижает уровень цАМФ в тканях кисты, что подавляет транспорт Cl^- внутрь кист и замедляет их увеличение [7, 23, 31]. Результаты клинических испытаний толваптана в течение 1–3 лет у взрослых пациентов

* В Государственном реестре лекарственных средств РФ препарат не зарегистрирован.

с АДПП свидетельствуют о снижении темпов роста кист и общего объема почек, уменьшении болевого синдрома, замедлении прогрессирования хронической болезни почек [6, 7, 32]. Толваптан одобрен в качестве первого лекарственного препарата для лечения взрослых с АДПП (FDA, 2018) [4, 7]. Прием этого препарата обоснован при быстром прогрессировании или риске быстрого прогрессирования у взрослых пациентов с АДПП [6, 7, 31]. Однако указывается на строгие критерии отбора больных для назначения толваптана в связи с опасностью побочных эффектов, например, развитием полидипсии, полиурии, печеночной недостаточности [6, 31]. Описан случай осложнений в виде тромбоза ветвей легочных артерий, острого повреждения почек, тромбоза вен нижних конечностей при приеме толваптана [33].

Европейская ассоциация диализа и трансплантации почки (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association/ERA-EDTA, 2018) рекомендует назначение толваптана взрослым пациентам с АДПП в молже 50 лет при хронической болезни почек C1–3A (СКФ более 45 мл/мин/1,73 м²) при *быстром прогрессировании* или *прогнозе быстрого прогрессирования*. Быстрым прогрессированием АДПП считают снижение СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м²/год и/или $\geq 2,5$ мл/мин/1,73 м²/год после истечения периода 5 лет; увеличение общего объема почек $>5\%$ в год при повторных измерениях (≥ 3 раз каждые 6 мес по данным МРТ).

АДПП с *вероятностью быстрого прогрессирования* следует считать: АДПП класса IC–IE (по классификации Центра трансплантации поликистозной болезни почек клиники Mayo, которая основана на результатах КТ/МРТ у взрослых пациентов и определяет прогноз прогрессирования АДПП по общему объему почек и возрасту, что соответствует прогнозу снижения СКФ $\geq 2,5$ мл/мин/1,73 м²/год) [34]; АДПП с делециями *PKD1* (в связи с ранним выявлением клинических симптомов), в сочетании с высоким уровнем риска (>6 баллов) быстрого прогрессирования заболевания по шкале клинических признаков, определяющих его прогноз (PRO–PKD) [35]. Пациенты моложе 58 лет с семейным анамнезом по терминальной стадии хронической болезни почек повторно обследуются каждые 3–5 лет выявления *быстрого прогрессирования заболевания*. Побочные эффекты лечения и изменение образа жизни должны быть обсуждены до начала применения толваптана. Лечение этим препаратом прекращается при прогрессировании в терминальную стадию хронической болезни почек [31, 35]. *Ликсиватан*** – аналог толваптана в настоящее время про-

ходит II фазу клинического испытания у взрослых пациентов с хронической болезнью почек C1–3 при АДПП (исследование EliSA) [7].

Известно, что *метформин* замедляет склерозирование паренхимы почек, подавляя рост кист при АДПП за счет уменьшения секреции жидкости и пролиферации клеток в кистах. Препарат воздействует на активность АМФ-активированной протеинкиназы, которая фосфорилирует и снижает активность CFTR (регулятор трансмембранной проводимости кистозного фиброза); фосфорилирует белок туберин и подавляет mTOR [7, 19, 30]. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний метформина у взрослых пациентов с АДПП (без сахарного диабета) в целях изучения его влияния на прогрессирование хронической болезни почек [7].

Проходит второй этап клинических испытаний длительного (более 24 мес) применения *тесеватиниба**** (ингибитор мультикиназы) у взрослых пациентов с АДПП [6, 8]. Тесеватиниб подавляет пролиферацию эпителиальных клеток и клеток эндотелия за счет ингибирования рецепторов эпидермального фактора роста и фактора роста эндотелия.

Осуществляется третий этап проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования аналога соматостатина – *ланреотида*³ (LIPS) у пациентов старше 18 лет с хронической болезнью почек C2–3 при АДПП. Ожидаемый результат исследования препарата заключается в замедлении темпов снижения СКФ на 30% за 3 года применения [7]. По результатам клинических испытаний (RESOLVE trial) у взрослых пациентов отмечен положительный эффект в виде снижения секреции, уменьшения объемов почек и печени, но сопровождающийся снижением СКФ [36]. Установлено уменьшение объема печени и почек у взрослых пациентов с АДПП во время приема *октреотида* (аналог соматостатина), а также в течение 2 лет после его отмены [37, 38].

Следует учитывать, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при АДПП у подростков с сохранной функцией почек, кроме снижения артериального давления, приводит к замедлению увеличения объема почек и индекса массы левого желудочка, снижению уровня микроальбуминемии [17].

Попытки применения ингибиторов протеинкиназы mTOR, контролирующей клеточный рост, основаны на данных о взаимодействии цитоплазматической части полицистина-1 и туберина, а также выраженной активации сигнального пути mTOR в эпителии, выстилающем кисты, снижении уровня цАМФ в клетке (исследования SIRENA; SUISSE).

** В Государственном реестре лекарственных средств РФ препарат не зарегистрирован.

*** В Государственном реестре лекарственных средств РФ препарат не зарегистрирован.

Ингибиторы mTOR, эверолимус и сиролимус являются иммуносупрессорами; они дают выраженный антипролиферативный эффект, вызывают снижение темпов роста объема почек, но не влияют на СКФ (по данным двухлетнего наблюдения). Однако отсутствие статистической достоверности полученных результатов, выраженность побочных эффектов (например, нарастание протеинурии) ограничивают применение этих препаратов. В настоящее время проводится клиническое испытание эверолимуса у взрослых пациентов с АДПП, которым планируется или уже проведена трансплантация почек [7, 19].

С учетом низкой распространенности, тяжести течения и большой частоты неблагоприятных исходов разработаны единые экспертные рекомендации по диагностике и лечению АРПП у детей (2014) [39]. Согласно классификации S.M. Bonsib (2010) [10, 11] выделяют классический тип АРПП у новорожденных и детей грудного возраста и детский тип АРПП с фиброзом печени. Выживание новорожденного с классическим типом заболевания зависит от степени тяжести артериальной гипертензии, острого повреждения почек, респираторного дистресс-синдрома, который формируется на фоне гипоплазии легких (фенотип Поттера) и ограничения подвижности диафрагмы при резко выраженной нефромегалии, обусловленной кистозным расширением более 90% собирательных трубочек. При подозрении на классический тип АРПП (резко увеличенные гиперэхогенные почки и маловодие по данным УЗИ плода) или пренатальном молекулярно-генетическом подтверждении диагноза необходимо рассмотреть вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения, информировать родителей о прогнозе и тяжелых осложнениях.

Для повышения выживаемости детей с синдромом Поттера следует рассмотреть вопрос о веновенозной гемофильтрации, одно- или двусторонней нефрэктомии с последующим перитонеальным диализом [4, 39]. Однако нам не встретилось достоверных сообщений о положительном влиянии нефрэктомии на дыхательную функцию. В каждом случае решение принимается индивидуально [4, 17, 39]. Двусторонняя нефрэктомия у новорожденного с АРПП может привести к гипотензии в связи с развитием арениемии [39]. При классическом типе АРПП имеется высокий риск острого повреждения почек в неонатальном и грудном возрасте и исхода в хроническую болезнь почек в раннем возрасте, что требует своевременно начатой консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек, контроля нефрогенной артериальной гипертензии, определения показаний к началу заместительной почечной терапии.

При детском типе АРПП в клинической картине преобладают проявления фиброза (F1–F4 по METAVIR) и поликистоза печени, синдром пор-

тальной гипертензии и его осложнения (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, геморроидальных вен, гиперспленизм). Синдром портальной гипертензии с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка проявлялся меленой у 5 из 14 детей с АРПП, имеющих врожденный фиброз и поликистоз печени [14]. При детском типе АРПП в кистозный процесс вовлечено менее 60% канальцев. Это объясняет более позднее, чем при классическом типе АРПП, прогрессирование хронической болезни почек. Тяжесть детского типа заболевания определяется степенью фиброза печени и развитием острого повреждения почек с прогрессированием хронической болезни почек [40].

Обсуждается вопрос о возможной эффективности толваптана для лечения АРПП у детей. Ввиду того, что белки полицистины, ответственные за формирование АДПП и АРПП, находятся в сложном молекулярном взаимодействии, разработанные для АДПП методы лечения могут быть эффективными и на соответствующих стадиях хронической болезни почек при АРПП [4, 23]. К настоящему времени результаты клинического испытания толваптана в данной группе пациентов не опубликованы. Толваптан увеличивает выделение воды (акваретик) и эффективен при гипонатриемии. Этот положительный эффект антагонистов V2R может быть использован при асците на фоне цирроза печени [40]. Гипонатриемия часто (25%) встречается при АРПП и прогрессирует при низком поступлении в организм натрия, что необходимо учитывать при грудном вскармливании [41]. В связи с нарушением процесса концентрирования мочи у детей с АРПП отмечается высокий риск обезвоживания, особенно при патологической потере жидкости (лихорадка, рвота, понос). Ожидаемым является эффект снижения общего объема почек при АРПП на фоне приема толваптана [41], однако причиной гипонатриемии может быть не только избыток вазопрессина, но и тубулоинтерстициальные нарушения, при которых назначение антагониста V2R не показано [39]. В случае значительной полиурии для снижения риска дегидратации, уменьшения дистального выделения электролитов и воды целесообразно назначение тиазидных диуретиков [8, 17].

При АРПП артериальная гипертензия развивается у 80–100% детей и часто обуславливает необходимость назначения нескольких гипотензивных препаратов с первых месяцев жизни. У детей с артериальной гипертензией при АРПП редко подтверждается гиперренинемия. Однако препаратами выбора при лечении таких детей являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II [4, 17]. Кроме того, препараты этих групп способствуют снижению

экскреции альбумина с мочой и замедлению прогрессирования хронической болезни почек [17, 42].

Нередко нефро- и гепатоспленомегалия приводят к нарушению функции желудочно-кишечного тракта, затруднению кормления, отставанию в росте и развитии детей с АРПП. Учитывая нарушение всасывания жирорастворимых витаминов у детей с расширением внутрипеченочных желчных протоков, необходимо проводить соответствующую коррекцию. В связи с нарушением моторики желчного протока и снижением секреции солей желчи показано назначение желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота), которые способствуют улучшению пищеварения и обладают гепатопротекторными свойствами [17]. При прогрессировании портальной гипертензии регулярно (1 раз в 6–12 мес) должна проводиться эзофагогастродуоденоскопия с оценкой степени варикозного расширения вен пищевода и желудка, назначением неселективных бета-блокаторов [17], проведением лигирования вен для исключения возможности кровотечения. Предложен алгоритм ведения детей с острым повреждением почек, сочетающимся с хроническим заболеванием печени [40].

При терминальной стадии хронической болезни почек у детей грудного и раннего возраста с АРПП единственным долгосрочным методом заместительной почечной терапии остается перитонеальный диализ, который предпочтителен даже при нефро- и гепатоспленомегалии. Трансплантация почек повышает продолжительность и качество жизни пациентов. В литературе описаны случаи трансплантации почек при АРПП у детей с массой тела 7 кг [4]. При терминальной стадии почечной недостаточности в сочетании с печеночной недостаточностью у 10–30% детей с АРПП может быть рекомендована комбинированная трансплантация печени и почек. Однако до настоящего времени нет единого мнения о сроках и стратегии ее проведения, в каждом случае решение принимается индивидуально с учетом риска развития осложнений (сепсис, бактериальный холангит, острое повреждение почек) [3–4, 17, 43]. Описаны клинико-лабораторные факторы для последовательной и комбинированной почечно-печеночной трансплантации: тяжелое поражение печени с прогрессирующим нарушением функции в детском возрасте, с оценкой уровня альбумина, билирубина в крови в сочетании с резистентной к лечению портальной гипертензией/восходящим холангитом/зудом; наличие осложнений портальной гипертензии; наличие осложнений в виде поражения желчных протоков (холангит); цирроз печени, подтвержденный по данным биопсии; хроническая болезнь почек С5; наличие донора печени и почки [43].

Начаты клинические испытания эффективного и безопасного способа патогенетического лечения

поликистоза почек у детей и подростков. В настоящее время продолжается набор детей с АРПП в возрасте 5–12 лет на 1-й этап клинического испытания по безопасности и переносимости *тесеватиниба*; детей с АДПП старше 4 лет в группы международного клинического испытания по оценке эффективности и безопасности, а также изучению фармакокинетики и переносимости толваптана; детей старше 6 лет с АДПП в группу по исследованию лечебного эффекта куркумина при сосудистой дисфункции [6–8]. Нам встретилось описание единственного случая успешного применения толваптана у новорожденного с тяжелым течением АДПП. Прием препарата позволил провести коррекцию гипонатриемии и замедлить увеличение объема почек [44].

У пациентов детского возраста проводятся клинические испытания биомаркеров повреждения и характера цилиопатии при поликистозе почек [5–7]. Как уже отмечалось, АРПП отнесен к орфанным заболеваниям. Создание Международного многоцентрового регистра по изучению АРПП (AregPKD); регистра по трансплантации почек, печени, поджелудочной железы; ресурса печеночно-почечных фиброкистозных заболеваний (UAB HRFD) позволит обобщить сведения об особенностях течения, результатах лечения и исходах заболевания [6–7, 26, 28].

Научный интерес представляет исследование по описанию клинико-молекулярной характеристики течения АДПП у подростков в отсутствие мутаций генов *PKD1* и *PKD2* [6, 7]. Доказано положительное влияние статинов при дисфункции эндотелия и гипертрофии левого желудочка. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического испытания правастатина у детей старше 8 лет и подростков с АДПП отмечен положительный эффект от приема препарата в виде уменьшения общего объема почек, индекса массы левого желудочка и микроальбуминурии. Однако назначение правастатина с целью лечения поликистоза почек у детей и подростков не одобрено FDA [45].

Заключение

На современном этапе развития педиатрической нефрологии продолжают поиск и внедрение новых и безопасных методов лечения, направленных на снижение темпов роста кист и прогрессирования почечной недостаточности, позволяющих улучшить прогноз при АДПП и АРПП у детей и подростков. Опубликованы результаты клинических испытаний антагонистов рецептора V2 вазопрессина (толваптан, ликсиваптан), ингибитора мульткиназы (тесеватиниб), аналогов соматостатина (ланкреотид, октреотид), статинов (правастатина), ингибиторов mTOR (эверолимус, сиролимус), метформина у пациентов с АДПП и АРПП.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Игнатова М.С., Длин В.В. Роль генетики в развитии детской нефрологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(3): 6–9. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Role of genetics in the development of pediatric nephrology. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 6–9. (in Russ)]
- Николаева Е.А., Семакина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(4): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Modern possibilities of hereditary diseases treatment in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 6–14. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
- Bergmann C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses. Front Pediatr 2018; 5:221–234. DOI: 10.3389/fped.2017.00221
- Bergmann C., Guay-Woodford L.M., Harris P.C., Horie S., Peters D.J. M., Torres V.E. Polycystic kidney disease. Nature Reviews Disease Primers 2018; 4(1): 50–74. DOI: 10.1038/s41572-018-0047-y
- Aymé S., Bauerenhauer D., Day S., Devuyt O., Guay-Woodford L. M., Ingelfinger J.R. et al. Common Elements in Rare Kidney Diseases: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Intern 2017; 92(4): 796–808. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.018
- The National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov> (ссылка активна на 20.12.2018).
- Polycystic Kidney Disease foundation. <https://pkdcure.org>. Ссылка активна на 20.12.2018.
- Patil A., Sweeney Jr. W.E., Avner E.D., Pan C. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: X. Li (ed.). Polycystic Kidney Disease. Codon Publications, Brisbane, Australia, 2015; 21–60. DOI: 10.15586/codon.pkd.2015
- Harutyunyan S., Andreeva E., Savenkova N., Larionova V., Leviashvili G. Extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Pediatr Nephrol 2011; 26(9): 1691.
- Bonsib S.M. The Classification of Renal Cystic Diseases and Other Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract. Arch Pathol Lab Med 2010; 134 (4): 554–567. DOI: 10.1043 / 1543-2165-134.4.554
- Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). Нефрология 2012; 16(3/2): 34–47. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Cystic kidney disease in children (literature review). Nephrology 2012; 16 (3/2): 34–47. (in Russ)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
- Андреева Э.Ф. Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. Нефрология 2016; 20(3): 60–68. [Andreeva E.F. The follow-up of children and adolescents with polycystic kidney disease. Nephrology 2016; 20(3): 60–68. (in Russ)]
- Online Mendelian Inheritance in Man. <http://omim.org> (ссылка активна на 20.12.2018).
- Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Тилуш М.А., Наточина Н.Ю., Дюг И.В. Особенности течения аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей. Педиатр 2016; 7(4): 45–49. [Andreeva E.F., Savenkova N.D., Tylouche M.A., Natochina N.Y., Dug I.V. Features of the course of autosomal recessive polycystic kidney disease in children. Pediatr 2016; 7(4): 45–49. (in Russ)].
- Lu H., Galeano M.C.R., Ott E., Kaeslin G., Kausalya P.J., Kramer C. et al. Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. Nature Genet 2017; 49(7): 1025–1034. DOI: 10.1038 / ng.3871
- Арутюнян С.С., Савенкова Н.Д. Характеристика почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек у детей. Нефрология 2013; 17(3): 60–67. [Arutyunyan S.S., Savenkova N.D. Characteristics of renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. Nephrology 2013; 17(3): 60–67. (in Russ)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-60-67
- Sweeney Jr.W.E., Gunay-Aygun M., Patil A., Avner E.D. Childhood Polycystic Kidney Disease In: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein (eds). Pediatric Nephrology, 7nd ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1103–1153. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0
- Polycystic Kidney Disease Outcomes Consortium. Qualification of Total Kidney Volume as a Prognostic Biomarker for use in Clinical Trials Evaluating Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Final Briefing Book, 2014. <http://www.ema.europa.eu>. Ссылка активна на 20.12.2018.
- Riella C., Czarnecki P.G., Steinman T.I. Therapeutic Advances in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. Nephron Clin Pract 2014; 128: 297–302. DOI: 10.1159/000368244
- Xue C., Zhou C.-C., Wu M., Mei C.-L. The Clinical Manifestation and Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in China. Kidney Dis 2016; 2(3): 111–119. DOI: 10.1159/000449030
- Reddy B.V., Chapman A.B. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2016; 32(1): 31–42. DOI: 10.1007/s00467-016-3364-y
- Савенкова Н.Д. Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(4): 43–48. [Savenkova N.D. Renal Arterial Hypertension in children and adolescents: causes, classification, diagnosis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 43–48. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48
- Sweeney Jr.W.E., Avner E.D. Emerging Therapies for Childhood Polycystic Kidney Disease. Front Pediatr 2017; 5: 77. DOI: 10.3389/fped.2017.00077
- Mangolini A., Stephanis L., Aguiari G. Role of calcium in polycystic kidney disease: From signaling to pathology. World J Nephrol 2016; 5(1): 76–83. DOI: 10.5527/wjn.v5.i1.76
- Папиж С.В., Длин В.В., Виноградова Т.В., Леонтьева И.В., Тутельман К.М., Фомин Д.К. и др. Роль профиброгенных цитокинов в прогрессировании почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(3): 91–98. [Papizh S.V., Dlin V.V., Vinogradova T.V., Leont'eva I.V., Tutel'man K.M., Fomin D.K. et al. The role of profibrogenic cytokines in the progression of renal and cardiovascular damage in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(3): 91–98. (in Russ)]
- Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases-A Comprehensive Multidisciplinary Approach to Hereditary Cystic Kidney Diseases in Childhood. Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases-A Comprehensive Multidisciplinary Approach to Hereditary Cystic Kidney Diseases in Childhood. Front Pediatr 2018; 6: 24. DOI: 10.3389/fped.2018.00024
- Gimpel C., Avni F.E., Bergmann C., Cetiner M., Habbig S., Haffner D. et al. Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases. JAMA Pediatr 2018; 172(1): 74–86. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3938

28. Ebner K., Schaefer F., Liebau M.Ch., the ARegPKD Consortium. Recent Progress of the ARegPKD Registry Study on Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Front Pediatr* 2017; 5: 18–23. DOI: 10.3389/fped.2017.00018
29. Игнатова М.С., Кирилина С.А., Длин В.В. Агапов Е.Г., Нигежгородцева Т.В. Способ лечения детей с поликистозной болезнью почек. Патентный поиск в РФ: новые патенты, заявки на патент библиотека патентов на изобретения. [Ignatova M.S., Kirilina S.A., Dlin V.V. Agapov E.G., Nizhegorodceva T.V. A method of treating children with polycystic kidney disease. Patent search in Russia: new patents, patent applications library patents for inventions. (in Russ)] <http://www.freepatent.ru/patents/2316322>. (Ссылка активна на 20.12.2018).
30. Padovano V., Podrini C., Boletta A., Caplan M.J. Metabolism and mitochondria in polycystic kidney disease research and therapy. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(11): 678–687. DOI: 10.1038/s41581-018-0051-1
31. Janssens P., Weydert C., De Rechter S., Wissing K.M., Liebau M.C., Mekahli D. Expanding the role of vasopressin antagonism in polycystic kidney diseases: From adults to children? *Pediatr Nephrol* 2018; 33(3): 395–408. DOI: 10.1007/s00467-017-3672-x
32. Casteleijn N.F., Blais J.D., Chapman A.B., Czerwiec F.S., Devuyst O., Higashihara E. et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(2): 210–219. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.08.028
33. Morimoto K., Akai Y., Matsui M., Yano H., Tagawa M., Samejima K. et al. Acute pulmonary thromboembolism occurring during treatment with tolvaptan in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *CEN Case Reports* 2017; 6(1): 61–65. DOI: 10.1007/s13730-016-0245-y
34. Irazabal M.V., Rangel L.J., Bergstralh E.J., Osborn S.L., Harmon A.J., Sundsbak J. L. et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2014; 26(1): 160–172. DOI: 10.1681/asn.2013101138
35. Gansevoort R.T., Arici M., Benzing T., Birn H., Capasso G., Covic A. et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA working groups on inherited kidney disorders and European renal best practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 337–348. DOI: 10.1093/ndt/gfv456
36. Gevers T.J.G., Hol J.C., Monshouwer R., Dekker H.M., Wetzel J.F.M., Drenth J.P.H. Effect of lanreotide on polycystic liver and kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease: an observational trial. *Liver Int* 2014; 35(5): 1607–1614. DOI: 10.1111/liv.12726
37. Hogan M.C., Masyuk T.V., Page L.J., Kubly V.J., Bergstralh E.J., Li X. et al. Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(6): 1052–1061. DOI: 10.1681/asn.2009121291
38. Pisani A., Sabbatini M., Imbriaco M., Riccio E., Rubis N., Prinster A. et al. Long-term effects of octreotide on liver volume in patients with polycystic kidney and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(7): 1022–1030. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.049
39. Guay-Woodford L.M., Bissler J.J., Braun M.C., Bockenhauer D., Cadnapaphornchai M.A., Dell K.M. et al. Consensus Expert Recommendations for the Diagnosis and Management of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Report of an International Conference. *J Pediatr* 2014; 165(3): 611–617. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.015
40. Deep A., Saxena R., Jose B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 45–59. DOI: 10.1007/s00467-018-3893-7
41. Bockenhauer D. Hyponatremia and cyst growth in neonatal polycystic kidney disease: a case for aquaretics? *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 721–723. DOI: 10.1007/s00467-017-3578-7
42. Абеуова Б.А., Нигматуллина Н.Б., Алтынова В.Х., Ахмадьяр Н.С. Клинический протокол диагностики и лечения. Кистозная болезнь почек у детей. МЗ Республики Казахстан, протокол №10 от 4 июля 2014 года. [Abeuova B.A., Nigmatullina N.B., Alty'nova V.X., Akhmad'yar N.S. Clinical diagnosis and treatment protocol. Cystic kidney disease in children. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, protocol № 10 dated July 4, 2014. (in Russ)] <https://docplayer.ru/36612925-Klinicheskiy-protokol-dagnostiki-i-lecheniya-kistoznaya-bolezni-pochek-u-detey>. (Ссылка активна на 20.12.2018).
43. Grenda R., Kaliciński P. Combined and sequential liver–kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(12): 2227–2237. DOI: 10.1007/s00467-017-3880-4
44. Gilbert R.D., Evans H., Olalekan K. Tolvaptan treatment for severe neonatal autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 893–896. DOI: 10.1007/s00467-017-3584-9
45. Cadnapaphornchai M.A., George D.M., McFann K., Wang W., Gitomer B., Strain J.D. et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(5): 889–896. DOI: 10.2215/cjn.08350813

Поступила: 22.12.18

Received on: 2018.12.18

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.

Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом

Л.А. Галстян, Е.С. Жолобова, С.Н. Чебышева, А.В. Мелешкина, В.А. Серая, О.Ю. Лоскутова

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

Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis

L.A. Galstyan, E.S. Zholobova, S.N. Chebysheva, A.V. Meleshkina, V.A. Seraya, O.Yu. Loskutova

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

Ревматоидный увеит представляет серьезную проблему в ревматологии и офтальмологии в связи с особенностями заболевания — малозаметным началом, хроническим течением и высокой частотой инвалидизирующих осложнений. В обзоре проанализированы различные сведения о развитии и характере увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Приведен анализ результатов широкого спектра исследований этого заболевания. Рассмотрены особенности и результаты лечения детей с ревматоидным увеитом с использованием генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, генно-инженерная биологическая терапия.

Для цитирования: Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Серая В.А., Лоскутова О.Ю. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 30–37. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37>

Rheumatoid uveitis is a serious problem in rheumatology and ophthalmology due to the peculiarities of the disease — an undistinguished beginning, chronic course and a high incidence of disabling complications. The article analyzes various data on the development and nature of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. The authors describe the analysis of the results of various studies of this disease. They consider the features and results of treatment of children with rheumatoid uveitis using genetically engineered biological drugs.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, genetic engineering biological therapy.

For citation: Galstyan L.A., Zholobova E.S., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V., Seraya V.A., Loskutova O.Yu. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(2): 30–37 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-30-37>

Ювенильный идиопатический артрит — одно из наиболее распространенных заболеваний в детской ревматологической практике. Термин объединяет клинически разнородную группу артропатий неизвестной этиологии, возникающих в возрасте младше 16 лет. Ключевым аспектом патогенеза заболевания признан дисбаланс регуляции Т-клеточного звена иммунитета с последующей активацией каскада цитокиновых реакций, приводящих

к гиперпродукции и гиперциркуляции аутоантител к тканям суставов. Поражение глаз при ювенильном идиопатическом артрите (ревматоидный увеит) представляет серьезную клиническую и социальную проблему, поскольку при поздней диагностике и несвоевременной терапии возможно нарушение зрительной функции глаза вплоть до слепоты.

Распространенность

Наиболее частой причиной развития неинфекционного увеита у детей служит ювенильный идиопатический артрит [1]. Р. Carvounis и соавт. [2] провели систематический обзор, включивший 26 источников, опубликованных с 1980 по 2004 г. Кумулятивная заболеваемость увеитом составила 8,3% (95% доверительный интервал, ДИ, 7,5–9,1%) на 4598 случаев ювенильного идиопатического артрита. Вместе с тем показано, что эпидемиологические показатели варьируют в зависимости от географической локации исследования. Если в Скандинавии заболеваемость увеитом среди 411 пациентов с артритом составила 18% (95% ДИ 14,4–22,1%), то в Индии показатель оказался самым низким — 2,9% (95% ДИ 1,9–4,2%) на 866 больных артритом [2]. Когортное исследование с привлечением 859 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в Канаде продемонстрировало значение этнической принадлежности

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Галстян Леся Арутюновна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0002-5616-3998 dr.galstian@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна — д.м.н., проф. кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0002-2835-2839

Чебышева Светлана Николаевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0001-5669-4214

Мелешкина Ангелина Валерьевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0002-4125-0335

Серая Валентина Анатольевна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), ORCID 0000-0001-9186-0126,

Лоскутова Ольга Юрьевна — к.м.н., врач-ревматолог, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), ORCID 0000-0002-9059-2745,

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

в качестве фактора риска развития увеита. Так, риск возникновения увеита у пациентов европеоидной расы выше в 3,5 раза, чем у представителей иных этнических групп ($p < 0,005$ с применением критерия χ^2 Пирсона) [3].

Помимо этногеографических особенностей имеются ассоциации увеита с клиническими и серологическими вариантами ювенильного идиопатического артрита. Так, в Германии анализ национального регистра больных с медианой длительности ювенильного идиопатического артрита 4,3 года продемонстрировал наибольшую кумулятивную долю пациентов с увеитом при олигоартрите — 25% (отношение шансов, ОШ 33; 95% ДИ 7,9–136,6), в то время как при полиартрите, позитивном по ревматоидному фактору (РФ), показатель составил всего 2% (ОШ 3; 95% ДИ 0,4–21,8) [4]. В проспективном обсервационном исследовании число случаев, позитивных по антинуклеарному фактору, в группе пациентов с увеитом было почти в 2 раза больше, чем в группе больных без увеита (66 и 37% соответственно). Возраст начала заболевания в основной группе составил 4,8 года (размах 0,6–15, медиана 3,2 года), в контрольной группе — 7,3 года (размах 0,9–16, медиана 6,8 года) [5]. Таким образом, риск развития увеита у больных с ювенильным идиопатическим артритом связан с национальными, возрастными и клинико-лабораторными характеристиками основного заболевания. Дальнейшее изучение предикторов ревматоидного увеита требует проведения масштабных популяционных исследований с применением единых классификационных критериев болезни [1].

Патогенез

Несмотря на очевидные ассоциативные связи ювенильного идиопатического артрита с увеитом, до сих пор не существует единого подхода в понимании патофизиологических механизмов развития внутриглазного воспаления. Как и при основном заболевании, дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета при увеите может быть генетически детерминирован. По данным британского исследования, проведенного в 1973 г., показано наличие антигена HLA-B27 у 50% пациентов с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом [6]. Исследование случай–контроль с участием 107 пациентов европеоидной расы с олигоартритом и РФ-негативным полиартритом показало связь носительства аллелей HLA-DRB1*11 и *13 с развитием увеита: ОШ 9,0 (95% ДИ 2,8–29,0) по сравнению со здоровыми лицами и ОШ 8,6 (95% ДИ 1,0–74,4) по сравнению с группой с изолированным ювенильным идиопатическим артритом [7]. В ряде работ, в том числе отечественных, показаны ассоциации HLA-A2 и HLA-DR5 / HLA-DRB1*11 с ранним началом олигоартрита у девочек и риском развития увеита [8].

В патогенезе ювенильного идиопатического артрита с увеитом главными провоспалительными цитокинами признаны гамма-интерферон и интерлейкин-17, вырабатываемые соответственно клетками Th1 и Th17 популяции CD4+ лимфоцитов [9, 10]. В исследовании Е.А. Дроздовой и соавт. уровень интерлейкина-17 в группе пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом ($n=20$) был выше, чем у больных артритом без увеита ($n=33$) и в контрольной группе ($n=35$) [11]. Принимая во внимание развитие увеита у пациентов, позитивных по антинуклеарному фактору, некоторые авторы приводят сведения о наличии аутоантител к компонентам глазного яблока при ювенильном идиопатическом артритом. Для подтверждения данной гипотезы проводилось экспериментальное исследование с инкубацией энуклеированных глазных яблок свиней в сыворотке крови пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом ($n=49$). Непрямое иммуногистохимическое исследование показало, что сывороточные аутоантитела оседали преимущественно в радужке ($n=35$) и ресничном теле ($n=37$). Кроме того, наличие цилиарных аутоантител независимо ассоциировалось с развитием осложнений увеита (коэффициент регрессии β 0,6; 95% ДИ 0,29–0,87; $p < 0,001$ с применением линейного регрессионного анализа) [12].

Варианты увеита при ювенильном идиопатическом артритом

Особенности развития и течения увеита при ювенильном идиопатическом артритом заключаются в том, что поражение глаз возникает после развития суставного синдрома (до 86,6%). Сроки манифестации увеита колеблются от 5 до 10 и 28 лет, но в некоторых случаях увеит предшествует развитию артрита на 2–12 лет [13].

По течению ревматоидный увеит может быть острым, подострым, хроническим и возвратным (вялотекущим). Для ремиссии увеита характерны отсутствие отека эпителия и стромы, наличие единичных «активированных» кератоцитов (с гиперрефлексивным ядром) в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще в среднем). Преципитаты имеют четкие границы [14–23].

Для субактивного увеита характерен небольшой отек эпителия (границы клеток слегка ступенчаты) и стромы (границы ядер кератоцитов ступенчаты, ядра слегка деформированы, имеется легкая гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса). Эти изменения сочетаются с одним или более из следующих признаков: «активированные» и «склеенные» кератоциты от 2 до 5 в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще — в среднем), разреженность стромы (проявляется диффузным и очаговым снижением плотности кератоцитов вследствие их ускоренной гибели на фоне воспаления), преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты

эндотелия (обусловлены гибелью эндотелиоцитов под действием медиаторов воспаления) до 5 в поле зрения, единичные расширения межклеточных пространств, минимальная локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток (по данным конфокальной микроскопии эквивалент «запотелости» эндотелия) [14–23].

Для вялотекущего увеита характерно наличие умеренного отека эпителия (выраженная ступенчатость границ клеток, увеличенные клетки и ядра) и стромы (выраженная ступенчатость границ ядер кератоцитов, деформированность ядер, выраженная гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса, повышенная рефлексивность всего слоя). Эти изменения сочетаются с одним или более из следующих признаков: «активированные» и «склеенные» кератоциты более 5 в поле зрения в одном из слоев стромы (чаще в среднем), разреженность и складки стромы, преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты эндотелия от 5 до 20 в поле зрения, расширения межклеточных пространств от 2 до 5 в поле зрения, умеренная локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток и фокальные клеточные тракции [16–23].

Для обострения увеита характерно наличие выраженного отека эпителия (границы клеток не дифференцируются, могут просматриваться отечные ядра) и стромы (ядра кератоцитов не видны); выраженная гиперрефлексивность экстрацеллюлярного матрикса, полностью нарушенная цитоархитектоника, выраженная гиперрефлексивность всего слоя) в сочетании с одним или более из следующих признаков: «активированные» и «склеенные» кератоциты более 5 в поле зрения во всех слоях стромы; разреженность и складки стромы (при обострении широкие и высокие, уменьшаются по мере стихания воспалительного процесса), преципитаты с нечеткими границами, гипорефлексивные дефекты эндотелия более 20 в поле зрения, расширения межклеточных пространств более 5 в поле зрения, выраженная локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ эндотелиальных клеток, фокальные клеточные тракции и отек эндотелиоцитов [16–23].

В зависимости от протяженности поражения анатомических структур глазного яблока различают передний, промежуточный, задний и панuveит [13].

Клиническая картина

Ревматоидный увеит может клинически проявляться по типу острого ирита или иридоциклита, типичными симптомами которого служат боль в глазах, покраснение склер, головная боль, светобоязнь и нарушение остроты зрения. Однако на ранних стадиях заболевания поражение глаз может протекать бессимптомно, по типу хронического переднего увеита. Особенно настораживает подобный вариант течения у детей дошкольного возраста, поскольку

они не могут своевременно предъявить и полноценно описать свои жалобы [14]. По данным Е. Ядыкиной и соавт. [15], у 47% пациентов увеит диагностирован при первичном обращении к офтальмологу.

Особенности клинических проявлений увеита связаны с вариантом ювенильного идиопатического артрита, полом и возрастом начала заболевания (см. таблицу) [16, 24]. По течению выделяют увеит с малозаметными проявлениями и с выраженной клинической картиной. Бессимптомное течение увеита встречается при олигоартикулярном варианте артрита, РФ-отрицательном и РФ-положительном полиартрите, системной форме и псориатическом варианте болезни с началом в дошкольном возрасте. Увеит у 78–85% пациентов носит двусторонний характер. В иммунологическом анализе крови в 66–92% случаев выявляется антинуклеарный фактор.

Для энтезитассоциированного и псориатического вариантов ювенильного идиопатического артрита с дебютом в школьном возрасте характерен увеит с более явными симптомами обострения. Преимущественно наблюдаются острое течение и одностороннее поражение. Иммуногенетически выявляется положительный HLA-B27.

Ретроспективное исследование с анализом 62 случаев ювенильного идиопатического артрита с увеитом показало, что заболевание носит двухфазный характер с пиками активности в 4–6 и 10–11 лет; это указывает на необходимость динамического офтальмологического наблюдения [25]. Кроме того, необходимость скринингового обследования больных для выявления ревматоидного увеита обусловлена тем, что заболевание может прогрессировать до необратимых состояний: при олигоартикулярном варианте увеит осложняется дегенерацией роговицы практически в 100% случаев, катарактой — у 78% больных [26].

Диагностика

Британское общество детских и взрослых ревматологов рекомендует проведение первого офтальмологического осмотра у детей в течение 6 нед с момента постановки диагноза ювенильного идиопатического артрита и в течение 1 нед при наличии симптомов увеита [27]. Последующие 3 осмотра проводятся 1 раз в 2 мес, а частота ежеквартального обследования зависит от клинического варианта артрита и возраста дебюта заболевания. При прекращении иммуносупрессивной терапии пациент проходит скрининговое обследование каждые 8 нед в течение полугода [17, 27].

Скрининговое обследование больных для выявления ревматоидного увеита включает осмотр камер глаза и сетчатки с помощью щелевой лампы, тонометрию и измерение остроты зрения с учетом возраста пациента. Диагноз увеита основан на выявлении признаков воспаления в передней камере глазного яблока при исследовании щелевой лампой. Стандарты,

определенные номенклатурой Группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN), включают критерии повышения и снижения активности увеита, а также ремиссии заболевания, что позволяет использовать их для мониторинга течения заболевания [18]. Активность воспалительного процесса при ревматоидном увеите оценивается числом клеток во влаге передней камеры и визуально наблюдаемому накоплению плазменных белков [10, 19]. Альтернативным способом оценки накопления плазменных белков в передней камере является лазерная фотометрия. Значение фотометрии более 20 фотонных единиц в 1 мс, измеренное у 167 пациентов, ассоциировалось с развитием осложнений, угрожающих зрительной функции глаза [20].

Рутинное измерение внутриглазного давления необходимо для своевременной диагностики глаукомы даже при достаточном контроле активности воспалительного процесса. Ретроспективное исследование с участием 30 детей (42 пораженных глазных яблока) с ревматоидным увеитом, осложненным открытоугольной глаукомой, продемонстрировало короткий период повышения внутриглазного давления после регрессии признаков воспаления — в среднем 4,5 мес [21]. Измерение остроты зрения в динамике преследует две цели: оценку снижения зрительной функции вследствие активности хронического воспалительного процесса и анализ эффективности терапии. G. Ducos de Lahitte и соавт. [22], применив оптическую когерентную томографию, провели исследование желтого пятна у 38 пациентов с увеитом (62 пораженных глазных яблока). Макулопатия была выявлена в 82% случаев. Среди других осложнений ревматоидного увеита к потере зрения могут приводить лентовидная кератопатия, задние синехии, катаракта и отек диска зрительного нерва.

Лечение

Местное патогенетическое и симптоматическое лечение увеитов состоит из локальной нестероидной противовоспалительной терапии и назначения глюкокортикостероидов. Для местной терапии используют дексаметазон, дипроспан, также назначают инстиляции глюкокортикостероидов, мазевые формы для закладывания на ночь, инъекции препаратов (субконъюнктивальные при передних увеитах и парабулбарные при задних увеитах и панувеитах) [23]. В качестве патогенетической терапии неинфекционного увеита широко используется метотрексат. Основным подходом в терапии увеита при ювенильном идиопатическом артрите оставалось назначение базисных противоревматических препаратов для индукции ремиссии воспалительного процесса при минимизации использования топических и системных гормональных препаратов.

Генно-инженерные биологические препараты. Однако комбинированная терапия с назначением

глюкокортикостероидов и базисных противоревматических препаратов у 25–40% детей не приводит к ремиссии увеита [16, 23]. Длительное применение стероидных препаратов может вызвать системные и местные осложнения — артериальную гипертензию, сахарный диабет, катаракту и глаукому [21, 24]. Новое понимание патогенеза иммуновоспалительных процессов при ревматоидном увеите с выделением ключевых клеток и цитокинов позволило расширить рамки применения биологических агентов [28].

Адалимумаб. Это единственный ингибитор фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor- α , TNF- α), одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США) для лечения неинфекционных увеитов [29]. В исследовании L. Vazquez-Cobian и соавт. [30] 14 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом получали лечение адалимумабом в течение 18 мес. Признаки воспаления уменьшились в 21 глазном яблоке (81%), в 4 (15%) динамика отсутствовала, в одном отмечалось ухудшение (4%). При этом авторы указывают на отсутствие клинически значимых побочных эффектов. В ретроспективном исследовании с участием 18 пациентов препарат продемонстрировал эффективность в 88% случаев [31]. В британском исследовании SYCAMORE A. Ramanan и соавт. [32] проводили сравнение эффективности адалимумаба в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом. В исследование были включены около 90 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с активным увеитом, которые получали терапию метотрексатом в течение не менее 12 нед. На протяжении 18 мес данная когорта пациентов продолжала получать метотрексат в терапевтической дозе, при этом одна группа детей также получала адалимумаб, а другая — плацебо. Окончательный анализ результатов исследования показал положительный эффект от лечения адалимумабом в комбинации с метотрексатом: ОШ 0,27 (95% ДИ 0,13–0,52). Данное исследование является одним из самых крупных в этой области.

В Российской Федерации адалимумаб был применен у 110 детей с ревматоидным увеитом (96 пораженных глазных яблок), рефрактерным к терапии иммуносупрессантами. Подкожные инъекции препарата проводили 2 раза в месяц в дозе 40 мг на введение; наблюдение длилось 52 нед. В результате удалось достигнуть ремиссии в 80 (83%) пораженных глазах, отмечено отсутствие нарушений витальных функций организма, а также отклонений лабораторных показателей [33]. Другое проспективное исследование с участием детей с подострым увеитом показало эффективность комбинированного применения адалимумаба с метотрексатом. К 46-й неделе в основной группе ремиссия достигнута в 26 (из 41) глазных яблоках, в то время как в группе с изолированным приемом метотрексата воспаление удалось

купировать лишь в 2 (из 22) глазах [34]. Ретроспективный анализ историй болезни 36 пациентов продемонстрировал снижение частоты обострений с 4 до 0 на одного больного в год [35].

В проспективном открытом нерандомизированном исследовании при применении комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом у 27 детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом, отмечался выраженное положительное влияние как на суставной синдром, так и на орган зрения [9]. Клинические наблюдения других российских авторов подтвердили эффективность применения адалимумаба в индукции ремиссии рефрактерных увеитов [36, 37].

Инфликсимаб. Положительные результаты лечения рефрактерного увеита у детей с использованием инфликсимаба получены Р. Kahn и соавт. [38]. Высокодозированный (10–20 мг/кг массы тела на введение) режим инфузий инфликсимаба привел к положительной динамике в 100% случаев ($n=17$), причем у 13 участников после 2 доз препарата признаки увеита были полностью купированы [38]. В исследовании с участием 16 пациентов с неинфекционным увеитом проводилась терапия инфликсимабом в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. У 4 пациентов (2 с ювенильным идиопатическим артритом, 1 — с идиопатическим увеитом, 1 — с болезнью Бехчета) на 10–36-й неделе появилась рефрактерность к терапии. У 2 больных развилось осложнение в виде герпесвирусной инфекции [39]. В исследовании В. Нероева и соавт. [40] отмечено возникновение увеита у 4 детей, получавших инфликсимаб по поводу системных проявлений ювенильного идиопатического артрита. Проспективное исследование, посвященное сравнительной оценке адалимумаба ($n=43$) и инфликсимаба ($n=48$), показало большую эффективность первого препарата в индукции ремиссии переднего увеита [41]. Кроме того, инфликсимаб не используется в Российской Федерации для лечения детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Этанерцепт. Препарат продемонстрировал меньшую эффективность в лечении увеита при ювенильном идиопатическом артрите по сравнению с ингибиторами TNF- α , представляющими моноклональные антитела. В 2005 г. J. Smith и соавт. [42] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 12 пациентов с хроническим передним увеитом в возрасте от 6 до 15 лет. Семь пациентов получали этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг 2 раза в неделю, 5 — инъекции плацебо. Авторы не обнаружили различий между двумя группами: уменьшение симптомов воспаления было отмечено у 3 и 2 пациентов соответственно. При этом клинически значимых побочных эффектов препарата не выявлено [42].

В литературе имеются сведения о возможной триггерной роли этанерцепта в развитии эндогенного увеита. Шестеро взрослых пациентов (с ювенильным

идиопатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, болезнью Стилла, псориазом) получали по 25 мг этанерцепта 2 раза в неделю по поводу артрита. Несмотря на положительную динамику в клинической картине артрита, у всех больных развился увеит, который впоследствии был купирован при смене терапии на инфликсимаб [43]. В другом исследовании у 31 (13,5%) из 229 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом до лечения этанерцептом манифестировал увеит, причем у 19 повторно, на фоне терапии препаратом. Авторы пришли к заключению об отсутствии влияния этанерцепта на частоту и степень тяжести увеита [44]. В недавно опубликованном исследовании с участием 3467 больных было показано, что частота возникновения увеита у пациентов, получавших этанерцепт в комбинации с метотрексатом, не отличается от таковой в группе изолированного приема метотрексата [45].

Абатацепт. В литературе имеются сведения об использовании абатацепта в лечении увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, однако рандомизированные исследования не проводились. В 2008 г. S. Angeles-Han и соавт. [46] поделились положительным опытом применения абатацепта для индукции ремиссии увеита в течение 12 мес терапии в отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Кроме того, описаны 2 случая увеита при артрите с рефрактерностью к двум биологическим лекарственным препаратам. У обоих пациентов удалось вызвать ремиссию приемом абатацепта в дозе 10 мг/кг, длительность ремиссии составила 10 и 16 мес [47]. Кроме того, представлен случай индукции ремиссии увеита у 20-летнего пациента с рефрактерным к биологическим препаратам ювенильным идиопатическим артритом, при этом прием абатацепта на момент наблюдения не привел к ремиссии артрита [48]. Аналогичные результаты отражены в серии из 7 наблюдений: у 6 больных ревматоидным увеитом, рефрактерным как минимум к двум ингибиторам TNF- α , применение 10 мг/кг абатацепта в течение 9 мес вызвало ремиссию увеита без побочных явлений. Однако 1 пациент выбыл из исследования вследствие обострения артрита и развития микоза полости рта [49]. Недавнее ретроспективное исследование с участием 21 пациента с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом, рефрактерным как минимум к одному ингибитору TNF- α , показало эффективность применения абатацепта у 11, но в течение последующих 3 мес у 8 больных произошел рецидив увеита; еще у 3 пациентов возникли новые глазные осложнения [50].

Российский опыт применения абатацепта отражен в описании случая рефрактерного артрита у 7-летней пациентки с анамнезом заболевания 4 года. Комбинированный прием абатацепта (10 мг на 1 кг массы тела), метотрексата (15 мг на 1 м² поверхности тела в неделю) и преднизолона (4 мг/сут) привел

к переходу увеита в субактивную стадию, а через 1,5 года лечения — к 6-месячной ремиссии [51].

Тоцилизумаб. Ингибитор рецепторов интерлейкина-6, одобренный к применению у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с двухлетнего возраста. В ретроспективном исследовании приняли участие 17 пациентов с активным увеитом, рефрактерным к предшествующей терапии местными и системными глюкокортикоидами, метотрексатом и модифицирующими болезнь антиревматическими препаратами. Воспалительный процесс купирован у 10 больных после в среднем 6-месячной терапии тоцилизумабом, у оставшихся пациентов увеит персистировал. Кроме того, тоцилизумаб продемонстрировал эффективность в лечении макулярного отека у 5 участников исследования [52].

Вопрос длительности терапии биологическими лекарственными препаратами остается открытым, однако существуют рекомендации по продолжению лечения увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, до 24 мес [53]. Ретроспективное когортное исследование с участием 50 детей с неинфекционным увеитом показало, что реактивация болезни возникла после прекращения приема инфликсимаба ($n=45$) или адалимумаба ($n=5$), при этом вероятность рецидива увеита была выше в группе пациентов, принимавших адалимумаб (ОШ 13,4; 95% ДИ 2,2–82,5) [54]. Кроме того, в литературе имеются немногочисленные сведения об испытании других классов генно-инженерных препаратов: CD20-антигенспецифичных монокло-

нальных антител — ритуксимаба, блокаторов рецепторов интерлейкина-1 и интерлейкина-2 — анакинры и даклизумаба [55–57].

Таким образом, результаты некоторых исследований свидетельствуют о возможности применения биологических лекарственных средств в качестве базисных противоревматических препаратов при рефрактерности к предшествующей терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом [58]. Наиболее успешными оказались исследования ингибитора TNF- α — адалимумаба, в то время как изучение эффективности и безопасности других генно-инженерных препаратов требует дальнейших исследований.

Заключение

В свете современного понимания патогенеза ювенильного идиопатического артрита и ассоциированного с ним увеита, а также успехов в развитии биологической терапии актуальными становятся исследования с применением биологических агентов в качестве нового поколения модифицирующих болезнь антиревматических препаратов. Опыт применения адалимумаба оказался наиболее успешным в индукции ремиссии ревматоидного увеита, рефрактерного к традиционной противовоспалительной терапии. Дефицит и неоднозначность данных об эффективности и безопасности биологических агентов обуславливают необходимость дальнейших исследований в области применения этого класса лекарственных средств в педиатрической ревматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Heiligenhaus A., Heinz C., Edelsten C., Kotaniemi K., Minden K. Review for Disease of the Year: Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis and its Associated Uveitis: The Probable Risk Factors. *Ocular Immunol Inflamm* 2013; 21(3): 180–191. DOI: 10.3109/09273948.2013.791701
2. Carvounis P.E., Herman D.C., Cha S., Burke J.P. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 2006; 244: 281–290. DOI: 10.1186/1745-6215-15-14
3. Saurenmann R.K., Rose J.B., Tyrrell P., Feldman B.M., Laxer R.M., Schneider R., et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1974–1984. DOI: 10.1002/art.22709
4. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganzer G., Heinz C., Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 2007; 46: 1015–1019. DOI: 10.1093/rheumatology/kem053
5. Kotaniemi K., Kautiainen H., Karma A., Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. A prospective study. *Ophthalmology* 2001; 108: 2071–2075. DOI: 10.1016/j.jaapos.2008.03.007
6. Brewerton D.A., Caffrey M., Nicholls A., Walters D., James D.C. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; 2: 994–996.
7. Angeles-Han S.T., McCracken C., Yeh S., Jang S.R., Jenkins K., Cope S. et al. HLA Associations in a Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Uveitis. *Investigat Ophthalmol Visual Sci* 2015; 56(10): 6043–6048. DOI: 10.1186/s12969-015-0018-8
8. Murray K.J., Moroldo M.B., Donnelly P., Prahalad S., Passo M.H., Giannini E.H., Glass D.N. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis — associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1843–1853. DOI: 10.1167/iavs.15-17168.
9. Жолобова Е.С., Галстян Л.А., Николаева М.Н., Лоскутова О.Ю., Старикова А.В., Денисова Е.В. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; 3: 67–71. [Zholobova E.S., Galstyan L.A., Nicolaeva M.N., Loskutova O.Yu., Starikova A.V., Denisova E.V. Efficacy of adalimumab for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics* 2014; 3: 67–71. (in Russ)]. DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1475
10. Sen E.S., Dick A.D., Ramanan A.V. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nature Rev Rheumatol* 2015; 11(6): 338–348. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.20
11. Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В. Значение интерлейкина-17 в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). *Вестник Оренбургского государственного университета* 2015; 12(187): 64–70. [Drozhdova E.A., Yadykina E.V. Significance of interleukin-17 in the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Vestnik OGU* 2015; 12(187): 64–70. (in Russ)]

12. Walscheid K., Hennig M., Heinz C., Wasmuth, S., Busch M., Bauer D. et al. Correlation between disease severity and presence of ocular autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 3447–3453. DOI: 10.1167/iov.13-13444
13. Deschenes J., Murray P.I., Rao N.A., Nussenblatt R.B. International Uveitis Study Group International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008; 16(1): 1–2. DOI: 10.1080/09273940801899822
14. Clarke S.L., Sen E.S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatric Rheumatol Online J* 2016; 14(27). DOI: 10.1186/s12969-016-0088-2
15. Ядыкина Е.В., Дроздова Е.А., Ивановская Е.А. Предрасполагающие факторы риска развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите. *Медицинский вестник Башкортостана* 2014; 2: 190–193. [Yadykina E.V., Drozdova E.A., Ivanovskaya E.A. Predisposing risk factors for the development of uveitis related to juvenile idiopathic arthritis. *Meditinskii vestnik Bashkortostana* 2014; 2: 190–193. (in Russ)]
16. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Тверь: Триада, 2004; 100. [Katargina L.A., Arhipova L.T. Uveitis: pathogenetic immunosuppressive therapy. Tver': Triada, 2004; 100. (in Russ)]
17. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Royal College of Ophthalmology. Guidelines for screening for Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis. 2006; 55: 373–377. DOI: 10.118/s112969-017-0185-x
18. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(3): 509–516. DOI: 10.1056/NEJMc1603618
19. Tappeiner C., Heinz C., Roesel M., Heiligenhaus A. Elevated laser flare values correlate with complicated course of anterior uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(6): 521–527. DOI: 10.1111/j.1755-3768.
20. Holland G.N. A reconsideration of anterior chamber flare and its clinical relevance for children with chronic anterior uveitis (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 344–364.
21. Heinz C., Schumacher C., Roesel M., Heiligenhaus A. Elevated intraocular pressure in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, often detected after achieving inactivity. *Brit J Ophthalmol* 2012; 96: 140–141. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300731
22. Ducos de Lahitte G., Terrada C., Tran T., Cassoux N., Le Hoang P., Kodjikian L. et al. Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: coherence tomography study. *Brit J Ophthalmol* 2008; 92(8): 1159. DOI: 10.1136/bjo.2007.120675
23. Hawkins M.J., Dick A.D., Lee R.J., Ramanan A.V., Carreño E., Guly C.M. et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol* 2016; 61(2): 197–210. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.10.005
24. Ревматология. Национальное руководство. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 720. [Rheumatology. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 720. (in Russ)]
25. Hoeve M., Kalinina Ayuso V., Schalijs-Delfos N.E., Los L.I., Rothova A., de Boer J.H. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Brit J Ophthalmol* 2012; 96: 852–856. DOI: 10.1371/journal.pone.0164312
26. Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В. Клинические параллели течения увеита и артрита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Вестник СМУ* 2014; 1–2: 41–44. [Drozdova E.A., Yadykina E.V. Clinical parallels of uveitis and arthritis course in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Vestnik SMU* 2014; 1–2: 41–44. (in Russ)]
27. Davies K., Cleary G., Foster H., Hutchinson E., Baildam E. British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2010; 49(7): 1406–1408. DOI: 10.1186/s12969-017-0170-4
28. Merida S., Palacios E., Navea A. New Immunosuppressive Therapies in Uveitis Treatment. *Int J Mol Sci* 2015; 16(8): 18778–18795. DOI: 10.3390/ijms160818778
29. La Mattina K.C., Goldstein D.A. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(3): 181–188. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1288097
30. Vazquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006; 149(4): 572–575. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.04.058
31. Biester S., Deuter C., Michels H., Haefner R., Kuemmerle-Deschner J., Doycheva D. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Brit J Ophthalmol* 2007; 91: 319–324. DOI: 10.1136/bjo.2006.103721
32. Ramanan A.V., Dick A.D., McKay A., Jones A., Williamson P., Compeyrot-Lacassagne S. et al. A randomized controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Arthritis Rheum* 2015; 67(10). DOI: 10.1186/s12969-016-0088-2
33. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б. и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии* 2012; 1: 111–118. [Alekseeva E.I., Mitenko E.V., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Isaeva K.B. et al. Efficacy and safety of pediatric juvenile idiopathic arthritis and uveitis treatment with adalimumab. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2012; 1: 111–118. (in Russ)] DOI: 10.15690/vsp.v1i1.141
34. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И., Моисеева Е.Д. Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения адалимумабом в комбинации с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у детей с полиартрикулярным ювенильным идиопатическим артритом в сочетании с увеитом. *Вопросы современной педиатрии* 2014; 6: 60–66. [Kel'tsev V.A., Grebyonkina L.I., Moiseeva E.D. Comparative evaluation of the efficacy and safety of treatment using adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate monotherapy in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis in combination with uveitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2014; 6: 60–66. (in Russ)] DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1475
35. Гайдар Е.В., Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирева Л.С., Исупова Е.А. и др. Эффективность адалимумаба при хроническом переднем увеите, ассоциированном с ювенильным идиопатическим артритом и резистентным к терапии метотрексатом: ретроспективное исследование серии случаев. *Педиатрическая фармакология* 2016; 4: 340–344. [Gajdar E.V., Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., Snegireva L.S., Isupova E.A. et al. The Efficiency of Adalimumab in Cases of Chronic Methotrexate-Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Anterior Uveitis: Retrospective Case Series Study. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 4: 340–344. (in Russ)] DOI: 10.15690/pf.v13i4.1605
36. Павхун Т.В., Шишкина И.К., Пищулина И.В., Юсупова М.Х., Горшкова Л.В. Эффективность применения ингибитора TNF-α адалимумаба у пациентки с хроническим увеитом в дебюте ювенильного идиопатического артрита. *Педиатрическая фармакология* 2016; 1: 54–58. [Pavhun T.V., Shishkina I.K., Pishchulina I.V., Yusupova M.K., Gorshkova L.V. Efficacy of use TNF-α inhibitor adalimumab in a female patient with chronic uveitis in the onset of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 1: 54–58. (in Russ)] DOI: 10.15690/pf.v13i1.1516

37. Исаева К.Б., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Опыт применения адалимумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом. Вопросы современной педиатрии 2014; 4: 156–161. [Isaeva K.B., Alekseeva E.I., Denisova R.V., Sleptsova T.V., Bzarova T.M., Valieva S.I. et al. Experience of the adalimumab application for the patient with early debut of juvenile idiopathic arthritis and uveitis. Voprosy sovremennoi pediatrii 2014; 4: 156–161. (in Russ)]
38. Kahn P., Weiss M., Imundo L., Levy D.M. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. Ophthalmology 2006; 113: 860–864. DOI: 10.5402/2012/765380
39. Ayranci O., Tugal-Tutkun I., Kasapcopur O. Infliximab treatment for refractory childhood uveitis. 9th International Congress IOIS, 2007; OP10-05. DOI: 10.4274/tjo.09581
40. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Любимова Н.В. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей. Научно-практическая ревматология 2012; 4(53): 91–95. [Neroev V.V., Katargina L.A., Denisova E.V., Starikova A.V., Lyubimova N.V. Efficacy of genetically engineered biological agents in the treatment of uveitis associated with rheumatic diseases in children. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2012; 4(53): 91–95. (in Russ)]
41. Zannin M.E., Biolo C., Gerloni V., Miserocchi E., Pontikaki I., Paroli M.P. et al. Safety and Efficacy of Infliximab and Adalimumab for Refractory Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 1-year Followup Data from the Italian Registry. J Rheumatol 2013; 40(1): 74–79. DOI: 10.3899/jrheum.120583
42. Smith J.A., Thompson D.J., Whitcup S.M., Suhler E., Clarke G., Smith S. et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res 2005; 53: 18–23. DOI: 10.1002/art.20904
43. Kakkassery V., Mergler S., Pleyer U. Anti-TNF-alpha Treatment: A Possible Promoter in Endogenous Uveitis? Observational Report on Six Patients: Occurrence of Uveitis Following Etanercept Treatment. Curr Eye Res 2010; 35: 751–756. DOI: 10.3109/02713683.2010.486520
44. Schmeling H., Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005; 44: 1008–1011. DOI: 10.1093/rheumatology/keh658
45. Foeldvari I., Becker I., Horneff G. Uveitis events during adalimumab, etanercept, and methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis: data from the biologics in pediatric rheumatology registry. Arthritis Care Res 2015; 67(11): 1529–1535. DOI: 10.1002/acr.22613
46. Angeles-Han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. A case report. J Rheumatol 2008; 35(9): 1897–1898. DOI: 10.1007/s40674-017-0057-z
47. Elhai M., Deslandre C.J., Kahan A. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases. Comment on the article by Zulian et al. Arthritis Care Res 2011; 63: 307–308. DOI: 10.1002/acr.20359
48. Alpighiani M.G., Salvati P., Vannati M., Bagnis A., Papadia M., Traverso C.E. et al. Abatacept for severe anti TNF-alpha refractory JIA-associated uveitis: a case report. Clin Exp Rheumatol 2011; 29: 410. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.010
49. Zulian F., Balzarini M., Falcini F., Martini G., Alessio M., Cimaz R. et al. Abatacept for Severe Anti-Tumor Necrosis Factor alpha Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis. Arthritis Care Res 2010; 62: 821–825. DOI: 10.1002/acr.20115
50. Tappeiner C., Miserocchi E., Bodaghi B., Kotaniemi K., Mackensen F., Gerloni V. et al. Abatacept in the Treatment of Severe, Longstanding, and Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2015; 42(4): 706–711. DOI: 10.3899/jrheum.140410
51. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Старикова А.В., Денисова Е.В. Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом. Вопросы современной педиатрии 2016; 3: 307–310. [Galstyan L.A., Zholobova E.S., Starikova A.V., Denisova E.V. Efficacy of abatacept therapy in a patient with juvenile idiopathic arthritis and bilateral uveitis. Voprosy sovremennoi pediatrii 2016; 3: 307–310. (in Russ)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1569
52. Tappeiner C., Mesquida M., Adan A., Anton J., Ramanan A.V., Carreno E. et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2016; 43(12): 2183–2188. DOI: 10.3899/jrheum.160231
53. Bou R., Adan A., Borrás F., Bravo B., Calvo I., De Inocencioet J. et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. Rheumatol Int 2015; 35(5): 777–785. DOI: 10.1007/s00296-015-3231-3
54. Lerman M.A., Lewen M.D., Kempen J.H., Monte D.M. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. Am J Ophthalmol 2015; 160(1): 193–200. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.04.016
55. Heiligenhaus A., Miserocchi E., Heinz C., Gerloni V., Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 1390–1394. DOI: 10.4274/tjo.09581
56. Sen H.N., Levy-Clarke G., Faia L.J., Li Z., Yeh S., Barron K.S. et al. High-dose daclizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated active anterior uveitis. Am J Ophthalmol 2009; 148: 696–703. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.06.003
57. Hayward K., Wallace C.A. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res & Therapy 2009; 11: 216. DOI: 10.1186/ar2619
58. Салугина С.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В. Ревматические заболевания и поражение глаз у детей. Научно-практическая ревматология 2004; 42(1): 78–81. [Salugina S.O., Katargina L.A., Starikova A.V. Rheumatological diseases and eyes lesions in children. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2004; 42(1): 78–81. (in Russ)] DOI: 10.14412/1995-4484-2004-1389

Поступила: 21.01.19

Received on: 2019.01.21

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.

Жолобова Е.С. сотрудничает с Abbvie, Pfizer, Rosh, Novartis, BMC, MSD.

Мелешкина А.В., Чебышева С.Н. сотрудничают с Novartis.

Zholobova E.S. cooperates with Abbvie, Pfizer, Roche, Novartis, MMC, MSD.

Meleshkina A.V., Chebyshev, S.N. cooperate with Novartis.

Принципы терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний

С.А. Якушина, Л.Б. Кистенева, С.Г. Чешик

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи», Москва, Россия

Principles of the treatment of chronic Epstein–Barr virus infection and associated diseases

S.A. Yakushyna, L.B. Kisteneva, S.G. Cheshyk

Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Вирус Эпштейна–Барр, относящийся к герпесвирусам, в ряде случаев при первичном инфицировании вызывает инфекционный мононуклеоз; после выздоровления вирус пожизненно персистирует в организме. Сохранение клинической симптоматики и вирусной нагрузки у пациента спустя 6 мес после перенесенного инфекционного мононуклеоза свидетельствуют о формировании хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции. С активацией персистирующего вируса Эпштейна–Барр также ассоциированы гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание и синдром хронической усталости, который имеет полиэтиологическую природу. Большинство из этих заболеваний развиваются чаще у детей в связи с их физиологическим иммунодефицитом и сопровождаются высокой летальностью — до 50%. В патогенезе заболеваний помимо самого вируса играют большую, а иногда ведущую роль иммунные механизмы. В представленной работе мы резюмировали все существующие в настоящее время подходы к терапии хронических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, и на примере множества опубликованных исследований проанализировали эффективность этих подходов. Для лечения таких заболеваний используются этиотропные противовирусные препараты — аналоги нуклеозидов, неспецифическая иммунотерапия, таргетная терапия препаратами моноклональных антител, иммунная клеточная CD8⁺-терапия. При неэффективности перечисленных методов альтернативой остается трансплантация костного мозга. В работе отмечены перспективные направления для разработки новых подходов к лечению заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр.

Ключевые слова: дети, вирус Эпштейна–Барр, хроническая активная Эпштейна–Барр вирусная инфекция, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, лечение, таргетная терапия.

Для цитирования: Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 38–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>

Epstein – Barr virus, related to herpes viruses, causes infectious mononucleosis during the initial infection; after recovery, the virus persists in the body throughout lifetime. The presence of clinical symptoms and viral load in a patient in 6 months after the infectious mononucleosis disease indicates the formation of chronic active Epstein – Barr viral infection. Hemophagocytic lymphohistiocytosis, posttransplantation lymphoproliferative disease and chronic fatigue syndrome, which has a polyetiological nature, are also associated with the activation of the persistent Epstein – Barr virus. Most of these diseases develop in children due to their physiological immunodeficiency and are accompanied by high mortality — up to 50%. Immune mechanisms, in addition to the virus itself, play a leading role in the pathogenesis of the diseases. The article summarizes all existing approaches to the treatment of chronic Epstein – Barr virus-associated diseases. The authors have analyzed the effectiveness of these approaches on the basis of various published studies. These diseases are treated with etiotropic antiviral drugs — nucleoside analogs, nonspecific immunotherapy, targeted therapy with monoclonal antibody preparations, immune cellular CD8⁺ therapy. In case of ineffectiveness of these methods, the alternative bone marrow transplantation is used. The article highlights promising areas for the development of new approaches to the treatment of Epstein – Barr virus-associated diseases.

Key words: children, Epstein–Barr virus, chronic active Epstein–Barr viral infection, hemophagocytic lymphohistiocytosis, posttransplantation lymphoproliferative disease, treatment, target therapy.

For citation: Yakushyna S.A., Kisteneva L.B., Cheshyk S.G. Principles of the treatment of chronic Epstein–Barr virus infection and associated diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 38–46 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>

Вирус Эпштейна–Барр — герпесвирус 4-го типа, представитель семейства *Herpesviridae* подсемейства *Gammaherpesvirinae*. Частота инфицирования этим вирусом населения старше 30–40 лет

по всему миру превышает 90% [1]. Пик первичного инфицирования приходится на детский возраст, распространенность естественным образом увеличивается по возрастным группам [2, 3]. Источниками

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Якушина Софья Александровна — аспирант Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0003-0507-0174

Кистенева Лидия Борисовна — д.м.н., зав. лабораторией хронических вирусных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0001-7336-409X

Чешик Святослав Георгиевич — проф. д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории хронических вирусных инфекций Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0001-7639-7268

123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18.

инфекции могут быть пациенты с клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза, а также с активной (сопровождающейся определенной симптоматикой) или латентной (бессимптомной) персистенцией вируса. Инфицирование в большинстве случаев происходит контактно через слюну, но ДНК вируса может содержаться и в крови, вагинальном и предстательном секрете, семенной жидкости, внутренних органах, особенно богатых иммунными клетками. В последние десятилетия искусственный путь заражения при трансплантации печени и костного мозга, переливании крови стал особенно актуальным. Выделена отдельная группа посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся в результате инфицирования вирусом Эпштейна–Барр ослабленного иммунодепрессантами организма [4].

Попав в организм, вирус Эпштейна–Барр, как и прочие герпесвирусы, пожизненно персистирует в нем, становясь частью индивидуального микробиома. Результат инфицирования для отдельной клетки зависит от стратегии репродукции и выживания вируса, которая бывает двух типов: активное размножение (продуктивный, или литический цикл) и пассивное пожизненное пребывание в клетке (латентный цикл). Для семейства герпесвирусов характерно, что при продуктивном вирусном цикле, т.е. активном образовании вирионов, клетка гибнет, и поэтому он носит название литического. В случае реализации латентного цикла клетка выживает и immortalizруется, т.е. игнорирует и даже модулирует сигналы апоптоза [5]. Вирус способен успешно латентно «закрепляться» в В-клетках памяти, а также Т-лимфоцитах (только штамм 2-го типа), не разрушая их [6]. При этом не исключена возможность литической активации вируса и гибели клетки-хозяина. Вирус Эпштейна–Барр, помимо Т- и В-лимфоцитов, также способен инфицировать НК-клетки, моноциты, макрофаги (в том числе астроциты нервной системы), фолликулярные дендритные клетки (включая клетки селезенки), клетки гладкой мускулатуры, эпителий половых органов и ротовой полости [7, 8]. Все эти клетки в результате инфицирования сразу гибнут с высвобождением множества синтезированных вирионов, что способствует распространению инфекции как внутри одного организма, так и между индивидуумами.

Острая и хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция

Типичным проявлением Эпштейна–Барр вирусной инфекции считается *инфекционный мононуклеоз*, который возникает примерно в 1/3 всех случаев первичного инфицирования вирусом тем чаще, чем старше ребенок на момент встречи с инфекционным агентом. Клиническая симптоматика (включая увеличение лимфатических узлов и селезенки) и выде-

ление ДНК вируса в слюне окончательно регрессируют после 6 мес от начала заболевания [9].

Наличие клинической симптоматики и выделение ДНК вируса в течение более 6 мес свидетельствуют о развитии хронического мононуклеоза, или *хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции*, которая возникает в случае, если иммунная система организма-хозяина не способна сдерживать вирус [10]. О повышенном риске перехода в хроническую форму вирусной инфекции свидетельствуют высокие титры антител к вирусу Эпштейна–Барр, а также большое количество (более 300) копий ДНК вируса в крови во время острой инфекции [11]. Эпштейна–Барр вирусная инфекция чаще переходит в хроническую форму в детском возрасте в связи с возрастным физиологическим иммунодефицитом. Типичные проявления хронической инфекции напоминают по течению инфекционный мононуклеоз: лихорадка, лимфаденопатия, спленомегалия, к которым со временем присоединяются гепатит и панцитопения. В 20–40% случаев у пациентов выявляются гиперчувствительность к укусам комаров, сыпь, аневризмы коронарной артерии, гемофагоцитоз, а также заболевания центральной и периферической нервной системы [11]. В результате течения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции возникают иммунные нарушения, приводящие к бурному развитию оппортунистических инфекций (атипичное течение хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции), ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр онкологическим заболеваниям, аутоиммунным заболеваниям [12]. Летальность при тяжелых формах хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции может достигать, по некоторым данным, 50–60%. Смерть чаще наступает в результате печеночной недостаточности, образования злокачественных лимфом, тяжелого течения оппортунистических инфекций.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром не считается самостоятельным заболеванием, а скорее представляет собой клинический синдром, развивающийся в том числе при хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Этот синдром включает лихорадку выше 38,6°C, спленомегалию, двухфазную (и более) цитопению, гипертриглицеридемию и гипофибриногеномию в отсутствие злокачественных клеток в пунктате красного костного мозга, лимфатических узлов и селезенки [13]. В основе патогенеза данного синдрома лежит тяжелая гипервоспалительная реакция иммунных клеток, в первую очередь тканевых макрофагов, моноцитов и лимфоцитов. Заболевание развивается у детей чаще, чем у взрослых, вероятность летального исхода составляет 40–50% даже при своевременном лечении.

С хроническим течением Эпштейна–Барр вирусной инфекции связывают *синдром хронической*

усталости, в патогенезе которого большую роль также играют герпесвирусы человека 6-го и 7-го типов [14]. Клинические проявления включают физическую усталость и когнитивную дисфункцию, значительно снижающие работоспособность и регистрирующиеся в течение 6 мес в отсутствие других причин.

Упомянутое *посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание* также относится к заболеваниям, ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр, чаще развивается в случае инфицирования вирусом организма с изначально ослабленным иммунитетом в результате иммуносупрессивной терапии [4]. У пациентов, до трансплантации латентно инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, риск возникновения патологии намного ниже. Кроме того, имеет значение возраст: чем старше пациент, тем вероятнее появление клинической симптоматики инфекционного мононуклеоза и благоприятнее исход. Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание потенциально летально для пациентов детского возраста и характеризуется пролиферацией В-лимфоцитов, которая варьирует от доброкачественной поликлональной пролиферации В-клеток до злокачественной лимфомы. Ранними клиническими симптомами могут быть лимфаденопатия, спленомегалия, лихорадка, ночная потливость, частые инфекционные заболевания. У таких пациентов регулярно выявляется высокая нагрузка вирусом Эпштейна–Барр.

Основные направления терапии через призму патогенеза

Самые тяжелые симптомы заболеваний, ассоциированных с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, обусловлены попытками иммунной системы контролировать вирус. Его непосредственное размножение чаще играет роль пускового фактора. Вирус персистирует в организме всех пациентов пожизненно, и в настоящее время не существует способов окончательно устранить этот триггерный фактор. Однако тяжесть клинической симптоматики коррелирует с уровнем вирусной нагрузки. Например, при бессимптомной Эпштейна–Барр вирусной инфекции все инфицированные клетки содержат по 1–2 копии вируса, в то время как при тяжелых состояниях, таких как посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, 1/3 клеток в образце содержит от 20 до 30 геномов на клетку [15]. В связи с этим этиотропная терапия должна занимать ведущее место.

Большое внимание при лечении пациентов с Эпштейна–Барр вирусной инфекцией уделяется иммунокоррекции. Известно, что персистирующий вирус Эпштейна–Барр вызывает одновременно как системное подавление, так и стимуляцию иммунитета [12]. Вирусные продукты (прежде всего белки и некодирующие РНК) влияют на функцию и количество Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, активность

toll-подобных рецепторов, секрецию интерлейкинов, интерферонов и других цитокинов. Помимо этого, вирус использует большое число механизмов иммунного уклонения для собственной защиты от активированных иммунных клеток: имитацию антигенами вируса на поверхности инфицированной клетки нормального В-клеточного рецептора [16], выработку гомолога интерлейкина-10, белка, кодируемого геном *EBI3*, и многие другие [12]. В целом большее распространение в клинической практике для лечения активации вируса при хронической инфекции получили препараты, стимулирующие иммунитет. Они могут оказаться эффективными во всех случаях, кроме тяжелой хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в основе патогенеза которых лежит иммуноактивация.

Этиотропные лекарственные препараты

Поскольку вирус Эпштейна–Барр относится к герпесвирусам, наиболее логичным будет применить в лечении препараты, эффективные против других герпетических инфекций. Эти препараты успешно ингибируют репликацию вируса в культуре клеток [17]. Однако их применение в клинической практике зачастую дает неудовлетворительный результат.

Самый известный противогерпетический препарат — *ацикловир* и его аналог в виде пролекарства *валацикловир*. Они являются искусственными аналогами пуринового нуклеозида, который при фосфорилировании в ядре занимает место естественного нуклеотида дезоксигуанозинтрифосфата, при этом ацикловир и валацикловир проявляют большее сродство с ДНК-полимеразой герпесвирусов (в том числе вируса Эпштейна–Барр), чем с клеточной альфа-полимеразой. В результате «ложный» нуклеотид встраивается в растущую цепочку вирусной ДНК, надежно блокируя ее дальнейший синтез. *Ганцикловир* имеет аналогичный механизм действия при большей эффективности и токсичности. Вместе с тем ацикловир и ганцикловир не являются препаратами, рекомендованными для лечения Эпштейна–Барр вирусной инфекции [17].

Большинство исследований демонстрируют исключительно лабораторную эффективность этиотропных препаратов. Проведенные исследования преимущественно касаются случаев активной инфекции, т.е. литической репликации ДНК с появлением вирионов. На примере инфекционного мононуклеоза показано, что ацикловир уменьшает выделение ДНК вируса в слюне, но не дает при этом клинически значимого эффекта [18]. Существуют противоречивые сведения о результатах терапии ацикловиром и ганцикловиром гепатита, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр. Согласно некоторым данным антивирусная терапия облегчает клинические симптомы этого заболевания [18],

в то же время имеются сведения о минимальном клиническом эффекте такого лечения [19] в отсутствие симптоматики мононуклеоза. Анализ публикаций с 1982 по 2009 г., посвященных противовирусной терапии (преимущественно ацикловиром, а также фамцикловиром, ганцикловиром, фоскарнетом, видарабином) тяжелой острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов, показывает противоречивые данные об эффективности этого метода лечения, однако авторы осторожно рекомендуют его в качестве дополнительных мер к кортикостероидной терапии [20]. Во всех источниках подчеркивается лабораторное снижение активности вируса, выявляемое методом полимеразной цепной реакции.

Вместе с тем ганцикловир и *валганцикловир* (пролекарство ганцикловира) на 45% снижают частоту первичного инфицирования вирусом Эпштейна–Барр у серонегативных детей, прошедших трансплантацию почки от серопозитивного реципиента, и, следовательно, могут быть использованы для профилактики [21]. Другие аналоги гуанина, *омацикловир* и *валомацикловир* (пролекарство омацикловира), клинически более эффективны в лечении острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции и одновременно снижают вирусную нагрузку [18]. Недавно возникшая группа экспериментальных препаратов — аналогов нуклеозидов на основе производных тимидина — демонстрирует хороший результат в ингибировании репликации вируса Эпштейна–Барр на мышинных моделях [22].

Противовирусный препарат *маривавир*, получивший распространение в последнее десятилетие, более эффективно тормозит репликацию вируса за счет множественного воздействия: он ингибирует протеинкиназу вируса Эпштейна–Барр BGLF-4 и вирусную транскрипцию (создание РНК), а также предотвращает фосфорилирование одного из двух сверхбелков, инициирующих литический цикл — BMRF-1 [18, 23]. Маривавир не относится к аналогам нуклеозидов и дает меньше побочных эффектов, при этом уменьшая количество копий вируса в инфицированных клетках на 74%, что способствует улучшению клинической картины острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции [23]. К аналогам нуклеозидов также не относятся β -L-5-иоддиоксолан *урацил* и *индолакарбазол NIGC-I*. Сообщается, что данные препараты эффективнее аналогов нуклеозидов подавляют литическую репликацию вируса, однако они высокотоксичны и не рекомендованы к применению у детей и подростков [17].

По последним данным, перспективными представляются схемы комбинированной противовирусной терапии, при которой одновременно используются аналоги нуклеозидов на основе пиримидина (например, *бривудин*) и пурина (ацикловир, ганцикловир, омацикловир) [24]. У всех герпесвирусов

производные пиримидинового нуклеозида фосфорилируются вирусной тимидинкиназой, а пуриновые нуклеозиды активируются протеинкиназой, что приводит к возникновению синергетического эффекта *in vitro*. Подобная комбинация снижает вероятность возникновения резистентности вируса к этиотропной терапии, единичные случаи которой регистрируются в настоящее время [24, 25].

Одна из причин низкой эффективности этиотропной терапии при хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции заключается в стратегии выживания вируса, поскольку противовирусные лекарственные препараты не оказывают влияние на «молчащий» вирус внутри клетки, а ингибируют исключительно репликацию. Это связано с тем, что ДНК вируса Эпштейна–Барр в латентном состоянии не производит свои копии обычным путем, а делится одновременно с клеткой, используя для этого клеточную, а не свою ДНК-полимеразу и прочие необходимые факторы. Большую часть времени в большинстве клеток инфицированного организма вирус находится именно в латентной форме. Таким образом, противовирусные этиотропные препараты все же могут быть использованы в лечении хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции, но только на этапе ее активации для снижения количества копий вируса и улучшения общего прогноза.

Неспецифическая иммунотерапия

Литическая репликация вируса Эпштейна–Барр у иммунокомпетентных пациентов преимущественно происходит в В-лимфоцитах, эпителии ротоглотки и половых органов (чаще шейки матки). При острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции (инфекционном мононуклеозе) многие ведущие проявления, такие как полилимфаденопатия, гепатоспленомегалия, увеличение миндалин рото- и носоглотки, обусловлены массивным клеточным иммунным ответом в виде цитотоксических Т-лимфоцитов. При хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции большая часть клинических симптомов также имеет иммуногенное происхождение. В случае же синдрома хронической усталости, хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции и тем более гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза патология иммунного ответа однозначно служит ведущим звеном патогенеза. Не исключены и генетические факторы риска перехода в хроническую форму острой Эпштейна–Барр вирусной инфекции, обусловленной дефектами иммунитета. Так, единичные случаи ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза были связаны с мутациями в гене перфорины, в результате которых нарушается нормальная цитотоксическая активность Т-клеток [26]. В группе пациентов с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией выявлено увеличение экспрессии генов, кодирующих гуанилатсв-

зывающие (guanylate binding) белки 1-го и 5-го типов, а также белок 6-го типа, индуцируемый фактором некроза опухоли (tumor necrosis factor-induced protein 6, TNFIP-6) [27].

С иммуностимулирующей целью предпринимаются попытки использования препаратов интерферона, в том числе в сочетании с индукторами интерферона. Несмотря на ранние сообщения о краткосрочном положительном результате терапии интерфероном- α , интерфероном- γ [11, 28], применение которых индуцировало ремиссию хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, в настоящее время в международном сообществе такая терапия признана неэффективной [29]. В отечественных источниках, напротив, рассматривается положительный опыт терапии интерфероном- α . И.К. Малашенкова и соавт. [30] рекомендуют применять при тяжелой хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции препараты интерферона (реаферон) в комплексной схеме с иммуноглобулинами для уменьшения количества внеклеточных свободно циркулирующих вирионов, а также аналогами гормонов тимуса для стимуляции клеточного иммунитета и этиотропными препаратами. Некоторыми авторами рекомендуется монотерапия интерфероном- α (например, вифероном) для профилактики активации вируса Эпштейна–Барр в случае наступления ремиссии. Интересным кажется случай с однозначно положительным клиническим эффектом ингаляционной терапии интерфероном- α у пациентки с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией с проявлениями интерстициального пневмонита [31]. Помимо препаратов интерферона для лечения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции использовались противовоспалительные интерлейкины, такие как ИЛ-2 [11], с незначительным положительным эффектом. Однако интерфероны являются более универсальными биологически активными молекулами за счет большего количества мишеней, в числе которых и клетки, продуцирующие противовоспалительные цитокины.

В случаях тяжелого течения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза актуальна иммуносупрессивная терапия. С этой целью используют как кортикостероиды, так и цитостатики, включая циклофосфамид, циклоспорин, антрациклины, винкристин, этопозид [11, 32]. В то же время отмечается, что лекарственная иммуносупрессия не приводит к долговременной ремиссии у пациентов с хронической активной инфекцией и не влияет на долгосрочный прогноз [11, 33]. При снижении иммунного надзора вирус реплицируется активнее, и большее количество клеток оказывается инфицированными. В условиях длительной иммуносупрессии чаще развиваются лимфомы, которые могут стать причиной летального исхода.

Таргетная терапия моноклональными антителами

С развитием медицины стали появляться препараты более точного, адресного действия, получившие название таргетных. К таковым относятся препараты моноклональных антител, продуцируемых потомками гибридных клеток, полученных путем слияния индивидуальных В-лимфоцитов из селезенки иммунизированной мыши и опухолевых миеломных клеток. При лечении Эпштейна–Барр вирусной инфекции и ассоциированных патологий, включая онкологические и аутоиммунные заболевания, применяются моноклональные антитела к В-лимфоцитам с маркером CD20. Первым таким препаратом стал *ритуксимаб* (*-mab* — от *monoclonal antibody*). Ко второму поколению относят химерные гуманизированные антитела (с частичной заменой мышинового белка на белок человека) — *окрелизумаб*, *велтузумаб* и *обинутузумаб*, имеющие повышенное сродство к FC-фрагменту CD20 и, соответственно, эффективность. Препарат третьего поколения — полностью человеческий *офатумумаб*, применение которого вызывает значительно меньшее количество побочных эффектов в связи с минимальной иммуногенностью [34].

Изначально эти лекарственные средства были разработаны для лечения В-клеточных лимфом, в том числе ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, и показали высокую эффективность. Со временем спектр показаний к их применению был расширен. В 2005 г. доказано, что моноклональные антитела к клеткам CD20+ достоверно уменьшают количество копий вируса Эпштейна–Барр в крови за счет гибели содержащих вирус В-лимфоцитов [35]. Так, ритуксимаб в настоящее время применяется для лечения ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции.

Ретроспективный анализ клинических случаев у 26 пациентов с ослабленным после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток иммунным ответом (11 — с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием, 15 — с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией), получивших ритуксимаб, демонстрирует хороший лечебный результат и неплохой долгосрочный прогноз. Особенно это касается больных с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, двухлетняя выживаемость которых составила 11/15 (73%) против 2/11 (18%) у пациентов с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием [36]. В исследовании, проведенном у 186 пациентов и посвященном риску развития посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, выяснено, что ритуксимаб, вводимый в период

пересадки костного мозга, является хорошим средством профилактики этого осложнения, в отличие от алемтузумаба (моноклональное антитело к антигену CD52 лимфоцитов) [37]. Применение ритуксимаба у больных гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом приводит к уменьшению вирусной нагрузки и уровня ферритина, а также снижает смертность у таких пациентов [13].

Однако согласно обзору [33], посвященному 28-летнему опыту лечения хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, положительный эффект от лечения ритуксимабом носит временный характер. Аналогичного мнения придерживаются Н. Kimura и J.I. Cohen [29], отмечая, что подобное лечение приводит к временному улучшению клинической картины и лабораторных показателей.

Недостаточная долгосрочная эффективность имеет несколько причин. Поверхностный антиген CD20, на который «нацелен» препарат, содержится только на зрелых В-лимфоцитах, исключая пре-В клетки и плазматические клетки памяти, в которых преимущественно персистирует вирус. Таким образом, большое количество инфицированных В-клеток сохранится и может служить резервуаром инфекции в организме, что приводит к повторной активации хронической инфекции. Другой существенный недостаток состоит в их главном свойстве — избирательности. Атакую В-клетки, препарат «игнорирует» инфицированные вирусом Т-клетки, которые играют существенную роль в патогенезе гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, особенно в странах Азии [12, 33].

Таргетная клеточная иммунотерапия

Этот новый метод лишен недостатков перечисленных методов лечения хронических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. В его основе лежит реакция цитотоксических клеток, преимущественно CD8+, в норме атакующих инфицированные чужеродным инфекционным агентом клетки, на поверхности которых появляется чужеродный антиген. Именно клеточный, а не гуморальный иммунитет имеет наибольшее значение для борьбы с пролиферирующими активными инфицированными вирусом Эпштейна–Барр лимфоцитами при хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваниях, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и других ассоциированных патологиях [33]. Из крови пациента выделяют клетки CD8+, специфичность которых к вирусу Эпштейна–Барр усиливают с помощью антиген-презентирующих клеток. Помимо этого, можно искусственно ввести измененный ген Т-клеточного рецептора и получить на поверхности клетки одноце-

почечный химерный антигенный рецептор CAR (*chimeric antigen receptor*) [38]. В дальнейшем эти клетки культивируют *in vitro*, размножают, подвергают дифференцировке и активируют с помощью цитокинов, после чего вводят обратно пациенту [39]. В организме они атакуют исключительно инфицированные вирусом клетки.

Патофизиологический механизм такой терапии обладает множеством преимуществ [11]. Многие авторы в последнее десятилетие отмечают необходимость появления более безопасной и специфичной методики лечения хронических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. Во-первых, в отличие от традиционных противовирусных препаратов, воздействующих на вирус Эпштейна–Барр только во время репликации, иммунные клетки можно с помощью рецептора CAR-Т обратить против латентно инфицированных клеток, что с успехом применяется в настоящее время при лечении лимфом, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр [40]. Это позволяет также решить проблему рецидивов активации хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции при иммуносупрессивной терапии. Т-клетки, остающиеся интактными при терапии моноклональными анти-CD20-антителами, будут наравне со всеми остальными инфицированными клетками атакованы специфическими лимфоцитами CD8+. Большинство научных источников подчеркивает незначительное количество побочных эффектов от клеточной иммунотерапии Т-лимфоцитами, что обусловлено исключительной специфичностью метода.

При лечении хронических неонкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, клеточная иммунотерапия пока не применяется широко, находясь преимущественно на стадии изучения. Имеются сообщения о применении этого метода у пациентов с гемофагоцитозом, хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями. В ранних сообщениях от 2002 г. у всех 8 пациентов со среднетяжелой формой хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции получен однозначный регресс клинической симптоматики [41]. В дальнейшем метод получил более широкое распространение. Так, при лечении 49 больных с лимфопролиферативным заболеванием после трансплантации костного мозга 19 из них вводились Эпштейна–Барр вирус-специфичные Т-киллеры, в итоге удалось добиться полной или частичной ремиссии у 13 из 19 пациентов [42]. Положительный опыт использования этого метода при посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваниях отмечают и другие авторы [43].

В исследовании, проведенном у пациентов с иммуносупрессией после трансплантации, лечение осуществлялось с помощью Т-клеточных линий,

специфичных к 5 вирусам (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го типа, аденовирус, ВК-вирус). Размножение вводимых клеток происходило *in vivo*. Только у 14 из 48 пациентов клетки сохранили ответ на все 5 антигенов. Несмотря на это, в результате удалось добиться значительного клинического эффекта и снижения вирусной нагрузки у большинства пациентов, побочных эффектов не отмечалось [44]. Подобный подход с разнонаправленным действием специфических Т-лимфоцитов может быть успешно применен и в случае синдрома хронической усталости, ассоциированном одновременно с Эпштейна–Барр вирусом и вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов.

Противовирусная Т-клеточная терапия (в том числе Эпштейна–Барр вирус-специфическая) проводилась 26 пациентам с первичными иммунодефицитами разных этиологий, частичный или полный ответ на лечение наблюдался у 81% [45]. В большом исследовании (114 пациентов) продемонстрирован однозначно положительный эффект с минимальными побочными явлениями от введения Эпштейна–Барр вирус-специфических Т-лимфоцитов [46]. L.P. McLaughlin и соавт. [47] в обзоре, посвященном клеточной иммунотерапии при Эпштейна–Барр вирусной инфекции, отметили ряд проблем, связанных с практической реализацией метода, техническую сложность его применения, отсутствие стандартизированной методики, низкую доступность для населения.

Трансплантация костного мозга

Наиболее радикальным и эффективным методом терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга [29]. В большом проценте случаев после трансплантации происходит окончательное выздоровление [11, 29, 33]. Метод используется при лечении хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекции, в том числе с проявлениями гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [13]. В то же время внушительное количество побочных эффектов, среди которых оппортунистические инфекции (кандидоз, аспергиллез, цитомегаловирусная инфекция, разнообразные бактериальные инфекции), диффузное альвеолярное кровоизлияние, респираторный дистресс-синдром, а также посттрансплантационное лимфопролифе-

ративное заболевание, ассоциированное с вирусом Эпштейна–Барр, способно привести к летальным исходам [48, 49]. В связи с этим необходимо разрабатывать и внедрять более безопасные альтернативы трансплантации, не уступающие по клиническому и лабораторному эффекту, а также длительности наступающей ремиссии.

Заключение

Без лечения у пациентов с хронической активной Эпштейна–Барр вирусной инфекцией, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями прогрессирует иммунодефицит клеточной и гуморальной этиологии, развиваются оппортунистические инфекции, явления гемофагоцитоза, полиорганная недостаточность [10]. Противовирусная этиотропная терапия, применение иммуномодуляторов, препаратов моноклональных антител остаются несовершенными методами лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. Активно развивается таргетная клеточная иммунотерапия, практически не дающая осложнений и показывающая высокую, хотя и не 100%-ю эффективность. Однако стандартные протоколы применения метода до сих пор не разработаны. За неимением действенных альтернатив трансплантация гемопоэтических клеток обусловлена жизненной необходимостью.

Большие надежды возлагаются на новые препараты, предположительный механизм действия которых пока изучается лабораторно и связан с разнообразными попытками окончательно уничтожить вирусную инфекцию в пределах отдельного организма. Это означает либо удаление ее из гено типа инфицированных клеток путем разрезания ДНК интегрированного или эписомально расположенного вируса Эпштейна–Барр с помощью технологии CRISPR/Cas9, либо уничтожение всех инфицированных клеток с помощью искусственного «запуска» литического цикла вируса и последующим применением этиотропных лекарственных средств [17]. Ведутся споры о целесообразности такого категоричного подхода. Так или иначе, активная персистенция вируса Эпштейна–Барр сопряжена с большим риском летального исхода для пациента [29] и требует дальнейшего изучения и разработки стандартизированных методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481–492. DOI: 10.1056/NEJM200008173430707.
2. Феклисова Л.В., Савицкая Н.А., Каражас Н.В., Бошняк Р.Е. Клинико-лабораторная оценка обнаружения маркеров оппортунистических инфекций у детей, больных ОРЗ с обструкцией дыхательных путей.

Детские инфекции 2008; 7(4): 13–17. [Feklisova L.V., Savitskaya N.A., Karadzac N.V., Boshian R.E. Clinic-laboratory Assessment of Finding Opportunistic Infections Markers in Children Suffering from Acute Respiratory Disease (ARD) with Respiratory Obstruction. *Detskie infektsii* 2008; 7(4): 13–17. (in Russ)]

3. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Шербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц. Вопросы вирусологии 2015; 60(2): 11–17. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich V.E. Epstein-Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of the LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. Voprosy virusologii 2015; 60(2): 11–17. (in Russ)]
4. Holmes R.D., Sokol R.J. Epstein–Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 456–464. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2002.02043.x
5. Price A.M., Dai J., Bazot Q., Patel L., Nikitin P.A., Djavadian R. et al. Epstein–Barr virus ensures B cell survival by uniquely modulating apoptosis at early and late times after infection. *Elife* 2017; 6: e22509. DOI: 10.7554/eLife.22509
6. Coleman C.B., Wohlford E.M., Smith N.A., King C.A., Ritchie J.A., Baresel P.C. et al. Epstein–Barr virus type 2 latently infects T cells, inducing an atypical activation characterized by expression of lymphocytic cytokines. *J Virol* 2015 89(4): 2301–2312. DOI: 10.1128/JVI.03001-14
7. Rickinson A. B., Kieff E. Epstein–Barr virus. In: D.M. Knipe, P.M. Howley (eds). *Fields virology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2007; 2655–2700.
8. Maruo S., Yang L., Takada K. Roles of Epstein–Barr virus glycoproteins gp350 and gp25 in the infection of human epithelial cells. *J Gen Virol* 2001; 82(Pt 10): 2373–2383. DOI: 10.1099/0022-1317-82-10-2373.
9. Odumade O.A., Hogquist K.A., Balfour H.H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein–Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(1): 193–209. DOI: 10.1128/CMR.00044-10.
10. Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 1867. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
11. Cohen J.I. Optimal treatment for chronic active Epstein–Barr virus disease. *Pediatr Transplant* 2009; 13(4): 393–396. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01095.x
12. Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна–Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(1): 22–27. [Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein–Barr Virus Persistence upon the Development of the Immune-Mediated Somatic Diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(1): 22–27. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27.
13. Goudarzipour K., Kajiyaazdi M., Mahdaviyani A. Epstein–Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013; 7(1): 42–45.
14. Loebel M., Eckey M., Sotzny F., Hahn E., Bauer S., Grabowski P. et al. Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179124. DOI: 10.1371/journal.pone.0179124
15. Rose C., Green M., Webber S., Kingsley L., Day R., Watkins S. et al. Detection of Epstein–Barr Virus Genomes in Peripheral Blood B Cells from Solid-Organ Transplant Recipients by Fluorescence In Situ Hybridization. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7): 2533–2544. DOI: 10.1128/JCM.40.7.2533-2544.2002
16. Mancao C., Hammerschmidt W. Epstein–Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival. *Blood* 2007; 110(10): 3715–3721. DOI: 10.1182/blood-2007-05-090142
17. Gershburg E., Pagano J.S. Epstein–Barr virus infections: prospects for treatment. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(2): 277–281. DOI: 10.1093/jac/dki240
18. Pagano J.S., Whitehurst C.B., Andrei G. Antiviral Drugs for EBV. *Cancers* 2018; 10(6): 197. DOI: 10.3390/cancers10060197
19. Moniri A., Tabarsi P., Marjani M., Doosti Z. Acute Epstein–Barr virus hepatitis without mononucleosis syndrome: a case report. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10(2): 147–149. DOI: 10.22037/ghfb.v0i0.930
20. Rafailidis P.I., Mavros M.N., Kapaskelis A., Falagas M.E. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2010; 49(3): 151–157. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.07.008
21. Hocker B., Bohm S., Fickenscher H., Kusters U., Schnitzler P., Pohl M. et al. (Val-) Ganciclovir prophylaxis reduces Epstein–Barr virus primary infection in pediatric renal transplantation. *Transplant International* 2012; 25: 723–731. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01485.x
22. Coen N., Singh U., Vuyyuru V., Van den Oord J.J., Balzarini J., Duraffour S. et al. Activity and mechanism of action of HDVD, a novel pyrimidine nucleoside derivative with high levels of selectivity and potency against gammaherpesviruses. *J Virol* 2013; 87(7): 3839–3851. DOI: 10.1128/JVI.03338-12
23. Whitehurst C.B., Sanders M.K., Law M., Wang F.-Z., Xiong J., Dittmer D.P. et al. Maribavir inhibits Epstein–Barr virus transcription through the EBV protein kinase. *J Virol* 2013; 87(9): 5311–5315. DOI: 10.1128/JVI.03505-12
24. Coen N., Duraffour S., Topalis D., Snoeck R., Andrei G. Spectrum of activity and mechanisms of resistance of various nucleoside derivatives against gammaherpesviruses. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 2014; 58(12): 7312–7323. DOI: 10.1128/AAC.03957-14
25. Walling D.M., Flaitz C.M., Nichols C.M. 2003. Epstein–Barr virus replication in oral hairy leukoplakia: response, persistence, and resistance to treatment with valacyclovir. *JID* 2003; 188: 883–890. DOI: 10.1086/378072
26. Katano H., Ali M.A., Patera A.C., Catalfamo M., Straus S.E., Cohen J.I. et al. Chronic active Epstein–Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* 2004; 103(4): 1244–1252. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2171
27. Ito Y., Shibata-Watanabe Y., Ushijima Y., Kawada J., Nishiyama Y., Kojima S., Kimura H. Oligonucleotide microarray analysis of gene expression profiles followed by real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay in chronic active Epstein–Barr virus infection. *JID* 2008; 197(5): 663–666. DOI: 10.1086/527330
28. Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y., Takada H., Nakao F., Nakayama H. et al. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein–Barr virus infection: potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(4): 342–346.
29. Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 1867. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
30. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А., Литвиненко Е.Н., Шепеткова И.Н. и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения. Лечащий врач 2003; 11–19. [Malashenkova I.K., Didkovskij N.A., Sarsaniya Z.S., Zharova M.A., Litvinenko E.N., Shchepetkova I.N. et al. Clinical forms of chronic EBV infection: issues of diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach* 2003; 11–19. (in Russ)]
31. Rolinski J., Grywalska E., Pyzik A., Dzik M., Opoka-Viniarska V., Surdacka A. et al. Interferon alpha as antiviral therapy in chronic active Epstein–Barr virus disease with interstitial pneumonia – case report. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 190. DOI: 10.1186/s12879-018-3097-6
32. Imashuku S., Hibi S., Ohara T., Iwai A., Sako M., Kato M. et al. Effective control of Epstein–Barr virus-related hemo-

- phagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society Blood 1999; 93: 1869–1874.
33. Cohen J.I., Jaffe E.S., Dale J.K., Pittaluga S.P., Heslop H.E., Straus S.E. *et al.* Characterization and treatment of chronic active Epstein–Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. Blood 2011; 117(22): 5835–5849. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316745
 34. Du F.H., Mills E.A., Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. Autoimmunity Highlights 2017; 8(1): 12. DOI: 10.1007/s13317-017-0100-y
 35. Milone M.C., Tsai D.E., Hodinka R.L., Silverman L.B., Malbran A., Wasik M.A. *et al.* Treatment of primary Epstein–Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. Blood 2005; 105(3): 994–996. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2965
 36. Xu L.P., Liu D.H., Liu K.Y., Zhang C.L., Wang F.R., Wang J.Z. *et al.* The efficacy and safety of rituximab in treatment of Epstein–Barr virus disease post allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2012; 51(12): 966–970.
 37. Burns D.M., Rana S., Martin E., Nagra S., Ward J., Osman H. *et al.* Greatly reduced risk of EBV reactivation in rituximab-experienced recipients of alemtuzumab-conditioned allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplantation 2016; 51(6): 825–832. DOI: 10.1038/bmt.2016.19
 38. Dotti G., Gottschalk S., Savoldo B., Brenner M.K. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells. Immunol Rev 2014; 257(1): 107–126. DOI: 10.1111/imr.12131
 39. DiGiusto D., Cooper L. Preparing clinical grade Ag-specific T cells for adoptive immunotherapy trials. Cytotherapy 2007; 9(7): 613–629. DOI: 10.1080/14653240701650320
 40. Huang J., Fogg M., Wirth L.J., Daley H., Ritz J., Posner M.R. *et al.* Epstein–Barr virus-specific adoptive immunotherapy for recurrent, metastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2017; 123(14): 2642–2650. DOI: 10.1002/cncr.30541
 41. Savoldo B., Huls M.H., Liu Z., Okamura T., Volk H.D., Reinke P. *et al.* Autologous Epstein–Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for the treatment of persistent active EBV infection. Blood 2002; 100(12): 4059–4066. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0039
 42. Doubrovina E., Ofiaz-Sozmen B., Prockop S.E., Kernan N.A., Abramson S., Teruya-Fildstein J. *et al.* Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2012; 119(11): 2644–2656. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371971
 43. Nijland M.L., Kersten M.J., Pals S.T., Bemelman F.J., Ten Berge I.J. Epstein–Barr Virus-Positive Posttransplant-Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. Transplantation Direct 2015; 2(1): e48. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000557
 44. Papadopoulou A., Gerdemann U., Katari U.L., Tzannou I., Liu H., Martinez C. *et al.* Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. Science Translational Medicine 2014; 6(242): 242ra83. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008825
 45. Naik S., Nicholas S.K., Martinez C.A., Leen A.M., Hanley P.J., Gottschalk S.M. *et al.* Adoptive immunotherapy for primary immunodeficiency disorders with virus-specific T lymphocytes. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(5): 1498–1505.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1311
 46. Heslop H.E., Slobod K.S., Pule M.A., Hale J.A., Rousseau A., Smith C.A. *et al.* Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. Blood 2010; 115(5): 925–935. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239186
 47. McLaughlin L.P., Bollard C.M., Keller M.D. Adoptive T Cell Therapy for Epstein–Barr Virus Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. Front Immunol 2018; 9: 556. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00556
 48. Gotoh K., Ito Y., Shibata-Watanabe Y., Kawada J., Takahashi Y., Yagasaki H. *et al.* Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein–Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2008; 46(10): 1525–1534. DOI: 10.1086/587671
 49. Afessa B., Peters S.G. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27(3): 297–309. DOI: 10.1055/s-2006-945530

Поступила: 03.12.18

Received on: 2018.12.03

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported.

Остеосаркома — на пути к персонализированной терапии.

Часть I: стандартная химиотерапия в настоящее время

М.Ю. Рыков^{1,2}, Э.Р. Сенжапова¹

¹ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. академика Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Osteosarcoma — on the way to personalized therapy.

Part I: standard chemotherapy in the present

М.Ю. Rykov^{1, 2}, E.R. Senzhapova¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Саркомы костей составляют 7% в структуре злокачественных новообразований у детей, из них 35–50% — остеосаркомы. Значительное число пациентов выявляются на распространенных стадиях заболеваний, что диктует необходимость поиска новых подходов к лечению. При этом оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна, результаты лечения детей остаются неудовлетворительными. В части I данной статьи описаны схемы лечения, применяемые в настоящее время. В части II будут представлены достижения в области персонализированной терапии. Таким образом, изменения в подходах к лечению иллюстрируют вектор развития принципов терапии столь сложных заболеваний, которые еще несколько лет назад являлись для большинства пациентов фатальными.

Ключевые слова: детская онкология, остеосаркома, персонализированная терапия, химиотерапия.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р. Остеосаркома — на пути к персонализированной терапии. Часть I: стандартная химиотерапия в настоящее время. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 47–51. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-47-51>

Bone sarcomas account for 7% of malignant tumors in children, and osteosarcomas make up 35–50% of them. Many patients are diagnosed at spread stages of the disease, which dictates the need to search for new approaches to treatment. At the same time, the optimal therapeutic strategy is unknown, the results of treatment of such children remain unsatisfactory. Part I of this article describes currently used treatment regimens. Part II presents achievements in the field of personalized therapy. Thus, changes in treatment approaches illustrate the vector of development of the treatment principles of such complex diseases, being fatal for most patients a few years ago.

Key words: pediatric oncology, osteosarcoma, personalized therapy, chemotherapy.

For citation: Rykov M.Yu., Senzhapova E.R. Osteosarcoma — on the way to personalized therapy. Part I: standard chemotherapy in the present. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 47–51 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-47-51>

Остеосаркома — первично злокачественная опухоль костей, которая развивается из примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в костную, хрящевую или фиброзную ткани [1]. Остеосаркома составляет 3% от всех злокачественных опухолей и 35–50% от злокачественных опухолей костей у детей, встречается с частотой 4 случая на 1 млн детей в год. Около

60% случаев заболевания регистрируется в возрасте от 10 до 20 лет (преимущественно в препубертатном и пубертатном периодах). Гендерное соотношение (мальчики/девочки) составляет 1,3–1,6:1 [2].

У 50% пациентов опухоль располагается в проекции коленного сустава (дистальные отделы бедренной кости, проксимальные отделы большеберцовой кости). Второе место по частоте занимает поражение проксимального метадиафиза плечевой кости. Поражение аксиального скелета (таз, позвоночный столб) выявляется в 12% случаев [3–5].

Классификация ВОЗ опухолей мягких тканей и костей от 2013 г. (четвертый пересмотр) выделяет локализованный (местнораспространенный) и диссеминированный (первичный метастатический) варианты остеосаркомы (80 и 20% случаев соответственно) [4].

Гистологическая классификация остеосаркомы:

- низкой степени злокачественности, центральная;
- классический (конвенциональный) вариант
 - хондробластический,
 - фибробластический,

© М.Ю. Рыков, Э.Р. Сенжапова, 2019

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — к.м.н., зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. академика Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу, ORCID: 0000-0002-8398-7001, SPIN-код: 7652-0122 e-mail: wordex2006@rambler.ru

Сенжапова Эльмира Рифатовна — к.м.н., науч. сотр. отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. академика Н.Н. Блохина, ORCID: 0000-0003-2310-3259 115478 Москва, Каширское ш., д. 24

- остеобластический,
- неуточненной принадлежности;
- телеангиэктатическая;
- мелкоклеточная;
- высокой степени злокачественности, поверхностная.

Методы лечения пациентов с остеосаркомой на протяжении последних 30 лет практически не менялись.

Стандартная химиотерапия. Существуют 5 основных препаратов (цисплатин, доксорубин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах [6–11]. Показатели результатов лечения в мире остаются приблизительно на одном уровне. У пациентов с локализованным вариантом 5-летняя общая выживаемость не превышает 75%, 5-летняя бессобытийная* выживаемость — 62% (табл. 1). У больных с первичным метастатическим вариантом результаты намного хуже, несмотря на попытки применения высоких доз препаратов, включая высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. При этом 5-летняя общая выживаемость в среднем не превышает 35%, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 25% (табл. 2).

Наибольший интерес в лечении детей с локализованным вариантом остеосаркомы представляют исследования Итальянской и Скандинавской групп (Italian and Scandinavian sarcoma group — ISG/SSGI, SSG XIV), Французской детской онкологической группы (Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique — SFOP OS94), а также Европейской и Американской групп по изучению сарком (European and American Osteosarcoma Study group — EURAMOS).

S. Ferrari и соавт. [30] представили данные объединенного исследования Итальянской и Скандинавской групп (ISG/SSG I), проведенного с 1997 по 2000 г. В исследование были включены 182 пациента. Особенность неадекватной химиотерапии — применение двух курсов монотерапии высокодозным ифосфамидом (в курсовой дозе 15 г/м²) и двух курсов MAP: метотрексат (М) 12 г/м², доксорубин (А) 75 мг/м², цисплатин (Р) 120 мг/м² в альтернирующем режиме. Адекватная химиотерапия начиналась с 14-й недели. При этом курсовая доза доксорубина была увеличена до 90 мг/м², доза цисплатина — до 150 мг/м², высокодозный ифосфамид вводился в курсах химиотерапии Р1М (цисплатин, ифосфамид, метотрексат) и РА1 (цисплатин, доксорубин, ифосфамид).

После удаления первичного опухолевого очага выраженный гистологический ответ (лечебный патоморфоз 3–4-й степени) достигнут у 63% пациентов, неблагоприятный гистологический ответ (лечебный патоморфоз 1–2-й степени) — у 37%. При этом 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость

составили 77 и 64% соответственно. Следовательно, применение высокодозного ифосфамида в альтернирующем режиме со схемой MAP привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не влияло на показатели общей и бессобытийной выживаемости [13, 14, 30].

S. Smeland и соавт. [27] представили данные проведенного с 2001 по 2005 г. исследования Скандинавской группы. В исследование были включены 63 пациента. Неадекватная химиотерапия состояла из 2 курсов MAP. Высокодозный ифосфамид (в курсовой дозе 10 г/м²) применялся в виде монотерапии у пациентов с плохим гистологическим ответом на лечение, только после 5 курсов MAP.

После удаления первичного опухолевого очага благоприятный гистологический ответ был достигнут у 45% пациентов, неблагоприятный гистологический ответ — у 55%. При этом 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость составили 76 и 65%, 5-летняя бессобытийная выживаемость в группе с выраженным гистологическим ответом — 89%, с неблагоприятным гистологическим ответом — 48%. Следовательно, применение ифосфамида после курсов MAP в адекватном режиме не привело к увеличению общей и бессобытийной выживаемости, а частота достижения выраженного гистологического ответа была ниже, чем в исследованиях, в которых схема MAP применялась в альтернирующем режиме с ифосфамидом [16].

M.C. Le Deley и соавт. [20] представили результаты рандомизированного исследования SFOP OS94, которое проводилось с 1994 по 2001 г. и охватывало 239 пациентов (120 в группе А и 119 в группе В). Неадекватная терапия включала 7 курсов высокодозного метотрексата и 2 курса монотерапии доксорубином (в курсовой дозе 70 мг/м²) в группе А или 7 курсов высокодозного метотрексата и 2 курса IE (ифосфамид (I) 12 г/м², этопозид (Е) 300 мг/м²) в группе В. В адекватном режиме была предусмотрена смена химиотерапии на курсы IE в группе А, на AP в группе В для пациентов с плохим гистологическим ответом, выявленным после удаления первичного очага. Оперативный этап лечения осуществлялся на 12-й и 14-й неделях в группах А и В соответственно.

Выраженный гистологический ответ был достигнут в группе А у 43% пациентов, в группе В — у 64%, неблагоприятный гистологический у 57 и 36% соответственно ($p=0,009$). Пятилетняя общая выживаемость в группе А составила 75%, в группе В — 76%, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 58 и 66% соответственно; 3-летняя бессобытийная выживаемость в группе А у пациентов с хорошим гистологическим ответом — 82%, с плохим гистологическим ответом — 49%, в группе В — 77 и 60% соответственно. Следовательно, применение метотрексата, ифосфамида, этопозидов в неадекватной химиотерапии

* Промежуток времени от начала/окончания лечения до наступления некоего «отрицательного» события.

Таблица 1. Результаты лечения пациентов детского возраста с локализованной остеосаркомой
Table 1. The results of the treatment of pediatric patients with localized osteosarcoma

Научные группы	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %
Ортопедический институт Рицолли [12]	75	63
Итальянская группа по изучению сарком [13]	74	64
Итальянская и Скандинавская группы по изучению сарком [14]	77	64
Объединенная группа по изучению остеосарком [15]	79	
Скандинавская группа по изучению сарком [16]		65
Японская группа по изучению сарком [17]	78	65
Бразильская группа терапии сарком [18]	61	45
Детская онкологическая группа [19]	78	65
Ассоциация детских онкологов Франции [20]	76	62
Детский исследовательский центр [21, 22]	74	65
Детская онкологическая группа [23]	78/70	67/61
Онкологический центр Слоан—Кетеринг [24]	94	72
Детская онкологическая группа (пациенты с поражением костей таза) [25]	47	22
Итальянская и скандинавская группы по изучению сарком (пациенты с поражением таза) [26]	55	46
Европейская и Американская группы по изучению сарком [27, 28]	75	59

Примечание: ОВ — общая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость.

Таблица 2. Результаты лечения пациентов детского возраста с метастатическим вариантом остеосаркомы
Table 2. The results of the treatment of pediatric patients with metastatic osteosarcoma

Научные группы	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %
Детский исследовательский центр [29]	24	8
Объединенная группа по изучению остеосарком [15]	17	
Итальянская и Скандинавская группы по изучению остеосарком [26]	34	16
Бразильская группа по терапии остеосарком [18]	12	12
Онкологический центр Слоан—Кетеринг [24]	64	45
Детская онкологическая группа (пациенты с поражением костей таза) [25]	22	20
Итальянская и Скандинавская группы по изучению остеосарком (пациенты с поражением таза) [26]	27	23
Европейская и Американская группы по изучению сарком [27, 28]	46	29

Примечание: ОВ — общая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость.

привело к статистически достоверному увеличению частоты достижения выраженного гистологического ответа, в отличие от общей и бессобытийной выживаемости [20].

В лечении пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы особенный интерес представляют исследования POG IE (Pediatric oncology group) и ISG/SSG II. А.М. Googin и соавт. [31] представили результаты II/III фазы нерандомизированного клинического исследования по оценке эффективности применения высокодозного ифосфамида и этопозида у 43 больных с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. Неадекватная химиотерапия была представлена 2 курсами IE: ифосфамид (I) 17,5 г/м², этопозид (E) 500 мг/м². Удаление первичного опухо-

левого очага проводилось после 2 курсов IE на 7–8-й неделе терапии. Сроки удаления метастатических очагов выбирались индивидуально во время адъювантной химиотерапии, которая включала 4 курса химиотерапии MAP и 3 курса IE (с курсовой дозой ифосфамида 12 г/м²) в альтернирующем режиме.

Выраженный гистологический ответ достигнут у 65% пациентов, неблагоприятный — у 35%. Однако 2-летняя общая и бессобытийная выживаемость составили 55 и 45%. Следовательно, применение высокодозного ифосфамида в сочетании с этопозидом терапии привело к увеличению частоты достижения выраженного гистологического ответа, в отличие от показателей общей и бессобытийной выживаемости [31].

К. Воуе и соавт. [26] опубликовали результаты нерандомизированного исследования ISG/SSG II, которое проводилось с 1996 по 2004 г. В исследование были включены 57 пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. Неадекватная химиотерапия включала 2 курса МАРІ. В адъювантном режиме применялись 2 курса АСУР: доксорубин (А) 90 мг/м², циклофосфамид (Су) 4 г/м², вепезид (VP) 600 мг/м² и 2 курса высокодозной химиотерапии VPCarbo: вепезид (VP) 600 мг/м², карбоплатин (Carbo) 1,5 г/м² с поддержкой трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Оперативное удаление первичного опухолевого очага выполнялось на 14-й неделе. Выраженный гистологический ответ был достигнут у 29% пациентов, неблагоприятный — у 71%. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость составили 31 и 27% соответственно [26].

N.M. Marina и соавт. представили результаты исследования EURAMOS1 у больных с неблагоприятным гистологическим ответом после неадекватной химиотерапии МАР. В рамках протокола пациенты были рандомизированы по линиям терапии МАР: метотрексат (М) 12 г/м², доксорубин (А) 75 мг/м², цисплатин (Р) 120 мг/м² и МАРІЕ: ифосфамид (І) 14 г/м², этопозид 500 мг/м². В возрастной группе до 30 лет линия терапии МАР проведена 310 пациентам, линия МАРІЕ — 308 больным, в воз-

растной группе до 20 лет — 259 (84%) и 271 (88%) соответственно. Группы статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичного опухолевого очага, наличию метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли.

В группе из 541 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы выявлено 247 событий: 118 — у пациентов, получивших линию терапии МАР, 129 — у пациентов, получивших линию терапии МАРІЕ. При этом 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 60 и 57% соответственно. В группе пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы 3-летняя бессобытийная выживаемость была 24 и 18% для МАР и МАРІЕ соответственно. Следовательно, в данном исследовании показано, что применение альтернирующих курсов химиотерапии МАР, ІЕ и АІ в адъювантном режиме не привело к увеличению показателей бессобытийной выживаемости [32].

Заключение

Результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы остаются крайне низкими, и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна. Возможно, путь к успеху лежит в плоскости персонализированной терапии, основные аспекты которой рассмотрены в части II данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Isakoff M.S., Bielack S.S., Meltzer P., Gorlick R. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *J Clin Oncol* 2015; 33(27): 3029–3035. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4895.
2. Пунанов Ю.А., Андреева Т.В., Гафтон Г.И., Гудзь Ю.В., Сафонова С.А., Набоков В.В., Новик В.И. Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой. *Онкопедиатрия* 2014; 1(2): 49–53. [Punanov Yu.A., Andreeva T.V., Gafton G.I., Gudzy Y.V., Safonova S.A., Nabokov V.V., Novik V.I. The Results of Combined Therapy in Children and Adolescents with Osteosarcoma. *Onkopediatriya (Onkopediatria)* 2014; 1(2): 49–53. (in Russ).]
3. Doyle L.A. Sarcoma classification: An update based on the 2013 World health organization classification of tumors of soft tissue and bone. *Cancer* 2014; 120(12): 1763–1774. DOI: 10.1002/cncr.28657
4. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn J.A., Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO, 2013; 427.
5. Ritter J., Bielack S.S. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010; 21: 320–325. DOI: 10.1093/annonc/mdq276.
6. Avella M., Bacci G., McDonald D.J., Di Scioscio M., Picci P., Campanacci M. Adjuvant chemotherapy with six drugs (Adriamycin, methotrexate, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamide and dactinomycin) for non-metastatic high grade osteosarcoma of the extremities. Results of 32 patients and comparison to 127 patients concomitantly treated with the same drugs in a neoadjuvant form. *Chimioterapia* 1988; 7(2): 133–137.
7. Fuchs N., Bielack S.S., Epler D., Biding P., Delling G., Krolz D. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998; 9: 893–899.
8. Ngan R.K.C. Chemotherapy for non-metastatic high-grade osteosarcoma of extremity — is neoadjuvant better than adjuvant? *Hong Kong J Radiol* 2003; 6: 7–14.
9. Pratt C.B., Meyer W.H., Rao B.N., Parham D.M., Fleming I.D. Osteosarcoma studies at St. Jude Children's research hospital from 1968 through 1990. *J Cancer Treatment Res* 1993; 62: 323–326.
10. Saeter G., Alvegard T.A., Elomaa I., Stenwig A.E., Holmstrom T., Solheim O.P. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effect of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9(10): 1766–1775. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.10.1766
11. Souhami R.L., Craft A.W., der Eijken J.W.V., Nooij M., Spooner D., Bramwell V.H. et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy inoperable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *The Lancet* 1997; 350: 911–917. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02307-6
12. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., Ruggieri P., Picci P., Longhi A. et al. Long-Term Outcome for Patients With Non-metastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report. *J Clin Oncol* 2000; 18(24): 4016–4027. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.24.4016
13. Ferrari S., Ruggieri P., Cefalo G., Tamburini A., Rodolfo C., Fagioli F. et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin With or Without Ifosfamide

- in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2112–2118. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4420
14. Ferrari S., Smeland S., Mercuri M., Bertoni F., Longhi A., Ruggeri P. et al. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8845–8852. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.5785
15. Hegyi M., Semsei A.F., Jakab Z., Antal I., Kiss J., Szendroi M. et al. Good Prognosis of Localized Osteosarcoma in Young Patients Treated With Limb-Salvage Surgery and Chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer* 2011; 57: 415–422. DOI: 10.1002/pbc.23172
16. Smeland S., Bruland O.S., Hjorth L., Brosjo O., Bjerkehagen B., Osterlundh G. et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthopaedica* 2011; 82(2): 211–216. DOI: 10.3109/17453674.2011.566141
17. Iwamoto Y., Tanaka K., Isu K., Kawai A., Tatzaki S., Ishii T. et al. Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. *J Orthoped Sci* 2009; 14: 397–404. DOI: 10.1007/s00776-009-1347-6
18. Petrilli S., de Camargo B., Filho V.O., Bruniera P., Brunetto A.L., Jesus-Garcia R. et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1161–1168. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.5352
19. Goorin A.M., Shwartzentruber D.J., Devidas M., Gebhardt M.C., Ayala A.G., Harris M.B. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1574–1580. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.165
20. Le Deley M.C., Guinebreiere J.M., Gentet V.C. SFOP OS94: A randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer* 2007; 43: 752–761. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.10.023
21. Hinds P.S., Gattuso J.S., Billups C.A., West N.K., Wu J., Rivera C. et al. Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improves health-related quality of life in children and adolescents. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2007–2014. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.04.020
22. Daw N.C., Neel M.D., Rao B.N., Billups C.A., Wu J., Jenkins J. et al. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate: results of the St. Jude Children's research hospital OS99 trial. *Cancer* 2011; 117(12): 2770–2778. DOI: 10.1002/cncr.25715
23. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D., Healey J.H., Bernstein M.L., Betcher D. et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival — a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 28(9): 633–638. DOI: 10.1200/JCO.2008.14.0095
24. Meyers P. A., Healey J.H., Chou A.J., Wexler L.H., Merola P.L., Morris C.D. et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. *Cancer* 2011; 117(8): 1736–1744. DOI: 10.1002/cncr.25744
25. Isakoff M.S., Barkauskas D.A., Ebb D. Poor Survival for Osteosarcoma of the Pelvis: A Report from the Children's Oncology Group. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 2007–2013. DOI: 10.1007/s11999-012-2284-9
26. Boye K., Del Prever A.B., Eiksson E., Saeter G., Tienghi A., Lindholm P. et al. High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue in the Primary Treatment of Metastatic and Pelvic Osteosarcoma: Final Results of the ISG/SSG II Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(5): 840–845. DOI: 10.1002/pbc.24868
27. Smeland S., Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N.M., Jovic G., Butterfass-Bahloul T. et al. Event-free survival and overall survival in 2,253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS-1. *J Clin Oncol* 2015; 33(suppl): abstr 10512.
28. Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N., Smeland S., Jovic G., Hook J.M. et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol* 2015; 26: 407–414. DOI: 10.1093/annonc/mdl526
29. Daw N.C., Billups C.A., Rodrigues-Galindo C. Metastatic Osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer* 2006; 106: 403–412. DOI: 10.1002/cncr.21626
30. Ferrari S., Meazza C., Palmerini E., Tamburini A., Fagioli F., Cozza R. et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide. An Italian sarcoma group (ISG/OS-oss). *Tumori* 2014; 100: 612–618. DOI: 10.1700/1778.19262
31. Goorin A.M., Harris M.B., Bernstein M., Ferguson W., Devidas M., Siegal G. et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 426–433. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.426
32. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., Bernstein M., Jovic G., Krail M. et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS1): an open-label, international, randomized controlled trial. *Lancet Oncology* 2016; 17 (10): 1396–1408. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5.

Поступила: 14.01.19

Received on: 2019.01.19

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.

Динамика значений фекального зонулина у недоношенных детей первых двух недель жизни

С.С. Хасанова¹, А.Т. Камилова²

¹Республиканский перинатальный центр, Ташкент, Узбекистан;

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Dynamics of fecal zonulin values in premature children of the first two weeks of life

S.S. Khasanova¹, A.T. Kamilova²

¹Republican Perinatal Center, Tashkent, Uzbekistan;

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

Целостность и проницаемость кишечного барьера у недоношенных детей играет важную роль в возникновении нарушений пищеварения и такого грозного осложнения, как некротический энтероколит.

Цель работы. Определить динамику уровня фекального зонулина у недоношенных детей первых 2 нед жизни и установить взаимосвязь между его значениями и другими показателями, характеризующими статус глубоконедоношенных детей.

Материалы и методы. Обследованы 108 недоношенных детей с гестационным возрастом при рождении от 22 до 32 нед и 27 доношенных новорожденных, которые составили группу контроля. Определение фекального зонулина методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа проводили в динамике на 3, 7 и 14-й дни жизни.

Результаты. Показано, что у недоношенных детей отмечается многократное повышение уровней фекального зонулина в течение 14 дней жизни по сравнению с таковыми у здоровых доношенных детей. Уровни фекального зонулина на 7-й день жизни были достоверно выше у новорожденных в случае, у них на $10 \pm 4,7$ -е сутки жизни развился некротизирующий энтероколит.

Ключевые слова: дети, недоношенные, некротизирующий энтероколит, фекальный зонулин.

Для цитирования: Хасанова С.С., Камилова А.Т. Динамика значений фекального зонулина у недоношенных детей первых двух недель жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 52–56. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-52-56>

Integrity and permeability of the intestinal barrier in premature children plays an important role digestive disorders and such terrible complications as necrotizing enterocolitis.

Objective. To determine the dynamics of the level of fecal zonulin in premature babies during the first 2 weeks of life and establish the connection between its values and other indicators characterizing the status of extremely premature children.

Materials and methods. There were examined 2 groups of children: Group 1 consisted of 108 premature infants with gestational age of 22–32 weeks and Group 2 (control) included 27 full-term newborns. The level of fecal zonulin was determined by enzyme-linked immunosorbent analysis in dynamics on the 3rd, 7th and 14th days of life.

Results. The premature children have a multiple increase in fecal zonulin levels within 14 days of life compared to healthy full term children. Levels of fecal zonulin on the 7th day of life were significantly higher in children who developed necrotizing enterocolitis on the 10 ± 4.7 days of life.

Key words: children, premature children, necrotizing enterocolitis, fecal zonulin.

For citation: Khasanova S.S., Kamilova A.T. Dynamics of fecal zonulin values in premature children of the first two weeks of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 52–56 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-52-56>

Недоношенные дети представляют особую группу пациентов, для которых характерны признаки физиологической незрелости, что определяет особые условия выхаживания. Высокие потребности недоношенных детей обуславливают необходимость достаточного поступления питательных веществ после преждевременного рождения. Своевременно начатое и сбалансированное питание с достаточным поступле-

нием жиров и оптимальной калорийностью рациона позволяет облегчить течение адаптационного периода и в дальнейшем снизить риск развития ряда заболеваний, в том числе бронхолегочной дисплазии [1].

Известно, что недоношенные дети в раннем постнатальном онтогенезе характеризуются незрелостью многих функциональных систем, включая пищеварительную. Несовершенство моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта у них сочетается с недостаточной активностью ферментов, особенностями становления микробного пейзажа толстой кишки, что способствует развитию дисфункций пищеварения и затрудняет энтеральное вскармливание глубоконедоношенных детей [2]. Доказано, что у недоношенных детей даже при оптимальном способе энтерального вскармливания (грудное молоко с фортификатором, специализированные молочные

© С.С. Хасанова, А.Т. Камилова, 2019

Адрес для корреспонденции: Хасанова Саида Сабиловна — к.м.н., зам. директора Республиканского перинатального центра, ORCID: 0000-0001-9201-1564

700140 Узбекистан, Ташкент, Юнус-Абадский район, ул. Боги-Шамол, д. 223а e-mail: seid68@mail.ru

Камилова Алтиной Турсуновна — д.м.н., проф., рук. отдела гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии

100179 Узбекистан, Ташкент, ул. Чимбай 2, проезд Талант, д. 3

смеси) сохраняется высокий риск сочетанных дисфункций пищеварения — срыгиваний, задержки стула, кишечных колик, диспепсического стула, что требует направленной коррекции. Как правило, у маловесных новорожденных дисфункция желудочно-кишечного тракта обусловлена не только морфофункциональной незрелостью, но и сопутствующей патологией — прежде всего перинатальными поражениями центральной нервной системы (ЦНС), протекающими преимущественно с вегето-висцеральными нарушениями [3–5].

Таким образом, у недоношенных детей формируется «порочный круг»: расстройства моторной функции желудочно-кишечного тракта (застой кишечного содержимого или ускоренный транзит) создают условия для нарушения незрелого полостного и пристеночного пищеварения, при этом страдают процессы колонизации толстой кишки и усугубляется тяжесть микробного дисбаланса кишечника, что приводит к расстройствам всасывания. Неадекватное вскармливание усиливает нарушения моторики верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта и усугубляет ферментную недостаточность [2]. Опасным последствием данного «порочного круга» является развитие некротического энтероколита, который, в частности, связывают с ростом патогенной флоры в просвете кишечника, повышением проницаемости его слизистой оболочки [6].

Некротизирующий энтероколит новорожденных — воспалительное заболевание кишечника, преимущественно у недоношенных детей, приводящее к некрозу и перфорации стенки кишки и развитию перитонита. До настоящего времени это одно из основных заболеваний желудочно-кишечного тракта у новорожденных, требующих своевременной диагностики и интенсивной терапии [7].

В 2000 г. А. Fasano и соавт. [8] открыли зонулин — белок, который модулирует целостность кишечной

стенки. Зонулин — это аналог токсина холерного вибриона (*Zonula occludens toxin*), участвует в функционировании плотных контактов между клетками эпителия слизистой оболочки кишечника. Зонулин связывается со своим рецептором на поверхности эпителия и усиливает каскад реакций, приводящих к расширению межклеточных контактов и росту проницаемости кишечника. Это позволяет различным веществам преодолевать клеточный барьер кишечника и стимулировать иммунный ответ [8–10].

Принимая во внимание роль целостности кишечного барьера в развитии состояний, связанных с расстройствами пищеварения различной степени тяжести, мы задались целью изучить динамику уровня фекального зонулина у недоношенных детей в возрасте до 14 дней и установить взаимосвязь между его значениями и другими показателями, характеризующими статус глубоконедоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Нами обследованы 108 (44 мальчика и 64 девочки; 40,7 и 59,3% соответственно) недоношенных и 27 доношенных новорожденных, которые составили группу контроля. Всем детям, помимо общепринятого обследования, включающего лабораторные анализы крови (в том числе подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации, определение С-реактивного белка), мочи, кала, рентгенографию грудной клетки и брюшной полости, выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, почек, головного мозга. Всем беременным женщинам при поступлении, помимо общепринятых лабораторных анализов, проводили УЗИ плода с доплерографией. Общая характеристика детей в группах дана в табл. 1. В основной группе 57,4% детей получали адаптированную молочную смесь, на грудном вскармливании

Таблица 1. Клиническая характеристика и особенности перинатального периода у обследованных новорожденных основной (n=108) и контрольной (n=27) групп

Table 1. Clinical characteristics and features of the perinatal period of the examined newborns in the main (n=108) and control (n=27) groups

Признак	Основная группа	Контроль
Гестационный возраст, нед	28,8±0,4 (22,4–31,5)*	38,6±0,6 (37,2–39,3)
Масса при рождении, г	1348,1±69,8 (803–2106)*	3262,5±188,7 (2800,0–3960)
Длина при рождении, см	35,5±0,6 (27–40)*	50,2±0,7 (47–53)
Гендерное соотношение: мальчики (М)/девочки (Д), абс.; %	44/64; 40,7%/59,3%	12/15; 44,4%/55,6%
Длительность безводного периода, ч	13,8±6,1 (0–192)*	5,1±3,9 (0–11)
Преэклампсия тяжелой степени у матери	30 (27,7%)*	1 (10%)
Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока II и III степени	46 (42,5%)*	1 (3,7%)
Не получили антенатальную стероидную профилактику или она не была завершена	26 (24,0%)	—

Примечание. *Достоверность различий ($p<0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы. Данные представлены в виде $M\pm t$ (размах колебаний), если не указано другое.

находились 18,5% новорожденных, остальные — на смешанном. У 86 (79,6%) недоношенных основным диагнозом в первые 3 дня жизни был синдром дыхательных расстройств, в остальных случаях установлен диагноз врожденной пневмонии или сепсиса. Сопутствующие патологические состояния — перинатальное поражение ЦНС (у 40,7%) и асфиксия (у 7,4%).

Исследования фекального зонулина проводили в динамике: на 3, 7 и 14-й дни жизни. Содержание зонулина в кале определяли с использованием реактивов фирмы Immunodiagnostik (Германия) методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA). Согласно инструкции изготовителя медианная концентрация фекального зонулина 61 ± 46 нг/мл оценивалась как нормальная.

Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических (M), среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего (m), доверительного коэффициента Стьюдента (t) при заданном уровне значимости (p). Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку результатов исследования осуществляли с использованием пакета программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Excel (Microsoft, США). Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ Пирсона.

Результаты

Уровни фекального зонулина были высокими во все дни его определения, причем наибольшими — на 7-й день и более низкими — на 14-й день определения (табл. 2). Для выявления причин повышенных уровней зонулина у недоношенных детей мы проанализировали их корреляции с клинико-лабораторными показате-

лями, характеризующими состояние ребенка и матери. Нами выявлена положительная корреляция средней силы между содержанием фекального зонулина на 3-й день жизни и фибриногена в крови матери ($r=0,33$). Уровни зонулина на 7-е сутки положительно коррелировали с амилореей ($r=0,30$) и увеличением количества лейкоцитов в кале ($r=0,30$). На 14-й день была выявлена положительная корреляция с нарушением маточно-плацентарного кровообращения ($r=0,29$) и протромбиновым индексом матери ($r=0,50$). Таким образом, повышенные уровни зонулина при рождении у недоношенных детей могут быть связаны с нарушением маточно-плацентарного кровообращения, расстройством переваривания и воспалительным процессом в кишечнике [11].

Для изучения связи между уровнем фекального зонулина и такого грозного осложнения, как некротизирующий энтероколит новорожденных, мы разделили всех пациентов на 2 группы. В 1-ю группу вошли 10 детей, у которых развился некротизирующий энтероколит на $10,2 \pm 4,5$ -й день жизни, во 2-ю группу — 81 ребенок без некротизирующего энтероколита.

Примечательно, что в 1-й группе мы наблюдали почти двукратное, достоверное увеличение уровня зонулина. Принимая во внимание, что некротизирующий энтероколит развился в среднем на 10-й день жизни, можно предположить, что уровень фекального зонулина на 7-й день жизни служит предиктором начала некротизирующего энтероколита новорожденных. На 14-й день наблюдалось существенное снижение уровня фекального зонулина (табл. 3).

В дальнейшем мы использовали кластерный метод анализа содержания фекального зонулина. Все численные значения содержания фекального

Таблица 2. Уровни фекального зонулина (нг/мл) у обследованных детей

Table 2. Values of fecal zonulin (ng/ml) in the examined children

Группа	На 3-й день			На 7-й день			На 14-й день		
	Число исследований	Уровень фекального зонулина, нг/мл, $M \pm m$ (размах колебаний)	Число исследований	Уровень фекального зонулина, нг/мл, $M \pm m$ (размах колебаний)	Число исследований	Уровень фекального зонулина, нг/мл, $M \pm m$ (размах колебаний)	Число исследований	Уровень фекального зонулина, нг/мл, $M \pm m$ (размах колебаний)	Число исследований
Основная	40	$490,9 \pm 73,5$ (81,0—1400,0)*	32	$507,7 \pm 77,2$ (105,0—1190,0)*	36	$430,0 \pm 60,4$ (140,0—870,0)*			
Контрольная	27	$28,5 \pm 3,6$ (12,5—55,0)	15	$64,1 \pm 5,1$ (10,7—76,2)	15	$89,8 \pm 5,8$ (13,8—81,2)			

Примечание. *Достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 3. Уровни фекального зонулина (нг/мл) у новорожденных с некротизирующим энтероколитом (1-я группа) и без такового (2-я группа)

Table 3. Zonulin values (ng/ml) in newborns with necrotizing enterocolitis (group 1) and without it (group 2)

Дни жизни	1-я группа ($n=10$)	2-я группа ($n=81$)	p
3-й	$339,5 \pm 78,9$	$373,7 \pm 65,8$	$>0,05$
7-й	$618,4 \pm 89,9$	$343,5 \pm 76,7$	$<0,05$
14-й	$213,3 \pm 45,9$	$376,9 \pm 66,5$	$<0,05$

зонулина в разные дни определения были разделены на кластеры. В кластер А вошли 52 пациента с уровнем фекального зонулина до 500 нг/мл, в кластер Б — 40 детей со значениями от 500 до 1000 нг/мл и в кластер В — 16 детей с самыми высоким уровнем фекального зонулина (более 1000 нг/мл).

При анализе показателей, характеризующих состояние ребенка и матери, выявлено, что во всех трех кластерах на 3-й день жизни такие характеристики, как скорость наращивания питания, время отхождения мекония, процент потери массы тела, фекальные показатели переваривания пищи и воспаления, не имели статистически значимых различий.

На 7-й день жизни по уровням фекального зонулина мы имели две группы: с уровнем фекального зонулина до 500 нг/мл ($n=20$) и от 500 до 1000 нг/мл ($n=12$). Обращало внимание, что в кластере детей с более высокими уровнями фекального зонулина был достоверно повышен маркер воспалительного процесса — С-реактивный белок (кластер А — $9,6 \pm 1,0$ нг/мл; кластер Б — $18,0 \pm 2,7$ нг/мл; $t=2,94$; $p<0,001$). Уровни гемоглобина, определяемые на 1–2-е сутки жизни у новорожденных в кластере Б, имели более низкие значения (соответственно $175,1 \pm 2,7$ и $152,5 \pm 4,2$ г/л; $t=2,31$; $p<0,001$).

На 14-й день жизни мы имели также два кластера: 24 ребенка с уровнем фекального зонулина до 500 нг/мл (140–480 нг/мл) и 12 детей с уровнем фекального зонулина от 500 до 870 нг/мл. В кластере А протромбиновый индекс матери составил $82,0 \pm 1,4\%$, в кластере Б — $96,0 \pm 1,9\%$ ($t=5,89$; $p<0,001$). Различия по другим анализируемым показателям были недостоверными. Анализ клинических и лабораторных данных 16 недоношенных, составивших кластер В, выявил лишь связь с маркерами воспалительного ответа (уровень С-реактивного белка).

Обсуждение

В доступной литературе мы не нашли исследований по изучению уровня фекального зонулина у недоношенных детей. По нашему мнению, заслуживает внимания исследование А. Веин и соавт. [12], которые исследовали образцы кишечника у 6 пациентов с некротизирующим энтероколитом новорожденных и сравнили их с 6 контрольными образцами, полученными от пациентов, подвергшихся операциям по другим причинам. Результаты показали, что проницаемость кишечной стенки не связана с гестационным возрастом или массой при рождении, но выше, чем у доношенных новорожденных, и повышена в первые дни жизни. Полученные нами данные по определению фекального зонулина в определенной степени подтверждают эти заключения, если рассматривать зонулин как показатель нарушения кишечной проницаемости. Однако многократное превышение его содержания у недоно-

шенных детей вызывает необходимость дальнейших исследований.

А. Tarko и соавт. [13] исследовали уровень зонулина в сыворотке крови у 81 новорожденного с сепсисом, некротизирующим энтероколитом, ротавирусной инфекцией и гастрошизисом, у недоношенных с низким гестационным возрастом и в контроле (здоровые новорожденные). Концентрация зонулина сравнивалась с уровнем С-реактивного белка, прокальцитонина, количеством лейкоцитов и тромбоцитов. Средние уровни зонулина в группах с ротавирусной инфекцией и гастрошизисом были заметно выше, чем контрольные показатели. Его концентрация в сыворотке у новорожденных с некротизирующим энтероколитом была в 2 раза выше, чем в контроле, но различия не достигли статистической значимости. Уровень зонулина не был взаимосвязан с уровнем прокальцитонина и С-реактивного белка. Наши данные показали положительную корреляцию между высокими уровнями фекального зонулина и С-реактивного белка в сыворотке крови на 7-й день жизни у недоношенных детей.

В. Saleem и соавт. [14] для проверки гипотезы, что вид питания и применение антибиотиков влияют на созревание кишечного барьера у недоношенных новорожденных, определяли биомаркеры кишечной проницаемости у младенцев первых 2 нед жизни, родившихся до 33 нед беременности. Авторы определили, что эксклюзивное кормление грудным молоком ассоциировалось с более быстрым созреванием функции кишечного барьера. В кластерном анализе 35 пациентов были обнаружены три варианта проницаемости кишечника и установлено влияние более продолжительного воздействия антибиотиков ($p=0,092$) и отсроченного начала кормления ≥ 4 дней ($p=0,064$) у младенцев с аномальными типами проницаемости кишечника. Тем не менее авторы отметили, что уровень зонулина в сыворотке крови не коррелировал с проницаемостью кишечника.

Таким образом, анализ динамики содержания фекального зонулина у недоношенных детей выявила многократное повышение его значений в течение 14 дней жизни по сравнению со здоровыми доношенными детьми. Уровни фекального зонулина на 7-й день жизни были достоверно выше у новорожденных, у которых на $10 \pm 4,7$ -е сутки жизни развился некротизирующий энтероколит. Выявлена прямая корреляция между уровнями фекального зонулина и показателями, характеризующими нарушение маточно-плацентарного кровообращения. Можно предположить, что состояние гипоксии, связанное с нарушением микроциркуляции и анемией матери, обуславливает повышение проницаемости кишечника недоношенного ребенка и способствует неблагоприятному течению созревания желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С. Функциональная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у недоношенных: патогенетические аспекты развития микроаспирации желудочного содержимого. Вестник РУДН, серия Медицина 2015; 3: 107–114. [Bryksina E.Yu., Bryksin V.S. Functional pathology of the upper gastrointestinal tract in prematurity: pathogenetic aspects of the development of microaspiration of gastric contents. Vestnik RUDN 2015; 3: 107–114. (in Russ)]
2. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Тарзьян Э.О. Дисфункции пищеварения у недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии 2012; 11(6): 75–79. [Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Tarzyan E.O. Digestive Dysfunction in Premature Babies. Voprosy sovremennoi pediatrii 2012; 11(6): 75–79. (in Russ)]
3. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей. Под ред. Г.В. Яцык. М.: Педиатр, 2012; 232. [Diagnosis and Complex Remedy of Perinatal Pathology in Newborns. G.V. Yatsyk (ed.). Moscow, Pediatr, 2012; 232. (in Russ)]
4. Беляева И.А., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Тарзьян Э.О. Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания. Вопросы современной педиатрии 2011; 10(1): 134–139. [Belyaeva I.A., Yatsyk G.V., Odinaeva N.D., Tarzyan E.O. Current problems of premature babies nursing: nutrition issues. Voprosy sovremennoi pediatrii 2011; 10(1): 134–139. (in Russ)]
5. Неонатология. Под ред. Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. М.: Династия, 2006; 464. [Neonatology. G.V. Yatsyk, G.A. Samsygina (eds). Moscow: Dinastiya, 2006; 464. (in Russ)]
6. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Мат. XIII конгресса детских гастроэнтерологов России. Под ред. В.А. Таболина. М., 2010; 145. [Actual problems of abdominal pathology in children. Proc of the XIII Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia. V.A. Tabolin (ed.). Moscow, 2010; 145. (in Russ)]
7. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Шишкина Т.Н., Михалев И.А., Арса А.В., Чеботаяева Л.И. Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(6): 18–24. [Kuchеров Ю.И., Zhirkova Yu.V., Shishkina T.N., Mikhalev I.A., Arsa A.V., Chebotayeva L.I. Necrotizing enterocolitis in premature infants: Diagnosis and treatment. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(6): 18–24. (in Russ)]
8. Fasano A., Not T., Wang W., Uzzau S., Berti I., Tommasini A., Goldblum S.E. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. Lancet 2000; 355(9214): 1518–1519. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02169-3
9. Drago S., El Asmar R., Di Pierro M., Grazia Clemente M., Tripathi A., Sapone A. et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. Scand J Gastroenterol 2006; 41(4): 408–419. DOI: 10.1080/00365520500235334
10. El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P., Berti I., Not T., Coppa G.V., Catassi C., Fasano A. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. Gastroenterol 2002; 123(5): 1607–1615. DOI: 10.1053/gast.2002.36578
11. Мурашко А.В., Драпкина Ю.С., Королева Н.С. Течение беременности и свертывающая система крови. Архив акушерства и гинекологии 2016; 3(4): 181–187. [Murashko A.V., Drapkina Yu.S., Koroleva N.S. The course of pregnancy and the blood coagulation system. Arkhiv akusherstva i ginekologii 2016; 3(4): 181–187. (in Russ)] DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187
12. Bein A., Eventov-Friedman S., Arbell D., Schwartz B. Intestinal tight junctions are severely altered in NEC preterm neonates. Pediatr Neonatol 2018; 59(5): 464–473. DOI: 10.1016/j.ped-neo.2017.11.018
13. Tarko A., Suchojad A., Michalec M., Majcherczyk M., Brzozowska A., Maruniak-Chudek I. Zonulin: A Potential Marker of Intestine Injury in Newborns. Dis Markers 2017; 2017: 2413437. DOI: 10.1155/2017/2413437
14. Saleem B., Okogbule-Wonodi A.C., Fasano A., Magder L.S., Ravel J., Kapoor S., Viscardi R.M. Intestinal Barrier Maturation in Very Low Birthweight Infants: Relationship to Feeding and Antibiotic Exposure. J Pediatr 2017; 183: 31–36.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.013

Поступила: 22.01.19

Received on: 2019.01.22

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.

Влияние факторов беременности и родов на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных

С.В. Аборин¹, Д.В. Печкуров², Н.С. Кольцова², Ю.В. Тезиков², И.С. Липатов², А.Р. Азаматов²

¹ГБУЗ «Областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия;

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

Influence of pregnancy and birth factors on the development of acute kidney injury in premature infants

S.V. Aborin¹, D.V. Pechkurov², N.S. Koltsova², Yu.V. Tezikov², I.S. Lipatov², A.R. Azamatov²

¹Seredavin State Clinical Hospital, Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

Целью данной статьи является оценка влияния факторов беременности, родов и раннего неонатального периода на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Данное заболевание существенно влияет на прогноз и качество жизни ребенка. Кроме того, острое повреждение почек существенно увеличивает летальность среди пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Установлена взаимосвязь острой гипоксии в родах, экстремально низкой массы тела при рождении, внутриутробной инфекции и III степени тяжести по шкале NTISS с развитием острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде. Раннее выявление данного состояния обуславливает необходимость всестороннего изучения механизмов развития и возможных факторов риска.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, острое повреждение почек, факторы риска, интенсивная терапия.

Для цитирования: Аборин С.В., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р. Влияние факторов беременности и родов на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 57–62. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-57-62>

The Objective of this article is to assess the influence of the factors of pregnancy, childbirth and the early neonatal period on the development of acute kidney damage in premature newborns with very low and extremely low body weight. In addition, this disease significantly affects the prognosis and quality of life of the child. In addition, acute kidney damage significantly increases mortality among patients of the intensive care unit for newborns. There has been established a connection between acute hypoxia in childbirth, extremely low body weight at birth, intrauterine infection and III severity on the NTISS scale with the development of acute kidney damage in the early neonatal period. Early detection of this condition requires a comprehensive study of the mechanisms of its development and possible risk factors.

Key words: premature newborns, acute kidney injury, risk factors, intensive care.

For citation: Aborin S.V., Pechkurov D.V., Koltsova N.S., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Azamatov A.R. Influence of pregnancy and birth factors on the development of acute kidney injury in premature infants. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 57–62 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-57-62>

Под острым повреждением почек понимается внезапное снижение функций почек, характеризующееся уменьшением скорости клубочковой фильтрации, накоплением продуктов азотистого обмена, электролитными нарушениями и расстройством водного баланса. За последние 5 лет понимание эпидемиологии и исходов острого повреждения почек у детей стало более глубоким [1]. В настоящее время точно известно, что даже небольшие нарушения функции почек могут при-

водить к значительным нарушениям в последующие периоды жизни. Проблема острого повреждения почек является глобальной, находится на стыке детской нефрологии, неонатологии и акушерства; ее актуальность обусловлена высокой частотой патологии, многообразием причин, особенностями течения, а также серьезным влиянием на тяжесть состояния детей и прогноз.

Перенесенное в периоде новорожденности острое повреждение почек существенно увеличи-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Аборин Степан Валериевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, аспирант кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9933-2739 e-mail: john-tom@yandex.ru

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5869-289

Кольцова Надежда Серафимовна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета Тезиков Юрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8946-501X

Липатов Игорь Станиславович — д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7277-7431

Азаматов Амир Русланович — ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета. 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

вает риск развития хронической болезни почек [2, 3]. Распространенность этой патологии у новорожденных в отделении реанимации новорожденных варьирует от 24 до 56%. Существует множество этиологических факторов развития острого повреждения почек у новорожденных детей: низкая оценка по шкале Апгар, недоношенность, острая гипоксия и др. [4–6].

В 2017 г. завершилось исследование AWAKEN, опубликованное сообществом специалистов Neonatal Kidney Collaborative [7]. Данное исследование, в котором принимали участие 24 научных центра в 4 странах мира, касалось всех новорожденных, поступавших в отделения реанимации II и III уровня и получавших инфузионную терапию в течение более 48 ч между 1 января и 31 марта 2014 г. Частота острого повреждения почек составила 30% среди 2022 новорожденных, причем различалась у новорожденных с разными сроками гестации. Многофакторный анализ продемонстрировал четкую и достоверную связь между острым повреждением почек и исходами, включая смерть (отношение шансов 4,6; $p < 0,0001$), увеличением длительности пребывания в отделении реанимации (скорректированная оценка 8,8 дня; $p < 0,0001$). Это исследование было первым, показавшим важность оценки изменения темпа диуреза для диагностики острого повреждения почек. Еще одним важным данного исследования был вывод о большой вариабельности уровня креатинина в сыворотке крови за время пребывания детей в отделении реанимации. В исследовании AWAKEN получен внушительный объем данных, послуживших более глубокому пониманию эпидемиологии и выявлению неонатального острого повреждения почек, а также оценке влияния жидкостного баланса на различные исходы и ассоциированные состояния (бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковое кровоизлияние и др.) [8, 9]. Несомненно, в развитии острого повреждения почек существенную роль играют гестационные и перинатальные факторы риска.

Цель исследования: оценить степень влияния различных факторов беременности, родов и раннего неонатального периода на риск острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование методом сплошной выборки были включены 104 недоношенных ребенка, из них 44 с установленным диагнозом острого повреждения почек составили основную группу, а 60 детей — группу сравнения. Основным критерием острого повреждения почек у новорожденных, согласно модифицированной классификации KDIGO (2012) [10, 11], служит уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл в возрасте не ранее 48 ч после рождения. Новорожденные основной группы находились на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, куда они поступали из родильных домов области на 1–5-е сутки жизни. Тяжесть состояния детей основной группы была обусловлена респираторным дистресс-синдромом, морфофункциональной незрелостью, тяжелой церебральной ишемией и внутриутробной инфекцией. Критериями исключения детей из основной группы были гестационный возраст более 32 нед, врожденные пороки развития органов мочевыводящей системы, а также несогласие родителей. По гендерному составу, сроку гестации и средней массе тела группы были сопоставимы (см. таблицу).

Обследование детей включало сбор данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое наблюдение с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования. Особое внимание уделялось течению антенатального и неонатального периодов, объему оказанной реанимационной помощи, длительности искусственной вентиляции легких, наличию отека легкого, синдрому, применению нефротоксичных препаратов. Динамическое клиническое наблюдение проводилось в соответствии с протоколами Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов приложений Microsoft Office для статистической обработки материала Microsoft Excel (версия 9.0) и программы Statistica 6.0. Из совокупности данных рассчитывали среднюю арифметическую вариационного ряда (M), среднее квадратическое отклонение, ошибку средней

Таблица. Сравнение исследуемых групп детей по полу, массе тела и сроку гестации

Table. Comparison of the studied groups of children by gender, body weight and gestation age

Показатель	Группа детей		<i>p</i>
	основная, <i>n</i> =44	сравнения, <i>n</i> =60	
Мальчики	24 (54,54%)	29 (48,33%)	$>0,05$
Девочки	20 (45,46%)	31 (51,67%)	$>0,05$
Срок гестации, нед	28,3 $\pm$ 2,0	29,5 $\pm$ 1,9	$>0,05$
Масса тела при рождении, г	1084,1 $\pm$ 252,3	1254,3 $\pm$ 215,7	$>0,05$

арифметической (m). При расчете достоверности различий полученных данных использовали критерий t Стьюдента и критерий χ^2 , а также отношение шансов и 95% доверительный интервал (ДИ). Все вычисляемые при статистическом анализе величины и формулируемые гипотезы удовлетворяли уровню значимости $p < 0,05$. Для отбора факторов высокого риска острого повреждения почек была использована методика комплексной оценки. Прогностическую значимость гестационных и перинатальных факторов риска рассчитывали с применением тестов клинической эпидемиологии [12, 13].

Результаты и обсуждение

Поскольку симптоматика острого повреждения почек в раннем неонатальном периоде неспецифична и бывает стерта проявлениями основного заболевания, мы попытались выявить факторы течения беременности и родов, которые могут быть отнесены к группе факторов высокого риска острого повреждения почек. Проведен анализ течения беременности и родов у матерей новорожденных двух групп. Из всей совокупности проанализированных факторов достоверные различия выявлены по следующим: хроническая угроза прерывания беременности ($\chi^2=8,75$; $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения), преэклампсия ($\chi^2=46,84$; $p < 0,01$), гестационная артериальная гипертензия без значительной протеинурии ($\chi^2=34,79$; $p < 0,01$), протеинурия бере-

менных ($\chi^2 = 27,42$; $p < 0,01$), плацентарная недостаточность с хронической гипоксией ($\chi^2 = 29,63$; $p < 0,01$) и задержкой роста плода ($\chi^2=23,49$; $p < 0,01$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($\chi^2= 63,27$; $p < 0,01$), интранатальная острая гипоксия плода ($\chi^2=42,81$; $p < 0,01$), преждевременный разрыв плодных оболочек ($\chi^2=14,35$; $p < 0,05$). Нами проведена оценка основных операционных характеристик клинической эпидемиологии по прогностической значимости гестационных и интранатальных факторов риска острого повреждения почек.

При анализе диагностической ценности факторов риска выявлено, что они обладают низкой чувствительностью, но демонстрируют довольно высокую специфичность. В связи с этим наличие данных факторов в материнском анамнезе следует учитывать в качестве вероятного предиктора патологии при комплексной оценке риска острого повреждения почек у недоношенного ребенка (рис. 1).

Кроме того, нами проанализированы такие тесты клинической эпидемиологии, как прогностическая ценность положительного и отрицательного результата тестов на выявление факторов риска (рис. 2). Прогностически значимым диагностическим признаком, согласно полученным данным, была острая гипоксия плода в родах. Острый дефицит кислорода, несомненно, важный механизм, оказывающий повреждающее действие на различные ткани, в том числе незрелую почечную [10]. Прогностическая

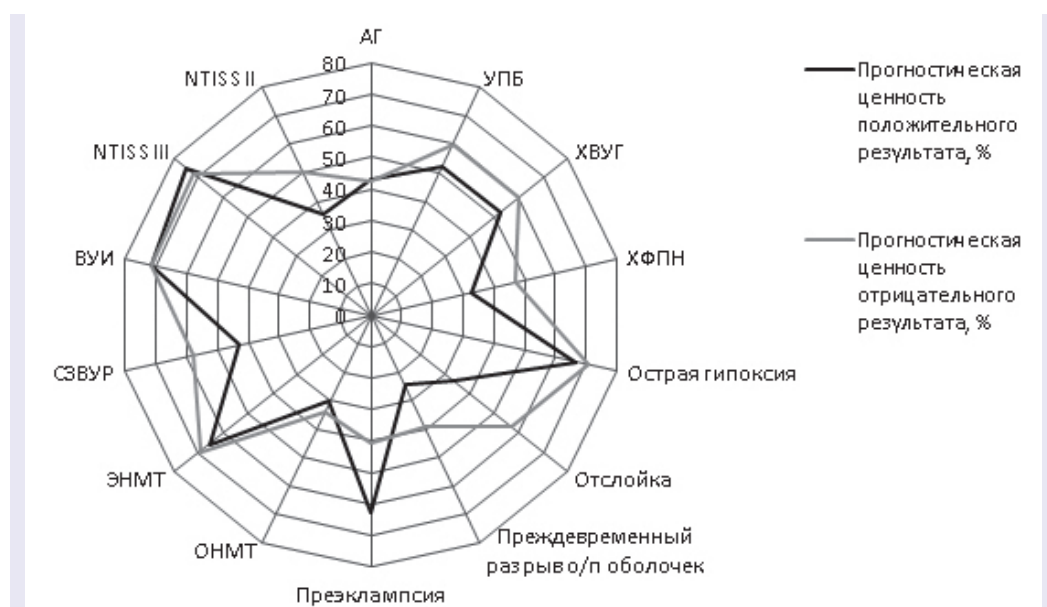


Рис. 1. Чувствительность и специфичность факторов риска, связанных с беременностью, для прогнозирования острого повреждения почек у новорожденных.

АГ — артериальная гипертензия; УПБ — угроза прерывания беременности; ХВУГ — хроническая внутриутробная гипоксия; ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность; ОНМТ — очень низкая масса тела; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела; СЗВУР — синдром задержки внутриутробного развития; ВУИ — внутриутробная инфекция; NTISS — шкала оценки тяжести состояния ребенка (neonatal therapeutic intervention scoring system).

Fig. 1. Indicators of sensitivity and specificity of pregnancy risk factors for predicting acute kidney injury.

ценность положительного и отрицательного результатов тестов на наличие интранатальной гипоксии составил 66,67 и 70,59% соответственно. Однако чувствительность данного фактора была невысокой (менее 70%). По всей видимости, это связано с разной степенью ишемии и компенсаторно-приспособительных реакций органов и тканей новорожденного. По совокупности данных, в комплексной оценке риска острого повреждения почек у недоношенных новорожденных интранатальным факторам отводится существенная роль.

Нами проанализированы особенности состояния в раннем постнатальном периоде детей из групп наблюдения. В качестве возможных факторов риска острого повреждения почек были выбраны масса тела при рождении, степень незрелости, наличие синдрома задержки внутриутробного роста, проявления инфекционного процесса и оценка состояния по шкале NTISS [14]. Выбор оценочной шкалы NTISS обусловлен ее простотой и удобством в применении у постели больного, а также стандартизацией оценки тяжести и прогнозирования риска летального исхода.

Наибольшей прогностической значимостью обладала экстремально низкая масса тела при рождении. Для глубоконедоношенных новорожденных характерна более выраженная морфофункциональная незрелость, что также относится и к незрелости почечной ткани [15]. Анализ данного показателя выявил достоверную корреляцию оценки по шкале NTISS III степени с развитием острого повреждения почек. Кроме того, достоверно чаще у детей основной

группы выявлялись признаки внутриутробного инфицирования. Течение инфекционного процесса у недоношенных детей зачастую приобретает генерализованный характер и сопровождается выраженной интоксикацией. Развивающийся синдром системного воспалительного ответа может сопровождаться острым повреждением почек. При совокупной оценке отношения шансов мы провели сравнение между перечисленными факторами риска и исходом в острое повреждение почек. Выявлено, что наибольшее влияние на риск острого повреждения почек оказывают острая гипоксия в родах, преэклампсия, экстремально низкая масса тела, внутриутробная инфекция и оценка по шкале NTISS III степени (рис. 3).

Заключение

Риск острого повреждения почек у недоношенного ребенка весьма непросто прогнозировать. Однако по результатам исследования выделены факторы течения беременности, родов и раннего неонатального периода, которые могут быть рассмотрены в качестве показателей повышенного риска развития данного синдрома. В основе механизмов, способствующих острому повреждению почек, лежат незавершенный нефрогенез за счет глубокой недоношенности, воздействие гипоксии и инфекционного процесса, а также общая тяжесть состояния и множественные нарушения жизненно важных функций. Учитывая, что данные состояния часто встречаются в практике отделений интенсивной терапии ново-

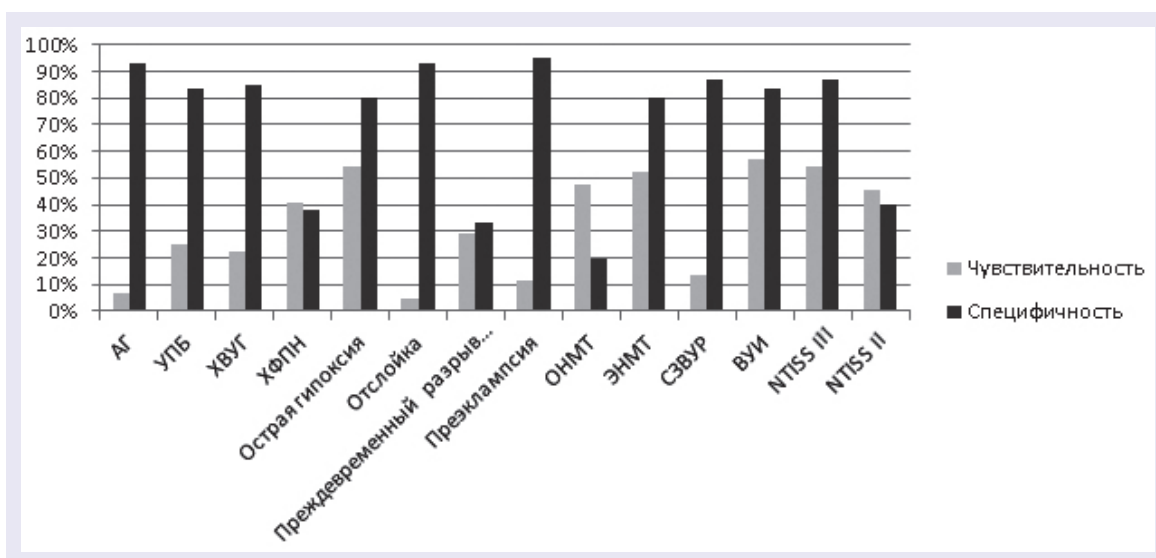


Рис. 2. Прогностическая ценность результатов тестов по выявлению влияния факторов риска течения родов на развитие острого повреждения почек.

АГ — артериальная гипертензия; УПБ — угроза прерывания беременности; ХВУГ — хроническая внутриутробная гипоксия; ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность; О/П — околоплодные; ОНМТ — очень низкая масса тела; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела; ВУИ — внутриутробная инфекция; СЗВУР — синдром задержки внутриутробного развития; NTISS — шкала оценки тяжести состояния ребенка (neonatal therapeutic intervention scoring system).

Fig. 2. Prognostic value of risk factors for the course of labor for the development of acute kidney injury.

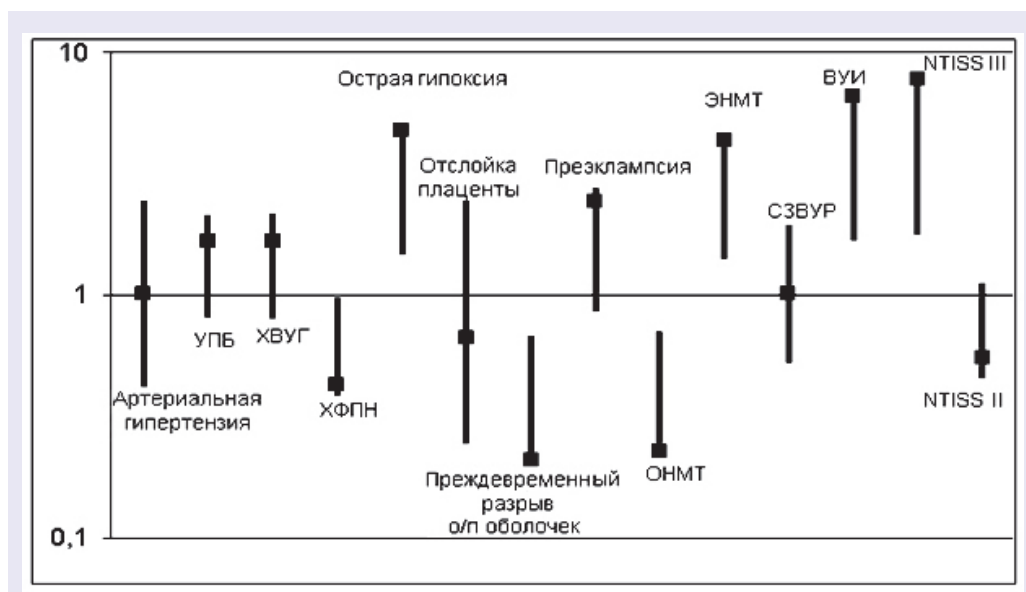


Рис. 3. Отношение шансов для факторов риска развития острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

УПБ – угроза прерывания беременности; ХВУГ – хроническая внутриутробная гипоксия; ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; О/П – околоплодные; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ВУИ – внутриутробная инфекция; СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития; NTISS – шкала оценки тяжести состояния ребенка (neonatal therapeutic intervention scoring system).

Fig 3. Odds ratio for risk factors for development of acute kidney injury in premature infants with very low and extremely low birth weight.

рожденных, клиницистам следует иметь высокий «индекс подозрения» в отношении вероятности развития острого повреждения почек, своевременно контролировать выделительную функцию почек, оценивать возможный риск воздействия нефротоксических лекарственных средств и предотвращать

гипергидратацию. Правильно выбранная врачебная тактика у новорожденных детей с высоким риском острого повреждения почек определяет благоприятный прогноз в случае значительной морфофункциональной незрелости при рождении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Goldstein S.L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1): 29–40. DOI: 10.1007/s00467-010-1653-4
- Данченко С.В., Шмаков А.Н., Лоскутова С.А. Острое почечное повреждение как фактор риска смерти новорожденных детей. *Медицина и образование в Сибири* 2012; 1: 51. [Danchenko S.V., Shmakov A.N., Loskutova S.A. Acute kidney injury such a risk factor of newborn mortality. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri (Medicine and education in Siberia)* 2012; 1: 51. (in Russ)]
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2015; 488. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Acute kidney injury. Moscow: Medical information agency, 2015; 488. (in Russ)]
- AlAbbas A., Campbell A., Skippen P., Human D., Matsell D., Mammen C. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(7): 1127–1134. DOI: 10.1007/s00467-013-2454-3
- Askenazi D.J., Ambalavanan N., Goldstein L.S. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 265–274. DOI: 10.1007/s00467-015-3087-5
- Benzer M., Aplay H., Altun U., Memisoglu A., Yildiz N. Can peritoneal dialysis be used in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(9): 943–945. DOI: 10.3109/14767058.2013.766689
- Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E. et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1(3): 184–194. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X
- Koralkar R., Ambalavanan N., Levitan E.B., McGwin G., Goldstein S., Askenazi D. et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 354–358. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31820b95ca
- Kungwani A.R., Nimbalkar A.S., Sethi A.R., Patel D.V., Nimbalkar S.M. Clinical profile and outcome of newborns with acute kidney injury in a level 3 neonatal unit in western India. *Arch Dis Child* 2012; 97: 377. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23398.9327
- Endre Z.H., Pickering J.W. Acute kidney injury clinical trial design: old problems, new strategies. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(2): 207–217. DOI: 10.1007/s00467-012-2171-3

11. Jetton J.G., Askenazi J.D. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 191–196. DOI:10.1097/MOP.0b013e32834f62d5
12. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 242. [Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence based medicine. Science based medical practice. Moscow: GEOTAR Media, 2012; 242. (in Russ)].
13. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. Под ред. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 216. [Petri A., Sabin K. Demonstrative medical statistics. V.P. Leonov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 216. (in Russ)]
14. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. Руководство для врачей. СПб: Н-Л, 2013; 672. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Intensive care of neonates. Saint-Petersburg: N-L, 2013; 672 (in Russ)]
15. Cataldi L., Leone R., Moretti U., De Mitri B., Fanos V., Ruggeri L. et al. Risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90: 514–519.

Поступила: 27.12.18

Received on: 2018.12.27

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.

Факторы риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных и грудных детей с врожденными пороками сердца

А.А. Селиверстова, Н.Д. Савенкова, С.П. Марченко

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

Risk factors of acute cardiac surgery-associated kidney injury in newborns and infants with congenital heart defects

A.A. Seliverstova, N.D. Savenkova, S.P. Marchenko

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

Цель исследования. Выявить факторы риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у 214 новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца.

Результаты. Частота кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у 95 новорожденных составила 54,7%, у 119 детей грудного возраста — 46,2%. Установлены статистически значимые факторы риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек: у новорожденных — уровень лактата в плазме крови более 2,5 ммоль/л и проведение искусственной вентиляции легких (87,1% по сравнению с 39,1% без таких факторов; 93,8 и 46,8% соответственно; $p < 0,001$), у грудных детей — уровень лактата в плазме крови более 2,5 ммоль/л перед оперативным вмешательством таковыми, не имеющими этого фактора (96,4% по сравнению с 30,8% без этого фактора; $p < 0,001$).

Ключевые слова: новорожденные, дети грудного возраста, кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек, факторы риска, лактат в крови, искусственная вентиляция легких.

Для цитирования: Селиверстова А.А., Савенкова Н.Д., Марченко С.П. Факторы риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных и грудных детей с врожденными пороками сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 63–67. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-63-67>

Objective. To identify risk factors for acute cardiac surgery-associated kidney damage in 214 newborns and infants with congenital heart defects.

Results. 54.7% of 95 newborns and 46.2% of 119 infants have acute cardiac surgery-associated kidney injury. There have been determined statistically significant risk factors of acute cardiac surgery-associated kidney injury: in newborns — the level of lactate in blood plasma more than 2.5 mmol/l and artificial lung ventilation (87.1% as compared to 39.1% without these factors; 93.8 and 46.8% accordingly; $p < 0.001$), in infants — level of lactate in blood plasma more than 2.5 mmol/l before surgery as compared to those without these factors (96.4% as compared to 30.8% without this factor; $p < 0.001$).

Key words: newborns, infants, acute cardiac surgery-associated kidney damage, risk factors, lactate in the blood, artificial lung ventilation.

For citation: Seliverstova A.A., Savenkova N.D., Marchenko S.P. Research risk factors of cardiac surgery-associated acute kidney injury in newborns and infants with congenital heart defects. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 63–67 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-63-67>

Кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек у детей с врожденными пороками сердца возникает вследствие различных причин. Патогенез повреждения почек после кардиохирургических операций может быть связан с множеством факторов: использованием искусственного кровообращения, сопровождающегося системным

воспалительным ответом; сниженным сердечным выбросом и артериальной гипотензией (сниженное перфузионное давление почек из-за низкого среднего артериального давления); повышенным «ретроградным давлением» (вследствие асцита, положительного давления в легких, высокого центрального венозного давления, легочной гипертензии); применением потенциально нефротоксичных препаратов в послеоперационном периоде и др. [1].

В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются результаты исследования факторов риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у детей [2–13]. По данным литературы, частота этого состояния у новорожденных и детей грудного возраста достигает 45–64% [2–13]. Ранее нами были выделены до-, интра- и послеоперационные факторы риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек в детском возрасте [14]. Однако в отечественной нефрологии и кардиохирургии недостаточно внимания уделяется изучению прогно-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Селиверстова Анастасия Алексеевна — аспирант кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-кардиолог отделения анестезиологии и реанимации детей с кардиохирургической патологией клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID 0000-0003-2992-2255
e-mail: alisa-0072006@yandex.ru

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID 0000-0002-9415-4785

Марченко Сергей Павлович — д.м.н., проф. кафедры сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

стического значения до-, интра- и послеоперационных факторов риска возникновения этого состояния у детей с врожденными пороками сердца [15, 16].

На основании данных литературы среди предоперационных факторов риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у детей выделяют следующие: период новорожденности (гестационный возраст у недоношенных детей), низкая масса тела, высокий показатель категории по системе оценки риска RACHS-1, развитие предоперационного шока, искусственная вентиляция легких до операции, использование нефротоксичных препаратов, физиология единого желудочка и др. [14, 16–18]. Интраоперационные факторы риска: искусственное кровообращение, длительность искусственного кровообращения, длительность пережатия аорты, гипотермия во время искусственного кровообращения, интраоперационная гипотония, циркуляторный арест и др. [14, 15]. К послеоперационным факторам риска относятся артериальная гипертензия, длительная искусственная вентиляция легких, эпизод остановки кровообращения, низкий сердечный выброс, использование нефротоксичных препаратов, экстракорпоральная мембранная оксигенация, пассивная венозная гипертензия (правожелудочковая недостаточность, тампонада, трикуспидальная недостаточность, обструкция правых отделов сердца, высокое центральное венозное давление) и др. [9–15]. Эффективная профилактика и лечение кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек подразумевают анализ факторов риска развития этого состояния [14], особенностей гемодинамики в до-, интра- и послеоперационном периодах, учет анатомо-функциональных особенностей почек и миокарда у новорожденных и детей грудного возраста при проведении искусственного кровообращения [13, 15, 16].

Цель исследования: выявить статистически значимые факторы риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 214 доношенных детей в возрасте до 1 года с врожденными пороками сердца, находившиеся в отделении кардиореанимации Перинатального центра клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета после кардиохирургического вмешательства в период с 2014 по 2017 г. В исследование вошли 95 новорожденных (средний возраст на момент операции 11 ± 8 дней, средняя масса $3 \pm 0,6$ кг) и 119 детей в возрасте от 1 мес до 1 года жизни (средний возраст на момент операции 144 ± 90 дней, средняя масса $5 \pm 2,2$ кг).

Диагноз острого повреждения почек устанавливали в соответствии с критериями AKIN

(Acute Kidney Injury Network) [19] по 3 стадиям с учетом нарастания уровня креатинина в сыворотке крови и снижения почасового объема мочи. Уровень креатинина в сыворотке крови и концентрацию мочевины определяли у всех пациентов до оперативного вмешательства, а также в 1, 3 и 5-е сутки после операции. В послеоперационном периоде содержание лактата в плазме крови определяли каждые 3 ч, почасовой темп диуреза учитывали с помощью установленного мочевого катетера.

Статистический анализ. Данные представлены в виде долей и частот. Статистическую значимость различия частот оценивали по *t*-критерию Стьюдента с поправкой Йейтса (в программе Excel). Статистически значимыми считали различия частот при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучено влияние следующих предоперационных факторов риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек: уровень молочной кислоты (лактата) в плазме крови более 2,5 ммоль/л, физиология функционально единого желудочка сердца, искусственная вентиляция легких. Среди интраоперационных факторов проанализировано влияние использования искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек.

Из 95 новорожденных у 52 (54,7%) развилось кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек; из них I стадия острого повреждения почек была диагностирована у 31 (59,6%), II стадия — у 16 (30,8%), III стадия — у 5 (9,6%). Из 119 детей грудного возраста острое повреждение почек диагностировано у 55 (46,2%); из них I стадия установлена у 28 (50,9%), II стадия — у 18 (32,7%), III стадия — у 9 (16,4%).

По данным эпидемиологических исследований [2–13] частота кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных выше, чем у грудных детей. По результатам нашего исследования статистически значимых различий по частоте поражения почек у новорожденных (54,7%) и детей грудного возраста (46,2%) не выявлено ($p > 0,05$).

Нами обследованы 42 пациента (31 новорожденный и 11 детей грудного возраста) с гемодинамикой функционально единого желудочка, которым требовались последовательные этапы хирургического вмешательства. К врожденным порокам сердца с физиологией функционально единого желудочка относят следующие: синдром гипоплазии левых отделов сердца, несбалансированные формы атриовентрикулярной коммуникации, атрезия трикуспидального клапана, крайние формы аномалии Эбштейна и др. Особенностью гемодинамики при функционально едином желудочке является смешивание потоков оксигенированной крови

из легочных вен (сатурация кислорода — SatO_2 95–100%) и крови из системных вен (SatO_2 40–45%) в одной камере сердца, что приводит к артериальной гипоксемии (при сбалансированном системном и легочном кровотоках результирующая оксигенация составляет 75–80%). Доставка кислорода у этих пациентов обеспечивается за счет поддержания уровня гемоглобина более 130–140 г/л.

У 31 (32,6%) из 95 новорожденных диагностирован врожденный порок сердца с физиологией функционально единого желудочка. Кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек возникло у 20 (64,5%) больных: I стадия диагностирована у 10 (32,3%), II стадия — у 6 (19,4%), III стадия — у 4 (12,9%). У 64 (67,4%) новорожденных были зарегистрированы врожденные пороки сердца с двухжелудочковой физиологией. Из них острое повреждение почек было установлено у 32 (50%): I стадия — у 21 (32,8%), II стадия — у 10 (15,6%), III стадия — у 1 (1,6%).

Из 119 детей грудного возраста врожденный порок сердца с физиологией функционально единого желудочка диагностирован у 11 (9,2%); из них острое повреждение почек развилось у 7 (63,6%): I стадия установлена у 5 (45,5%), II стадия — у 1 (9,1%), III стадия — у 1 (9,1%). У 108 (90,8%) детей грудного возраста был выявлен врожденный порок сердца с двухжелудочковой физиологией. Из них острое повреждение почек наблюдалось у 48 (44,4%): I стадия — у 23 (21,3%), II стадия — у 17 (15,7%), III стадия — у 8 (7,4%).

Повышенный уровень лактата в плазме крови (более 2,5 ммоль/л) перед оперативным вмешательством отмечен у 31 (32,6%) из 95 новорожденных. Из них кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек было диагностировано у 27 (87,1%) пациентов: I стадия — у 12 (38,7%), II стадия — у 10 (32,3%), III стадия — у 5 (16,1%). У 64 (67,4%) новорожденных перед оперативным вмешательством не было выявлено повышения уровня лактата более 2,5 ммоль/л. Из них острое повреждение почек отмечено у 25 (39,1%): I стадия — у 19 (29,7%), II стадия — у 6 (9,4%), с III стадией пациентов не было.

Из 119 детей грудного возраста повышенный уровень лактата в плазме крови (более 2,5 ммоль/л) перед оперативным вмешательством диагностирован у 28 (23,5%). Из них кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек возникло у 27 (96,4%): I стадии — у 1 (3,6%), II стадия — у 18 (64,3%), III стадия — у 8 (28,6%). У 91 (76,5%) ребенка грудного возраста не было выявлено повышения уровня лактата более 2,5 ммоль/л перед оперативным вмешательством; острое повреждение почек наблюдалось у 28 (30,8%): I стадия — у 27 (29,7%), III стадия — у 1 (1,1%), II стадия не выявлена.

На искусственной вентиляции легких в клинику для оперативного вмешательства были доставлены

16 (16,8%) из 95 новорожденных и 5 (4,2%) из 119 детей грудного возраста. Кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек наблюдалось у 15 (93,8%) новорожденных: I стадия — у 6 (37,5%), II стадия — у 6 (37,5%), III стадия — у 3 (18,8%). Среди 79 новорожденных, находившихся на самостоятельном дыхании, острое повреждение почек было диагностировано у 37 (46,8%): I стадия — у 25 (31,6%), II стадия — у 10 (12,7%), III стадия — у 2 (2,5%).

Среди детей грудного возраста, доставленных в клинику на искусственной вентиляции легких, острое повреждение почек развилось у 4 из 5: I стадия — у 2 и II стадия — тоже у 2. На самостоятельном дыхании перед оперативным вмешательством находились 114 (95,8%) детей; среди них острое повреждение почек было диагностировано у 51 (44,7%): I стадия — у 26 (22,8%), II стадия — у 16 (14%), III стадия — у 9 (7,9%).

У 38 (40%) из 95 новорожденных оперативное лечение врожденного порока сердца выполнено в условиях искусственного кровообращения. Острое повреждение почек развилось у 25 (65,8%): I стадия — у 17 (44,7%), II стадия — у 8 (21,1%). У 57 (60%) новорожденных оперативное лечение произведено без использования искусственного кровообращения. Среди этих больных острое повреждение почек возникло у 27 (47,4%): I стадия — у 14 (24,6%), II стадия — у 8 (14,0%), III стадия — у 5 (8,8%).

Среди детей грудного возраста оперативное лечение врожденного порока сердца с использованием аппарата искусственного кровообращения было выполнено у 96 (80,7%) из 119. Острое повреждение почек диагностировано у 43 (44,8%) пациентов: I стадия — у 21 (21,9%), II стадия — у 13 (13,5%), III стадия — у 9 (9,4%). У 23 (19,3%) детей грудного возраста оперативное лечение врожденного порока сердца было выполнено без использования искусственного кровообращения. В этой группе острое повреждение почек возникло у 12 (52,2%) больных: I стадия — у 7 (30,4%), II стадия — у 5 (21,7%).

Частота развития кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных с учетом наличия или отсутствия оцениваемого фактора риска отражена в табл. 1. Из представленных данных следует, что не было выявлено статистически значимых различий по частоте острого повреждения почек у новорожденных при операциях с использованием и без использования искусственного кровообращения ($p > 0,05$), а также с наличием и в отсутствие функционально единого желудочка ($p > 0,05$). Острое повреждение почек развивалось достоверно чаще у новорожденных с уровнем молочной кислоты в плазме крови, превышавшим 2,5 ммоль/л, и при проведении искусственной вентиляции легких перед оперативным вмешательством (87,1 и 39,1%; 93,8 и 46,8% соответственно; $p < 0,001$).

В литературе отмечалось, что эпизоды снижения доставки кислорода, сопровождающиеся повышением уровня лактата в крови более 2 ммоль/л в послеоперационном периоде, являются фактором риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у детей [14].

Полученные нами результаты соответствуют данным Л.А. Бокерия и соавт. (2011) [15], которые указывают на искусственную вентиляцию легких с рождения в качестве нехирургического фактора риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде.

Частота кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у детей грудного возраста с учетом наличия или отсутствия оцениваемого фактора риска отражена в табл. 2. Как следует из представленных данных, не было выявлено статистически значимых различий по частоте острого повреждения почек у детей грудного возраста при операциях с использованием и без использования искусственного кровообращения, с функционально единым желудочком, при врожденных пороках сердца с двухжелудочковой физиологией и с наличием или в отсутствие искусственной вентиляции легких перед оперативным вмешательством ($p>0,05$).

Кардиохирургически-ассоциированные острые повреждения почек достоверно чаще развивались у детей грудного возраста с уровнем лактата в плазме крови, превышавшим 2,5 ммоль/л перед оперативным вмешательством (96,4 и 30,8% соответственно; $p<0,001$).

J.J. Blinder и соавт. (2012) [3] провели ретроспективное исследование данных 430 детей в возрасте до 90 дней с врожденными пороками сердца; средний возраст больных на момент кардиохирургической операции составил 7 дней, масса тела 3,1 кг. Диагноз функционально единого желудочка установлен у 47% детей, из которых у 53% развилось кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек [3]. Наши результаты соответствуют данным этих авторов [3], которые выявили, что наличие функционально единого желудочка ассоциировано с более тяжелыми стадиями острого повреждения почек после операции в соответствии с критериями AKIN.

Заключение

Среди 214 доношенных детей в возрасте до 1 года с врожденными пороками сердца, перенесших операцию, кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек развилось у 54,7% новорожденных и у 46,2% детей грудного возраста. Одним из стати-

Таблица 1. Частота кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных ($n=95$) в зависимости от оцениваемого фактора риска

Table 1. Frequency of cardiac surgery-associated acute kidney injury in newborns ($n=95$) with or without risk factors

Фактор риска	Новорожденные с наличием оцениваемого фактора риска		Новорожденные без оцениваемого фактора риска		<i>p</i>
	число детей с ОПП/ общее число детей	%	число детей с ОПП/ общее число детей	%	
Уровень лактата в плазме крови $>2,5$ ммоль/л перед оперативным вмешательством	27/31	87,1	25/64	39,1	$<0,001$
Функционально единый желудочек	20/31	64,5	32/64	50	$>0,05$
Проведение ИВЛ перед оперативным вмешательством	15/16	93,8	37/79	46,8	$<0,001$
Использование ИК во время операции	25/38	65,8	27/57	47,4	$>0,05$

Примечание. ОПП – острое повреждение почек; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение.

Таблица 2. Частота развития кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у детей грудного возраста ($n=119$) с учетом наличия или отсутствия фактора риска

Table 2. Frequency of cardiac surgery-associated acute kidney injury in infants ($n=119$) with or without risk factors

Фактор риска	Грудные дети с наличием оцениваемого фактора риска		Грудные дети без оцениваемого фактора риска		<i>p</i>
	число детей с ОПП/ общее число детей	%	число детей с ОПП/ общее число детей	%	
Уровень лактата в плазме крови $>2,5$ ммоль/л перед оперативным вмешательством	27/28	96,4	28/91	30,8	$<0,001$
Функционально единый желудочек	7/11	63,6	48/108	44,4	$>0,05$
Проведение ИВЛ перед оперативным вмешательством	4/5	80	51/114	44,7	$>0,05$
Использование ИК	43/96	44,8	12/23	52,2	$>0,05$

ОПП – острое повреждение почек; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение.

стически значимых факторов риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных явилось проведение искусственной вентиляции легких перед оперативным вмешательством. Установлено, что повышение уровня лактата

в плазме крови более 2,5 ммоль/л перед кардиохирургическим вмешательством является фактором риска кардиохирургически ассоциированного повреждения почек как у новорожденных, так и у детей грудного возраста с врожденными пороками сердца.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Klauwer D., Neuhauser C., Thul J., Zimmermann R. Pädiatrische Intensivmedizin – Kinderkardiologische Praxis. Copyright by Deutscher Ärzte-Verlag GmbH 2013; 93–125
2. Li S., Krawczeski C.D., Zappitelli M., Devarajan P., Thiessen-Philbrook H., Coca S.G. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery – a prospective multicenter study. Crit Care Med 2011; 39(6): 1493–1499. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821201d3
3. Blinder J.J., Goldstein S.L., Lee V.V., Baycroft A., Fraser C.D., Nelson D., Jefferies J.L. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143: 368–374. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.06.021
4. Toth R., Breuer T., Cserep Z., Lex D., Fazekas L., Sapi E., et al. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. Ann Thorac Surg 2012; 93: 1984–1990. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.046
5. Aydin S.I., Seiden H.S., Blaufox A.D., Parnell V.A., Choudhury T., Punnoose A., Schneider J. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. Ann Thorac Surg 2012; 94: 1589–1595. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.06.050
6. Morgan C.J., Zappitelli M., Robertson C.M., Alton G.Y., Sauve R.S., et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. J Pediatr 2012; 162(1): 120–127.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.054
7. Taylor M.L., Carmona F., Thiagarajan R.R., Westgate L., Ferguson M.A., et al. Mild postoperative acute kidney injury and outcomes after surgery for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 146(1): 146–152. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.008
8. Alabbas A., Campbell A., Skippen P., Human D., Matsell D., Mammen C. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. Pediatr Nephrol 2013; 28(7): 1127–1134. DOI: 10.1007/s00467-0132454-3
9. Ricci Z., Di Nardo M., Iacoella C., Netto R., Picca S., Cogo P. Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. Pediatr Cardiol 2013; 34(6): 1404–1408. DOI: 10.1007/s00246-013-0662-z
10. Gil-Ruiz Gil-Esparza M.A., Alcaraz Romero A.J., Romero Otero A., Gil Villanueva N., Sanavia Morán E., Rodríguez Sánchez de la Blanca A. et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. Pediatr Nephrol 2014; 29(7): 1265–1272. DOI: 10.1007/s00467-014-2757-z
11. Piggott K.D., Soni M., Decampli W.M., Ramirez J.A., Holbein D., Fakioglu H., Blanco C.J., Pourmoghadam K.K. Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Neonates Following Surgery for Congenital Heart Disease. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2015; 6(3): 401–406. DOI: 10.1177/2150135115586814
12. Greenberg J.H., Zappitelli M., Devarajan P., Thiessen-Philbrook H.R., Krawczeski C., Li S. et al. Kidney outcomes 5 years after pediatric cardiac surgery: The TRIBE-AKI Study JAMA Pediatr 2016; 170(11): 1071–1078. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.1532. 80
13. Селиверстова А.А., Савенкова Н.Д., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б. Острое повреждение почек у новорожденных и детей грудного возраста с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств. Нефрология 2017; 21(3): 54–60. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-54-60. [Seliverstova A.A., Savenkova N.D., Hubulava G.G., Marchenko S.P., Naumov A.B. Acute kidney injury rate in neonates and infants after cardiac surgery. Nefrologiya (Nefrologia) 2017; 21(3): 54–60. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-54-60 (in Russ)]
14. Селиверстова А.А., Савенкова Н.Д., Марченко С.П., Наумов А.Б. Кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек у детей. Нефрология 2016; 20(3): 17–27 [Seliverstova A.A., Savenkova N.D., Marchenko S.P., Naumov A.B. Cardiac surgery-associated acute kidney injury in children. Nefrologiya (Nefrologia) 2016; 20(3): 17–27 (in Russ)]
15. Бокерия Л.А., Туманян М.Ф., Филаретова О.В., Андерсон А.Г., Трунина И.И., Харькин А.В. Нехирургические факторы риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств в неонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 56(6): 19–25. [Bockeria L.A., Tumanyan O.V., Filaretova O.V., Anderson A.G., Trunina I.I., Khar'kin A.V. Non-surgical risk factors of cardiosurgical interventions. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 56(6): 19–25. (in Russ)]
16. Seliverstova A.A., Savenkova N.D., Marchenko S.P. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. Pediatr Nephrol 2017; 32(9): 1689
17. Jenkins K.J., Gauvreau K., Newburger J.W., Spray T., Moller J.H., Iezzoni L.I. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123(1): 110–118.
18. Jenkins K.J., Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the risk adjustment in congenital heart surgery (RACHS-1) method. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124(1): 97–104.
19. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris B.A., Ronco C., Warnock D.G., Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11(2): R31. DOI: 10.1186/cc5713

Поступила: 17.12.18

Received on: 2018.12.17

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.

Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца

Ю.Г. Лугачева¹, И.В. Кулагина¹, И.А. Ковалев², Е.В. Кривошеков¹, О.С. Янулевич¹, Т.Е. Суслова¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

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

Risk factors of thrombotic complications in patients with single functional ventricle

Yu.G. Lugacheva¹, I.V. Kulagina¹, I.A. Kovalev², Ye.V. Krivoshekov¹, O.S. Yanulevich¹, T.E. Suslova¹

¹Scientific and Research Institute for Cardiology "Tomsk National Research Medical Center", Tomsk, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования: проанализировать показатели системы гемостаза и результаты молекулярно-генетического тестирования у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. В исследование были включены 102 больных ребенка. Всем пациентам выполнялась этапная хирургическая гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с целью выявления эпизодов тромбозов. Частота развития тромботических осложнений на разных этапах гемодинамической коррекции у обследованных пациентов с функционально единственным желудочком сердца составила 12,7%. Показатели плазменного звена гемостаза у наблюдавшихся больных характеризовались сбалансированностью гемостатических реакций в группе детей как с тромбозом, так и без такового. Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что носительство гетерозиготного генотипа 20210GA фактора II у пациентов с функционально единственным желудочком сердца увеличивало риск развития тромботических осложнений в 16 раз (15,4% у больных с тромбозом против 1,1% в группе без тромбоза; отношение шансов 16,0; 95% доверительный интервал 1,34–191,24; $p=0,028$). У всех пациентов с тромбозом в анамнезе было выявлено гомозиготное состояние по варианту 10976GG гена фактора VII ($p=0,017$).

Заключение: молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов генов системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца необходимо проводить для прогнозирования риска, своевременной профилактики и коррекции терапии тромботических осложнений на этапах хирургического лечения врожденного порока сердца.

Ключевые слова: дети, врожденный порок сердца, тромбоз, система гемостаза, полиморфизм генов, FII, FVII.

Для цитирования: Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Суслова Т.Е. Факторы риска развития тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 68–74. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-68-74>

Objective: to analyze the parameters of the hemostasis system and the results of molecular genetic testing in patients with a single functional ventricle. The study included 102 patients. All the patients underwent a staged surgical hemodynamic correction of a single functional ventricle. The authors performed a retrospective analysis of patient records in order to identify the episodes of thrombosis. The incidence of thrombotic complications at different stages of hemodynamic correction in the examined patients with a single functional ventricle was 12.7%. The indicators of plasma link hemostasis in the observed patients have been characterized by a balance of hemostatic reactions in the group of children with thrombosis and without. The results of a molecular genetic study demonstrated that the carrier of the heterozygous genotype of 20210GA factor II gene in patients with a single functional ventricle increased the risk of thrombotic complications 16 times (15.4% in patients with thrombosis versus 1.1% in the group without thrombosis; odds ratio 16.0; 95% confidence interval 1.34–191.24; $p=0.028$). All patients with thrombosis in the history revealed a homozygous condition according to variant 10976GG factor VII gene ($p=0.017$).

Conclusion: molecular genetic analysis of polymorphic variants of the hemostatic system in patients with a single functional ventricle is required to predict the risk, timely prevention and correction of thrombotic complications during the surgical treatment of congenital heart disease.

Key words: children, congenital heart disease, thrombosis, hemostasis system, gene polymorphism, FII, FVII.

For citation: Lugacheva Yu.G., Kulagina I.V., Kovalev I.A., Krivoshekov Ye.V., Yanulevich O.S., Suslova T.E. Risk factors of thrombotic complications in patients with single functional ventricle. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 68–74 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-68-74>

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Лугачева Юлия Геннадьевна — к.м.н., врач клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии
e-mail: julialugacheva@mail.ru

Кулагина Ирина Владимировна — к.м.н., зав. клинко-диагностической лабораторией НИИ кардиологии

Кривошеков Евгений Владимирович — д.м.н., вед. науч. сотр. отделения сердечно-сосудистой хирургии, зав. кардиохирургическим отделением 2 НИИ кардиологии

Янулевич Ольга Сергеевна — к.м.н., врач-детский кардиолог кардиохирургического отделения 2 НИИ кардиологии

Суслова Татьяна Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

634012 Томск, ул. Киевская, д. 111а

Ковалев Игорь Александрович — д.м.н., проф., зав. отделом детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва ул. Талдомская, д. 2

К критическим аномалиям развития сердца относится широкий спектр пороков, включая врожденные пороки с функционально единственным желудочком. Единственный желудочек сердца – это врожденный дефект, охватывающий большой спектр анатомических нарушений, при которых требуются последовательные этапы хирургических вмешательств. Многоэтапность и сложность хирургической коррекции врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком обуславливает у этих пациентов риск развития тромботических и геморрагических осложнений как на любом из этапов хирургической коррекции, так и при проведении инвазивных диагностических процедур, сопровождающихся катетеризацией сосудов. Кроме того, риск тромбообразования связан с использованием синтетических сосудистых протезов, изменениями венозного кровотока, возможной полицитемией [1]. В работах ряда авторов показан вклад генетических факторов риска в развитие тромботических осложнений [2, 3], в том числе у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 5]. В настоящее время проведение кроме общепринятых в клинической практике гемостазиологических тестов молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов системы гемостаза позволяет дать персонализированную оценку риска развития тромботических осложнений.

Цель исследования: анализ показателей системы гемостаза и результатов молекулярно-генетического тестирования у пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапах гемодинамической коррекции врожденного порока.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 102 ребенка с функционально единственным желудочком сердца (55 мальчиков и 47 девочек), находившихся на гос-

питализации в отделении детской кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2012 по 2014 г. Средний возраст больных детей составлял 3,3 (0,6; 5,0) года. Структура и частота врожденных пороков сердца среди обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам выполняли хирургическую гемодинамическую коррекцию функционально единственного желудочка. На I этапе проводилось паллиативное вмешательство, на II этапе – наложение двунаправленного cavoпупмонального соединения, III этапом коррекции было создание тотального cavoпупмонального соединения. Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК, а также истории болезни пациентов с врожденными пороками сердца.

Исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора DT-96 и реагентов компании «ДНК-Технология» (Россия). Панель исследуемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза состояла из следующих тестов – *FII*: 20210G>A (фактор II), *FV*: 1691G>A (фактор V), *FVII*: 10976G>A (фактор VII), *FXIII*: 163G>T (фактор XIII), *FGB*: 455G>A (фактор I), *PAI-1*: 675 4G/5G (ингибитор активатора плазминогена I типа).

Исследование показателей плазменного звена гемостаза было проведено до выполнения гемодинамической коррекции порока у 48 пациентов с функционально единственным желудочком сердца. Для характеристики плазменного звена гемостаза использовали следующие коагуляционные тесты: протромбиновое время, представленное в виде международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген.

Таблица 1. Структура врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком сердца у пациентов, включенных в исследование

Table 1. Structure of congenital heart disease with functional single ventricle of patients included in the study

Врожденный порок сердца	Число пациентов	
	абс.	%
Двуприточный левый желудочек	23	22,5
Атрезия трикуспидального клапана	17	16,7
Атрезия митрального клапана	9	8,8
Несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации	14	13,8
Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	6	5,9
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	22	21,6
Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой	2	1,9
Аномалия Эбштейна	2	1,9
Другие варианты порока сердца	7	6,9
Итого:	102	100

Для оценки антикоагулянтного потенциала крови использовали хромогенные методы определения активности антитромбина III и протеина C. Содержание в плазме данных показателей определяли на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием реагентов этой же фирмы. Для оценки маркеров активации системы гемостаза проводили определение растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) с помощью наборов компании «Технология-стандарт» (Россия). Насыщение капиллярной крови кислородом определяли по данным пульсоксиметрии с использованием монитора Life score IBSM-2301K (Nihon Kohden, Япония). Определение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита проводили на автоматическом гематологическом анализаторе (Pentra 80, ABX HORIBA, Франция) с использованием реагентов этой же фирмы.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ SPSS v.20.0, MedCalc v.17.9.7. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Сравнение частот генотипов осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (Y) на непрерывность при условии, что все значения частот сравниваемых признаков больше 5. При частотах меньше 5 сравнение проводили с использованием точного критерия Фишера (F). Проверку выборок

на соответствие нормальному закону распределения осуществляли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Вилка. Распределение изучаемых признаков не соответствовало нормальному закону распределения. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (IQR), где Ме – медианное значение показателя, IQR – интерквартильный интервал (Q1–Q4).

Результаты

При сравнительном анализе показателей системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца установлено, что до выполнения II этапа – операции наложения двунаправленного кавопульмонального соединения ($n=13$) и III этапа – создания тотального кавопульмонального соединения ($n=35$) медианы значений МНО, АЧТВ, а также уровней РФМК, фибриногена, антитромбина III и протеина C были сопоставимы (табл. 2). Активность антитромбина III у пациентов до наложения двунаправленного кавопульмонального соединения была ниже, чем до его создания, но статистически значимо не различалась и находилась в пределах 62,0–105,1 и 93,3–106,3% соответственно. Активность протеина C у больных до проведения II этапа оперативной коррекции находилась в интервале от 41,2 до 117,2% и была снижена (различие недостоверно) по сравнению с показателями у пациентов перед III этапом коррекции – 61,6–79,3% (см. табл. 2).

Таблица 2. Основные показатели системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца
Table 2. The main parameters of hemostatic system in patients with functional single ventricle

Показатель	Пациенты с ФЕЖС		p
	до ДКПС	до ТКПС	
МНО, усл. ед.	1,09 (1,08–1,18)	1,05 (0,95–1,12)	0,085
АЧТВ, с	33,0 (29,7–40,7)	30,0 (28,6–33,2)	0,458
РФМК, мг%	3,5 (3,5–4,2)	3,5 (3,2–4,5)	0,661
Фибриноген, г/л	2,9 (2,4–3,3)	3,0 (2,3–3,3)	0,572
Антитромбин III, %	75,3 (62,0–105,1)	98,5 (93,3–106,3)	0,191
Протеин C, %	64,9 (41,2–117,2)	70,6 (61,6–79,3)	0,722

Примечание. ФЕЖС – функционально единственный желудочек сердца; ДКПС – двунаправленное кавопульмональное соединение; ТКПС – тотальное кавопульмональное соединение; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибриномономерные комплексы.

Таблица 3. Гематологические показатели у пациентов с функционально единственным желудочком сердца
Table 3. Hematological parameters in patients with functional single ventricle

Показатель	Пациенты с ФЕЖС		p
	до ДКПС	до ТКПС	
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	6,3 (5,3–7,0)	5,95 (5,5–6,5)	0,861
Гемоглобин, г/л	154,0 (143,0–184,0)	169,0 (153,5–180,0)	0,105
Гематокрит, %	48,9 (43,9–54,3)	48,5 (46,0–52,3)	0,992

Примечание. ФЕЖС – функционально единственный желудочек сердца; ДКПС – двунаправленное кавопульмональное соединение; ТКПС – тотальное кавопульмональное соединение.

В группе пациентов перед проведением II ($n=17$) и III ($n=36$) этапов оперативной коррекции мы проанализировали ряд гематологических показателей (табл. 3). Достоверных различий по количеству эритроцитов, а также уровню гемоглобина и величине гематокрита не отмечено. При этом картина периферической крови характеризовалась увеличением количества эритроцитов по сравнению с возрастной нормой, что можно рассматривать как проявление вторичной полицитемии на фоне уменьшения парциального давления кислорода в крови (гипоксемии).

За весь период наблюдения из 102 обследованных пациентов с функционально единственным желудочком сердца у 13 был диагностирован тромбоз на различных этапах гемодинамической коррекции врожденного порока. На I этапе тромбоз диагностирован у 3 (23,1%) пациентов, на II этапе – у 8 (61,5%) и на III этапе – у 2 (15,4%). У 89 детей в период проведения хирургической коррекции порока не отмечалось признаков тромбоза. Среди пациентов с тромботическими осложнениями у 3 был диагностирован тромбоз подключичной вены, у 2 – тромбоз верхней поллой вены, у 3 – бедренной вены, у 1 – подвздошной вены. Тромбоз модифицированного шунта Блелока–Тауссиг диагностирован после хирургической коррекции порока у 2 больных. Тромбоз легочной артерии произошел у 2 детей (рис. 1).

Мы провели оценку показателей функционального состояния системы гемостаза и гематологических параметров у пациентов с тромбозом ($n=8$)

и без такового ($n=40$). Показатели плазменного звена системы (МНО, АЧТВ, РФМК, фибриногена) были сопоставимы в рассматриваемых группах. Показатели антикоагулянтного звена гемостаза (активность антитромбина III и протеина C) также не различались (табл. 4). Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и величина гематокрита были сопоставимы в рассматриваемых группах (табл. 5). На основании проведенных исследований мы сделали вывод, что у пациентов с тромбозом и без такового картина периферической крови соответствовала вторичной полицитемии на фоне уменьшения парциального давления кислорода в крови (гипоксемии). В нашей работе у пациентов с функционально единственным желудочком сердца с тромбозом ($n=8$) медиана SpO_2 в покое была статистически значимо снижена и равна 67,5% (60,0–78,2), у пациентов без тромбоза ($n=45$) – 78,0% (71,0–81,0; $p=0,030$).

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось однократно на этапах хирургического лечения у пациентов с функционально единственным желудочком сердца ($n=102$). С целью выявления генетических факторов риска развития тромботических осложнений был проведен анализ результатов молекулярно-генетического тестирования генов системы гемостаза в группах больных с тромбозом и без такового.

Полученные результаты показали (рис. 2), что носительство гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II в группе пациентов с тромбозом

Таблица 4. Основные показатели системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в группе с тромбозом и без него

Table 4. The main parameters of hemostatic system in patients with functional single ventricle in the group with and without thrombosis

Показатель	Пациенты с ФЕЖС		p
	с тромбозом	без тромбоза	
МНО, усл. ед.	1,09 (1,03–1,26)	1,08 (1,00–1,16)	0,199
АЧТВ, с	30,7 (28,1–36,1)	32,2 (29,8–34,6)	0,503
РФМК, мг%	3,5 (3,0–9,0)	3,5 (3,0–4,25)	0,385
Фибриноген, г/л	2,6 (1,9–8,5)	2,9 (2,5–3,3)	0,693
Антитромбин III, %	95,9 (82,0–105,8)	98,0 (81,3–106,2)	0,586
Протеин C, %	75,0 (46,4–121,8)	69,0 (61,9–80,1)	0,855

Таблица 5. Гематологические показатели у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в группе с тромбозом и без него

Table 5. Hematological parameters in patients with functional single ventricle in the group with and without thrombosis

Показатель	Группа пациентов с ФЕЖС		p
	с тромбозом	без тромбоза	
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	5,8 (5,2–6,4)	5,9 (5,3–6,8)	0,654
Гемоглобин, г/л	160,5 (152,2–171,7)	165,0 (145,5–180,0)	0,945
Гематокрит, %	48,0 (46,6–51,3)	48,9 (45,9–53,2)	0,888

встречалось значительно чаще, чем у больных без тромбоза (15,4% против 1,1%). Носительство этого нуклеотидного варианта увеличивало риск развития тромботических осложнений в 16 раз (отношение шансов – ОШ – 16,0; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,34–191,24; $p=0,028$). Кроме того, в группе пациентов с тромбозом статистически значимо ($p=0,017$) преобладал 10976GG генотип гена *FVII*. При расчете отношения шансов установлено, что носительство гомозиготного генотипа 10976GG гена фактора VII увеличивало риск развития тромботических осложнений в 12 раз (ОШ 12,51; 95% ДИ 0,71–217,9; $p=0,083$). При расчете отношения шансов у гетерозигот по нуклеотидному варианту 1691GA гена фактора V установлено, что носительство данного генотипа не влияло на риск тромбоза (ОШ 1,40; 95% ДИ 0,15–13,03; $p=0,767$). При анализе взаимосвязи генотипов системы гемостаза *FXIII* 163G>T, *FGB* 455G>A, *PAI-1* 675 4G/5G

в рассматриваемых группах пациентов мы установили, что носительство данных протромботических полиморфизмов не оказывало статистически значимого влияния на риск формирования тромбов.

Обсуждение

У пациентов с функционально единственным желудочком сердца в связи с особенностями венозного кровотока и изменениями реологических свойств крови одним из послеоперационных осложнений является тромбоз различной локализации [6]. В ряде исследований системы гемостаза у пациентов в периоде между выполнением двунаправленного cavoпюльмонального соединения и тотального cavoпюльмонального соединения описано снижение содержания VII фактора свертывания, протеинов C и S, что ведет к дисбалансу между про- и антикоагулянтной активностью факторов гемостаза [7, 8]. В нашем исследовании показатели плазменного звена

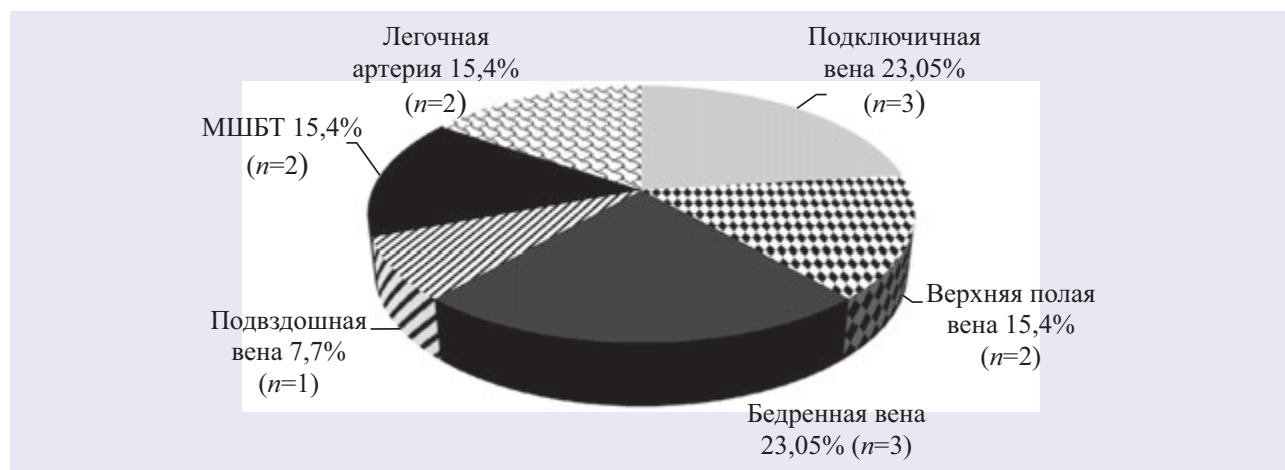


Рис. 1. Распределение пациентов ($n=13$) с функционально единственным желудочком сердца в зависимости от локализации тромбоза.

МШБТ – модифицированный шунт Блелока–Тауссиг.

Fig. 1. The distribution of patients with functional single ventricle depending on the localization of thrombosis.

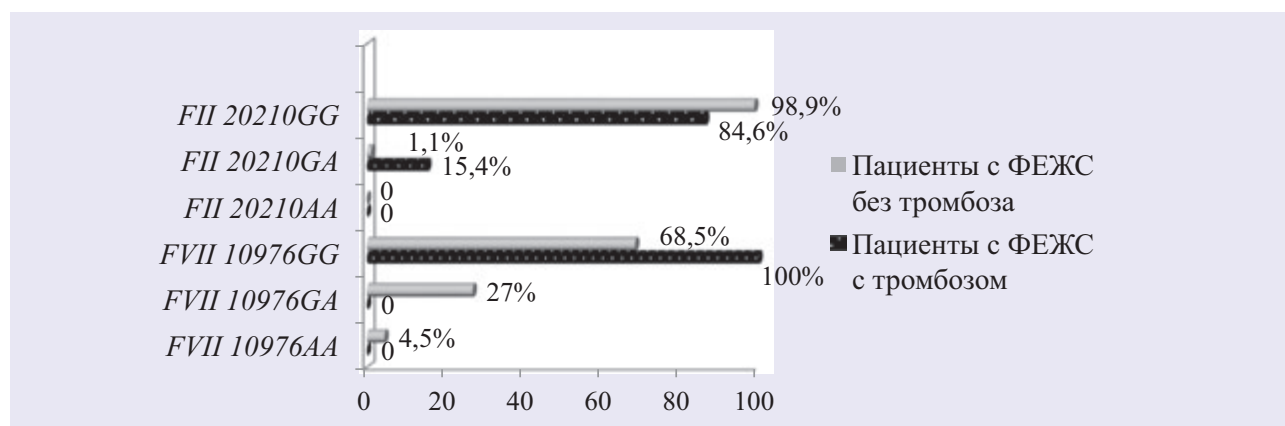


Рис. 2. Частота генотипов генов *FII* G20210A и *FVII* G10976A у пациентов с функционально единственным желудочком сердца с тромбозом и без тромбоза в анамнезе.

Fig. 2. The frequency of genotypes of genes *FII* G20210A and *FVII* G10976A in patients with functional single ventricle with thrombosis and without thrombosis in history.

системы гемостаза у больных детей в ходе гемодинамической коррекции врожденного порока в целом характеризовались сбалансированностью гемостатических реакций. Однако обращало внимание на снижение активности протеина С. В исследовании V. Chaloupecky и соавт. (2005) [9] показано, что почти у 50% пациентов после выполнения тотального кавопульмонального соединения отмечается снижение концентрации антитромбина III, протеина С и плазминогена. Снижение активности протеина С у наблюдавшихся больных мы связываем с нарушением функции печени, которое, как правило, возникает у этих пациентов в результате гемодинамической коррекции порока сердца. Возникающий дефицит протеина С служит фактором, увеличивающим риск развития тромбоза [10]. В ряде исследований системы гемостаза у больных с функционально единственным желудочком сердца выявлено снижение содержания протеина С, ведущее к дисбалансу между про- и антикоагулянтной активностью факторов гемостаза [11, 12].

В связи с многоэтапностью и сложностью хирургической коррекции врожденного порока сердца с функционально единственным желудочком у пациентов имеется риск развития тромботических осложнений как на любом из этапов хирургической коррекции, так и при проведении инвазивных диагностических процедур, сопровождающихся катетеризацией сосудов. По нашим данным, частота развития тромботических осложнений на разных этапах гемодинамической коррекции у детей с функционально единственным желудочком сердца составила 12,7%.

Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что носительство гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II у пациентов с функционально единственным желудочком сердца увеличивало риск развития тромботических осложнений в 16 раз. Гомозиготный генотип 20210AA гена фактора II в исследуемых группах не встречался. Полученные нами результаты согласуются с заключениями других авторов по отсутствию гомозиготного генотипа AA гена фактора II среди детей с венозными тромбозами [2, 3, 11, 12].

По данным различных исследований, гетерозиготное носительство 20210GA варианта гена фактора II у детей с венозными тромбозами встречается в 2–9% случаев. Риск возникновения тромбоза у таких детей увеличен в 3 раза (ОШ 3,38; 95% ДИ 0,15–74,4) [13]. R. Laugesaa и соавт. [14] показали, что риск развития церебральных венозных тромбозов повышен в 11,9 раза у детей – носителей гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II (ОШ 11,9; 95% ДИ 2,1–67,2).

В нашей работе мы не получили результатов, свидетельствующих, что наличие гетерозиготного носительства фактора V (Лейден) связано с риском

тромбоза. Однако рядом авторов показана роль носительства лейденской мутации в возникновении тромбоза у детей [2, 3, 11].

В нашем исследовании у всех пациентов с функционально единственным желудочком сердца и тромбозом в анамнезе было выявлено гомозиготное состояние по нуклеотидному варианту 10976GG гена фактора VII ($p=0,017$). В исследовании О.А. Львовой и соавт. (2011) [15] в группе пациентов с ишемическим инсультом не наблюдалось носительства генотипа 10976AA гена фактора VII. В литературе представлены противоречивые данные о влиянии полиморфизмов этого гена на состояние системы гемостаза [16, 17]. По мнению М. Ogawa и соавт. (2004) [16], наличие варианта 10976AA гена фактора VII приводит к снижению экспрессии гена и предупреждает развитие тромбозов. При анализе полиморфных вариантов генов системы гемостаза *FXIII*, *FGB*, *PAI-1* у обследованных пациентов мы не установили их взаимосвязи с риском развития тромбоза.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования мы предполагаем, что в реализации тромбоза на этапах хирургической коррекции врожденного порока сердца ключевую роль играет сочетание генетических факторов тромбогенного риска (гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II, гомозиготного генотипа 10976GG гена фактора VII), состояние тромботической готовности (снижение содержания протеина С в плазме крови) и особенности гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Заключение

Анализ результата молекулярно-генетического исследования показал, что носительство гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II увеличивало риск развития тромботических осложнений у детей с функционально единственным желудочком сердца. У всех пациентов с тромбозом в анамнезе выявлено гомозиготное состояние по варианту 10976GG гена фактора VII ($p=0,017$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости молекулярно-генетического анализа полиморфных вариантов генов системы гемостаза у больных с функционально единственным желудочком сердца для прогнозирования риска, своевременной профилактики и коррекции терапии тромботических осложнений на этапах хирургического лечения в комплексе с существующими алгоритмами диагностики и лечения врожденного порока сердца. Учитывая, что тромбозы в 61,5% случаев произошли у пациентов на этапе выполнения двунаправленного кавопульмонального соединения, молекулярно-генетические исследования для оценки тромбогенного риска следует проводить до выполнения гемодинамической коррекции врожденного порока сердца.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Van Brakel T., Schoof P., de Roo F., Nikkels P., Evens F., Haas F. High incidence of dacron conduit stenosis for extra-cardiac Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147(5): 1568–1572. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.013
2. Жданова Л.В., Патрушев Л.И., Долгих В.В. Полиморфизм генов, ответственных за тромбофилию и их влияние на развитие тромбозов в детском возрасте. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2013; 92(4): 115–118. [Zhdanova L.V., Patrushev L.I., Dolgikh V.V. Polymorphism of genes responsible for thrombophilia and their influence on the development of thrombosis in childhood. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk* (Bulletin of the East Siberian scientific center of the Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences) 2013; 92(4): 115–118. (in Russ)]
3. Yang J.Y., Chan A.K. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60(6): 1443–1462. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.09.004.
4. Alioglu B., Avci Z., Tokel K., Atac F., Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19(4): 294–304. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282fe73b1
5. Malbora B., Özbek N., Avci Z., Verdi H., Alioglu B., Varan B., Atac F. Role of Thrombophilic Mutations in Childhood Cardiac and Great Vessel Thrombosis. *J Pediatr Sci* 2014; 6(218): 1–9. DOI: 10.17334/jps.89654
6. Ganeshkrishnan K.T., Van Arsdell G.S., Dicke F.P., McCrindle B.W., Coles J.G. et al. Are bilateral superior vena cavae a risk factor for single ventricle palliation? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 711–716. DOI: 10.1016/S0003-4975(00)01627-1
7. Coon P.D., Rychik J., Novello R.T., Gaynor J.W., Spray T.L. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(6): 1990–1994.
8. Jahangiri M., Kreutzer J., Zurakowski D., Bacha E., Jonas R.A. Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(4): 778–782. DOI: 10.1067/mtc.2000.108903
9. Chaloupecky V., Svobodova I., Hadacova I., Tomek V., Hučin B., Tláskal T. et al. Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary. *Heart* 2005; 91(1): 73–81. DOI: 10.1136/hrt.2003.026419
10. Konstantinov I.E., Puga F.J., Alexi-Meskishvili V.V. Thrombosis of intracardiac or extracardiac conduits after modified Fontan operation in patients with azygous continuation of the inferior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1641–1644.
11. Белоусова Т.В., Анмут С.Я., Плюшкин В.А. Асептический церебральный венозный тромбоз у новорожденного с наследственной тромбофилией. Сибирское медицинское обозрение 2014; 87(3): 85–87. [Belousova T.V., Anmut S.Ya., Plyushkin V.A. Aseptic cerebral venous thrombosis in a newborn with hereditary thrombophilia. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2014; 87(3): 85–87. (in Russ)]
12. Жарков П.А., Ройтман Е.В., Свириш П.В., Ларина Л.Е., Вдовин В.В., Малицына Т.А. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития венозного тромбоза у детей. Гематология и трансфузиология 2012; 57(4): 27–32. [Zharkov P.A., Roitman E.V., Svirin P.V. et al. Influence of prothrombotic polymorphisms on the risk of venous thrombosis in children. *Gematologiya i transfuziologiya* (Hematology and Transfusiology) 2012; 57(4): 27–32. (in Russ)]
13. Albiseti M., Moeller A., Waldvodel K., Bernet V. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. *Acta Haematol* 2007; 117(3): 149–155. DOI: 10.1159/000097462
14. Laugesaar R., Kahre T., Kolk A., Uustalu Ü., Kool P., Talvik T. Factor V Leiden and prothrombin 20210G >A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr* 2010; 99(8): 1168–1174. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01784.x
15. Львова О.А., Ковтун О.П., Чегодаев Д.А. Генетически детерминированные нарушения гемокоагуляции как причина ишемических инсультов у детей. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 2011; 12(2): 3–9. [L'vova O.A., Kovtun O.P., Chegodaev D.A. Genetically determined disorders of blood coagulation as a cause of ischemic strokes in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) 2011; 12(2): 3–9. (in Russ)]
16. Ogawa M., Abe S., Biro S., Saigo M., Kihara T., Setoyama S. et al. R353Q Polymorphism, Activated Factor VII, and Risk of Premature Myocardial Infarction in Japanese Men. *Circulation* 2004; 68(6): 520–525. DOI: 10.1253/circj.68.520

Поступила: 29.01.19

Received on: 2019.01.29

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.

Ранний врожденный сифилис: решенные и нерешенные вопросы диагностики

Н.В. Матыскина, Т.Е. Таранушенко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Early congenital syphilis: solved and unresolved problems of diagnosis

N.V. Matyskina, T.E. Taranushenko

Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Цель исследования. Анализ результатов клинико-лабораторных исследований детей, рожденных женщинами с сифилитической инфекцией, и выделение наиболее клинически значимые критерии, позволяющие оптимизировать диагностику раннего врожденного сифилиса.

Методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 547 новорожденных детей, рожденных женщинами, которые перенесли сифилитическую инфекцию.

Результаты. Установлено, что диагностическая чувствительность иммуноферментного анализа с определением специфического IgM составила 86,6%, полимеразной цепной реакции с определением ДНК *Treponema pallidum* — 91,6%.

Заключение. Оптимизация скринингового обследования новорожденных от матерей, имеющих в анамнезе сифилитическую инфекцию, может быть достигнута путем сокращения числа лабораторных методик (реакция микропреципитации и реакция пассивной гемагглютинации) при условии обязательного определения специфических IgM и IgG в 1-е сутки жизни с последующим решением вопроса о дальнейшей подтверждающей диагностике (динамика титра IgG и определение наличия ДНК *T. pallidum*, а также инструментальных методов исследования).

Ключевые слова: дети, новорожденные, ранний врожденный сифилис, лабораторная диагностика, специфические IgM и IgG, полимеразная цепная реакция.

Для цитирования: Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е. Ранний врожденный сифилис: решенные и нерешенные вопросы диагностики. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 75–80. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-75-80>

Objective. To analyze the results of clinical and laboratory studies of children born to women with syphilitic infection, and select the most clinically significant criteria to optimize the diagnosis of early congenital syphilis.

Methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of 547 newborns born to women with a syphilitic infection.

Results. The diagnostic sensitivity of the enzyme immunoassay with the determination of specific IgM was 86.6%, the polymerase chain reaction with the detection of *Treponema pallidum* DNA was 91.6%.

Conclusion. The examination of newborns from mothers with a syphilitic infection can be optimized by reducing the number of laboratory techniques (microprecipitation reaction and passive haemagglutination reaction), subject to the mandatory determination of specific IgM and IgG in the first day of life, followed by further confirmation of diagnostics (IgG titer dynamics and the determination of the presence of *T. pallidum* DNA, as well as instrumental methods of research).

Key words: children, newborns, early congenital syphilis, laboratory diagnostics, specific IgM and IgG, polymerase chain reaction.

For citation: Matyskina N.V., Taranushenko T.E. Early congenital syphilis: solved and unresolved problems of diagnosis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(2): 75–80 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-75-80>

В современном политическом и экономическом развитии страны все большую актуальность приобретают социально-значимые заболевания, влияющие на демографические процессы и здоровье населения [1–3]. Сифилис остается одной из глобальных проблем в неонатологии. Несмотря на наличие эффективных методов профилактики, а также эффективных и относительно недорогих способов лечения, в мире ежегодно заболевают сифилисом 12 млн человек. При сифилисе во время бере-

менности возможна передача инфекции от матери плоду, в результате чего развивается врожденный сифилис. Частота тяжелых неблагоприятных исходов беременности при этом достигает 80%, примерно 25% беременностей заканчивается мертворождением или самопроизвольным абортom. Еще в 25% случаев наблюдаются низкая масса при рождении и тяжелый врожденный сифилис, повышающие риск перинатальной смерти. Несмотря на это, ущерб, наносимый врожденным сифилисом, по-прежнему недооценивают [4–6].

Совершенствование диагностики врожденного сифилиса связано с определенными проблемами — противоречивы данные о специфичности и чувствительности методов, регламентируемых Приказом 30 июля 2001 года №291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» и Приказом от 26 марта 2001 года №87 «О совершенствовании серологической диа-

© Н.В. Матыскина, Т.Е. Таранушенко, 2019

Адрес для корреспонденции: Матыскина Наталья Владимировна — асс. кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0002-9312-0129 e-mail: mnv72@mail.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-2500-8001 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

гностики сифилиса» Минздрава РФ по диагностике раннего врожденного сифилиса, неоднозначны представления о причинах ложноположительных и ложноотрицательных результатах серологических трепонемных тестов при раннем врожденном сифилисе и недостаточности сведений о сроках появления специфических иммуноглобулинов классов М и G, а также о продолжительности периода полужизни их в постнатальном периоде [7–11]. Как отмечают многие специалисты, выявление скрытого раннего врожденного сифилиса представляет значительные трудности, заключающиеся как в гипер-, так и в гиподиагностике [12–14].

В целях решения вопросов охраны здоровья назрела необходимость для анализа и прогнозирования использования современных диагностических технологий с учетом множества взаимосвязанных и взаимозависимых факторов (риска), участвующих в развитии заболевания [15–17]. В настоящей работе представлен опыт комплексного клинико-лабораторного обследования 547 новорожденных детей, рожденных женщинами, перенесшими сифилитическую инфекцию, с оценкой трепонемных и нетрепонемных тестов в диагностике раннего врожденного сифилиса за 2004–2016 гг.

Цель исследования: проанализировать результаты клинико-лабораторных исследований детей, рожденных женщинами с сифилитической инфекцией, и выделить наиболее клинически значимые критерии, позволяющие оптимизировать диагностику раннего врожденного сифилиса.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 547 новорожденных детей, рожденных женщинами, в анамнезе которых документально подтверждена сифилитическая инфекция. Диагностика заболевания выполнялась на основании Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом (2015). Анализ каждого случая проводился по единому протоколу, включающему данные анамнеза матери, клинические проявления у новорожденного ребенка, результаты рентгенологического исследования и серологических нетрепонемных реакций: реакция микропреципитации (РМП) и трепонемных серологических тестов – иммуноферментный анализ (ИФА) с определением специфических IgM и IgG и реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Серологические исследования выполнялись в 1-е сутки жизни и в динамике титра антител на 7–8-е сутки. Все дети были осмотрены окулистом, оториноларингологом и дерматовенерологом.

Полученные результаты позволили сформировать 3 группы детей с рождения до 28 дней жизни: 1-я – 114 новорожденных с симптомами раннего врожденного сифилиса; 2-я группа – 117 больных со скрытым ранним врожденным сифилисом; 3-я

группа – 166 новорожденных, имеющих специфические трепонемные антитела как следствие трансплацентарного переноса. Критерии формирования групп: указание на документально подтвержденную сифилитическую инфекцию у матери в анамнезе; клинический симптомокомплекс, характерный для врожденного сифилиса; результаты лабораторных исследований, подтверждающие диагноз. В контрольную группу вошли 150 детей I и II групп здоровья в раннем неонатальном периоде (первые 7 сут жизни) от здоровых матерей.

Объем исследований

Определение клинического профиля заболевания у детей с врожденным сифилисом включало выявление специфических клинических симптомов и сопутствующих состояний; клинический и биохимический анализы крови (с определением уровня билирубина и фракции, трансаминаз, холестерина и др.); серологическое исследование крови в соответствии с инструкцией по выполнению серологических реакций на сифилис (приказ МЗ РФ №87 от 26.03.2001 года «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса»); рентгенологическое исследование длинных трубчатых костей, ультразвуковое исследование головного мозга, печени и селезенки, анализ ликвора с оценкой физико-химических свойств (объем, цвет, характер), подсчетом количества клеток, микроскопией и цитологическим исследованием препарата, биохимическим и микробиологическим анализом. Серологическое исследование крови новорожденных в 1-е сутки жизни осуществляли с постановкой РМП, РСК, РПГА и определением IgM на тест-системах «РекомбиБест антипаллидум-IgM», ЗАО «Вектор-Бест» и IgG – «РекомбиБест антипаллидум-IgG», ЗАО «Вектор-Бест» методом ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (серии 0981 и 0790), диагностическая чувствительность составляет для 306 клинических образцов – 99,6%, специфичность – 99,8%. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) выполняли по протоколу, предложенному фирмой – производителем тест-систем «Ниармедик» (Москва). Лабораторные исследования выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

При статистической обработке полученных данных использованы программы IBM SPSS Statistics 20. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественными характеристиками выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах

при справедливости нулевой гипотезы. Рассчитанные значения критерия χ^2 сравнивали с критическими значениями для заданного числа степеней свободы. В случае если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делали вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Результаты и обсуждение

При врожденной сифилитической инфекции наблюдается поражение различных органов и систем с нарушением их функции. Однако спектр и выраженность симптоматики, а также сопоставление клинико-анамнестических данных с результатами лабораторных исследований в настоящее время остаются предметом обсуждений [15–16, 18–20].

На основании наших наблюдений у 114 детей с подтвержденным ранним врожденным сифилисом и клиническими проявлениями установлена следующая частота специфических клинических симптомов (табл. 1). Ведущим (наиболее частым) клиническим проявлением раннего врожденного сифилиса был остеохондрит 1–2-й степени, выявленный у 75,4% новорожденных (остеохондрит 1-й степени – 18,4%, 2-й степени – 57,0%). Диагноз подтвержден результатами рентгенологического исследования. Периостит обнаружен у 21,1% детей и рассматривался как специфический процесс только в сочетании с положительными серологическими реакциями.

Вторым по частоте клиническим проявлением сифилиса в данной группе был сифилитический ринит, который диагностирован сразу после рождения у 16,7% новорожденных и проявлялся заложенностью носа и необильным слизистым отделяемым, а также гепатит, диагностированный у 11,4% новорожденных. Гепатит сопровождался желтушным и гепатолиенальным синдромами, максимальная концентрация общего билирубина составила от 296,8 до 416,8 мкмоль/л с преобладанием прямой фракции.

У 17 (14,9%) детей после начала антибактериальной терапии отмечено ухудшение состояния с повышением температуры тела до субфебрильной и появлением розеолезных высыпаний. Подобное явление расценено как реакция обострения Лукашевича–Яриша–Герксгеймера. У 11,4% больных отмечено шелушение на ладонях и подошвах. С одинаковой частотой (в 4,4%) диагностированы менингоэнцефалит и пневмония (по результатам секционного материала). Зарегистрировано по 7 (6,1%) случаев нефрозонофрита и врожденного хориоретинита и 3 (2,6%) наблюдения катаракты.

Серологическое исследование – РМП, РПГА и ИФА с определением титров IgM и IgG – проводилось до начала антибактериальной терапии в 1-е сутки жизни детей и одновременно с исследованием материнской крови (табл. 2). Положительные резуль-

таты РМП (титр ребенка минимум в 2 раза выше материнского) с указанными антигенами получены в 1-й группе в 65,7% случаях, во 2-й группе – в 51,7%, в 3-й группе – в 67,6%. При РПГА (титр ребенка минимум в 2 раза выше материнского) агглютинация регистрировалась в 1-й группе у 69,4% обследованных, во 2-й группе – у 89,6% и в 3-й – у 72,8%. В контрольной группе все результаты были отрицательными. Указание на позитивность РМП и РПГА в 3-й группе обследованных не могло служить абсолютным подтверждением внутриутробной инфекции, а служило результатом вовлечения в реакцию материнских антител IgG, прошедших плацентарный барьер, так как титры новорожденного были меньше материнских. Результаты неспецифических серологических тестов подтверждают недостаточную информативность РМП и РПГА в диагностике раннего врожденного сифилиса.

Оценка специфического гуморального иммунного ответа выполнялась иммуноферментным методом с определением IgM и IgG у новорожденных. Известно, что у ребенка при рождении могут определяться IgG, которые проходят плацентарный барьер и являются материнскими. IgM, благодаря большой молекулярной массе, не проникают через плаценту к плоду; их обнаружение у новорожденных указывает на инфицирование плода (продукция IgM может начинаться с 3-го месяца внутриутробного развития) [9–12]. Диагностика раннего врожденного сифилиса, основанная на определении специфических иммуноглобулинов, позволяет дифференцировать прошедшие плацентарный барьер антитела от матери,

Таблица 1. Специфические проявления раннего врожденного сифилиса у детей 1-й группы, n=114

Table 1. Specific manifestations of early congenital syphilis in children of group 1, n=114

Клинические проявления	Число детей	
	абс.	%
Розеолезная сыпь	17	14,9
Шелушение ладоней и подошв	13	11,4
Ринит	19	16,7
Остеохондрит	86	75,4*
1-й степени	21	18,4
2-й степени	65	57,1
Периостит	24	21,1
Пневмония	5	4,4
Гепатит	19	16,7
Нефрит	7	6,1
Менингоэнцефалит	5	4,4
Катаракта	3	2,6
Хориоретинит	7	6,1

*Достоверность различий по сравнению с частотой других клинических проявлений ($p < 0,05$).

наличие которых не подтверждает внутриутробное инфицирование, и собственные антитела ребенка, образующиеся внутриутробно при состоявшейся встрече с возбудителем. Наличие антитрепонемных IgM служит серологическим подтверждением инфицированности ребенка [11–15].

По нашим данным, у большинства детей в 1-й и 2-й группах был определен статистически значимый титр IgM и IgG (см. табл. 2). При этом в 3-й группе детей с трансплацентарным переносом антител положительный результат IgM выявлен у 3,6% новорожденных (при последующем обследовании уровень IgM был отрицательным и диагноз раннего врожденного сифилиса исключен), IgG — у 73,5%. В контрольной группе IgM не определялись, а IgG был отрицательным у всех детей.

Возможными причинами отсутствия IgM у детей 1-й и 2-й групп могут быть либо стихание острой фазы иммунного ответа при внутриутробной манифестации инфекции, что подтверждается клиническим симптомокомплексом к моменту рождения, либо окончание периода полужизни IgM в постнатальный период к моменту проведения лабораторного исследования (1-е сутки). Следует отметить, что в литературе недостаточно данных о периоде полужизни IgM при сифилитической инфекции у детей [15–20]. Положительные значения IgM в 3-й группе, возможно, обусловлены сопутствующей инфекционной патологией или низкой специфичностью используемых тест-систем [9, 13–15].

Недостатки серологической диагностики и современные требования к верификации возбудителя при любой инфекции определяют необходимость поиска информативных тестов по выявлению патогена. Одним из наиболее информативных методов лабораторного обнаружения ДНК возбудителя служит ПЦР. Данные литературы по чувствительности и специфичности этого метода при раннем врожденном сифилисе недостаточны [8–10].

Выявление ДНК *Treponema pallidum* в образцах крови методом ПЦР было осуществлено у 450 больных, в том числе в 1-й группе у 90 детей, во 2-й группе — у 100, в 3-й группе — у 140 и в контрольной группе — у 120. В 1-й и 2-й группах ДНК

T. pallidum обнаружена в 88,9 и 94,0% наблюдений соответственно; у всех детей 3-й и контрольной групп получен отрицательный результат.

Проведено сопоставление результатов исследований по выявлению ДНК *T. pallidum* и IgM в крови. В 1-й группе сочетание положительных результатов обнаружено в 88,9% проб. Позитивный результат теста на ДНК *T. pallidum* в отсутствие IgM выявлен у 6,7% обследованных. Отрицательный анализ на антиген при наличии IgM зарегистрирован в 4,4%. Ни в одном случае не установлено совпадение отрицательных результатов. Во 2-й группе совпадение положительных результатов отмечено в 94,0% проб. ДНК *T. pallidum* в отсутствие IgM выявлена у 4,0% новорожденных. Отрицательный тест на ДНК *T. pallidum* при наличии IgM зарегистрирован в 2,0%. Случаев совпадения отрицательных результатов также не было.

В 3-й группе риска развития раннего врожденного сифилиса сочетание положительных результатов ПЦР и ИФА не установлено. В контрольной группе все анализы ПЦР были отрицательными и в 100% случаев совпали с отрицательным серологическим результатом.

Установлено, что диагностическая чувствительность ПЦР (процент положительных результатов у лиц с данной инфекцией) составила 91,6%; специфичность (процент отрицательных результатов у здоровых людей) — 100%. При общепризнанной 100% специфичности метода ПЦР нами выявлена его высокая чувствительность, что обуславливает необходимость дальнейших исследований по использованию данного метода для диагностики раннего врожденного сифилиса.

Заключение

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных с сифилисом (Москва, 2015) обследование новорожденного от матери, больной или болевшей сифилисом, на этапе родильного дома предполагает проведение лабораторного обследования с использованием трепонемных и нетрепонемных тестов. Вместе с тем результаты нашего обследования детей с ранним вро-

Таблица 2. Положительные результаты нетрепонемных и трепонемных серологических реакций у новорожденных детей трех групп

Table 2. Positive results of non-treponemal and treponemal serological tests in newborns of the three groups

Группа детей	Серологические тесты			
	РМП, абс. (%)	РПГА, абс. (%)	ИФА (IgM), абс. (%)	ИФА (IgG), абс. (%)
1-я, n=114	75 (65,7)	79 (69,4)	94 (82,9)	101 (89,4)
2-я, n=117	60 (51,7)	104 (89,6)	106 (91,2)	102 (87,4)
3-я, n=166	112 (67,6)	130 (78,2)	6 (3,6)	122 (73,5)
Контрольная, n=150	—	—	—	—

Примечание: РМП — реакция микропреципитации; РПГА — реакция пассивной гемагглютинации; ИФА — иммуноферментный анализ.

жденным сифилисом и подозрением на это заболевание показали, что серологические методы верификации сифилитической инфекции у новорожденных с помощью трепонемных тестов достаточно информативны и могут быть рекомендованы для скрининговой диагностики (первого этапа обследования). При возникновении спорных вопросов обсуждается расширение объема обследования с определением ДНК *T. pallidum* методом ПЦР (второй этап обследования). Указанный двухэтапный подход наряду с другими обязательными критериями раннего врожденного сифилиса (анамнез, клинические проявления, данные инструментальных исследований) позволяют усовершенствовать и оптимизировать оказание медицинской помощи детям, родившимся от матерей с сифилитической инфекцией. Сведений литературы по обследованию детей с ранним врожденным сифилисом недостаточно, что служит дополнительным подтверждением необходимости поиска новых подходов в ранней диагностике врожденной сифилитической инфекции [10–16].

Выводы

1. При наличии раннего врожденного сифилиса наиболее частым клиническим проявлением служит

остеохондрит 1-й, 2-й степеней, выявленный у 75,4% новорожденных.

2. Использование нетрепонемных тестов (РМП) показало низкую диагностическую чувствительность (51–66%); проведение трепонемного теста с определением IgM в крови имеет более высокую диагностическую значимость — 86,6%. Серологическая диагностика раннего врожденного сифилиса у новорожденных в 1-е сутки жизни с применением нетрепонемных тестов недостаточно информативна и требует уточняющей диагностики с использованием трепонемных реакций и последующего динамического дообследования на втором этапе выхаживания с привлечением дополнительных медицинских ресурсов.

3. Оптимизация скрининга новорожденных из групп риска развития раннего врожденного сифилиса может быть достигнута путем обязательного определения специфических IgM и IgG в 1-е сутки жизни с последующим решением вопроса о проведении дальнейшей подтверждающей диагностики (определение ДНК *T. pallidum* методом ПЦР); совершенствование диагностики позволит сократить финансовые затраты при обследовании детей с подозрением на ранний врожденный сифилис.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006 — 2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии 2017; 5: 16–25. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E. The Incidence of syphilis in the Russian Federation for the period 2006 — 2016. Vestnik dermatologii i venerologii 2017; 5: 16–25. (in Russ)]
2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М., 2015; 45. [Federal clinical practice guidelines for the management of patients with syphilis. Moscow, 2015; 45. (in Russ)]
3. Дмитриев А.В., Ткаченко Т.Г., Федина Н.В., Шатская Е.Е. Ранний врожденный сифилис: эпидемиологическая характеристика и клинические варианты. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 2: 103–107. [Dmitriev A.V., Tkachenko T.G., Fedina N.V., Shatskaya E.E. Early congenital syphilis: epidemiological characteristics and clinical options. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2016; 2: 103–107. (in Russ)]
4. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Асхаков М.С. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? Medicus 2015; 1: 12–14. [Chebotarev V.V., Chebotareva N.V., Ashakov M.S. Syphilis: was it predictable situation? Medicus 2015; 1: 12–14. (in Russ)]
5. Gupta R., Vora R.V. Congenital syphilis, still a reality. Indian J Sex Transm Dis 2013 34(1): 50–52. DOI: 10.4103/0253-7184.112941
6. Zhang R.-L., Zhang J.-P., Wang Q.-Q. Recombinant Treponema pallidum protein Tp0965 activates endothelial cells and increases the permeability of endothelial cell monolayer. PloS One 2014; 9(12): e115134. DOI: 10.1371/journal.pone.0115134.
7. Корсунская И.М., Леощенко Е.П., Шахзадов В.В., Воронцова И.В., Кулешов А.Н., Сакания Л.Р. Ошибки в диагностике сифилиса. Consilium Medicum. Дерматология (Приложение) 2017; 1: 21–22. [Korsunskaya I.M., Levochenko E.P., Shahzadov V.V., Vorontsova I.V., Kuleshov A.N., Sakania L.R. Errors in the diagnosis of syphilis. Consilium Medicum Dermatol (Suppl) 2017; 1: 21–22. (in Russ)]
8. Егорова М.О., Поletaева О.А. Лабораторная диагностика сифилиса и ее возможности. Справочник заведующего КДЛ 2015; 2: 25–37. [Egorova M.O., Poletaeva O.A. Laboratory diagnostics of syphilis and its possibilities. Spravochnik zaveduyushchego KDL (Directory of the head of CDL) 2015; 2: 25–37. (in Russ)]
9. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I). Вестник дерматологии и венерологии 2015; 2: 11–22. [Krasnoselskikh T.V., Sokolovskiy E.V. Current standards for diagnosis of syphilis: comparing the russian and foreign guidelines (part I). Vestnik dermatologii i venerologii 2015; 2: 11–22. (in Russ)]
10. Матыскина Н.В., Артюхов И.П., Таранушенко Т.Е. Оптимизация диагностики раннего врожденного сифилиса у новорожденных детей. Вопросы практической педиатрии 2017; 12(6): 16–22. [Matyskina N.V. Artyukhov I.P., Taranushenko T.E. Optimization of diagnosis of early congenital syphilis in newborns. Voprosy prakticheskoy pediatrii 2017; 12(6): 16–22. (in Russ)]
11. Castro A., Jost H., Cox D., Fakile Y., Kikkert S., Tun Y. et al. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithm. BMJ Open 2013; 3(9): e003347. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003347
12. Lee K., Park H., Roh E.Y., Shin S., Park K.U., Park M.H. et al. Characterization of sera with discordant results from

- reverse sequence screening for syphilis. Biomed Res Int 2013; 2013: 269347. DOI: 10.1155/2013/269347.
13. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е. Современные возможности диагностики раннего врожденного сифилиса у новорожденных детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95(2): 51–55. [Matyskina N.V., Taranushenko T.E. Modern possibilities of early congenital syphilis diagnostics in newborns. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2016; 95(2): 51–55. (in Russ)]
 14. Фриго Н.В., Жукова О.В., Пташинский Р.И., Негашева Е.С. Проблемы серологической диагностики сифилиса. Интерпретация результатов серологических исследований. *Клиническая дерматология и венерология* 2016; 15(1): 60–68. [Frigo N.V., Zhukova O.V., Ptashinsky R.I., Negasheva E.S. Problems of serological diagnosis of syphilis. Interpretation of the results of serological studies. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya (Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology)* 2016; 15(1): 60–68. (in Russ)]
 15. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Прохоренков В.И. Ранний врожденный сифилис: клинико-лабораторные особенности в неонатальном периоде. *Детские инфекции* 2015; 14(1):43–46. [Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Prokhorenkov V.I. Early Congenital Syphilis: Clinical and Laboratory Features in the Neonatal Period. *Detskie infektsii (Russian Journal of Children's Infections)* 2015; 14(1): 43–46. (in Russ)]
 16. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е. Клинико-лабораторные проявления инфекционного процесса у детей с ранним врожденным сифилисом. *Мать и дитя в Кузбассе* 2015; 1: 25–29. [Matyskina N.V., Taranushenko T.E. Clinical and laboratory manifestations of infection in children with early congenital syphilis. *Mat' i ditya v Kuzbasse* 2015; 1: 25–29. (in Russ)]
 17. Фриго Н.В., Жукова О.В., Сапожникова Н.А. Современные лабораторные методы и алгоритмы диагностики сифилиса. *Клиническая дерматология и венерология* 2015; 14(6): 56–61. [Frigo N.V., Zhukova O.V., Sapozhnikova N.A. Modern laboratory methods and algorithms for syphilis diagnosis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya (Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology)* 2015; 14(6): 56–61. (in Russ)]
 18. Brautigam C.A., Deka R.K., Liu W.Z., Norgard M.V. The Tp0684 (MglB-2) lipoprotein of *Treponema pallidum*: A glucose-binding protein with divergent topology. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161022. DOI: 10.1371/journal.pone.0161022
 19. Onesimo R., Buonsenso D., Gioè C., Valetini P. Congenital syphilis: remember to not forget. *BMJ Case Rep* 2012; 23 2012. DOI: 10.1136/bcr.01.2012.5597
 20. Arriagada D., Donoso A., Cruces P., Díaz F. Congenital syphilis: presenting as septic shock alter the neonatal period. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29(5): 558–563. DOI: 10.4067/S0716-10182012000600017

Поступила: 21.01.19

Received on: 2019.01.21

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.

Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения

И.В. Николаева¹, Г.С. Шайхиева¹, В.А. Анохин¹, А.Д. Царегородцев², И.Х. Шарафутдинов³

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

²ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГАУЗ «Клиника медицинского университета», Казань, Россия

Metabolic activity of intestinal microflora in newborns with a different mode of delivery

I.V. Nikolaeva¹, G.S. Shaikhieva¹, V.A. Anokhin¹, A.D. Tsaregorodtsev², I.Kh. Sharafutdinov³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Clinic of the medical university, Kazan, Russia

Изучены микробный состав и метаболическая активность кишечной микрофлоры у 20 детей, рожденных путем кесарева сечения (основная группа), и 20 детей, рожденных вагинальным путем (контрольная группа). У 4 (20%) детей основной группы и 6 (30%) детей контрольной группы бактериологическим методом из мекония выделены бифидобактерии в концентрации 105–1010 КОЕ/г. У детей обеих групп независимо от способа родоразрешения методом газожидкостной хроматографии выявлена метаболическая активность различных представителей кишечной микрофлоры, показатели которой были существенно ниже, чем у детей грудного возраста. Абсолютное и относительное содержание короткоцепочечных жирных кислот в меконии у детей обеих групп не различались. Данные газожидкостной хроматографии указывают на метаболическую активность микрофлоры мекония, в составе которой доминируют анаэробные популяции микробов и имеется высокая доля протеолитической и условно-патогенной флоры. Полученные данные подтверждают наличие процесса внутриутробной транслокации микробов от матери к ребенку и свидетельствуют о важности микрофлоры будущей матери в процессе формирования кишечной микрофлоры ребенка.

Ключевые слова: новорожденный, кесарево сечение, меконий, микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, газожидкостная хроматография.

Для цитирования: Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Анохин В.А., Царегородцев А.Д., Шарафутдинов И.Х. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 81–86. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-81-86>

The authors studied microbial composition and metabolic activity of the intestinal microbiota in 20 babies born by caesarean section (main group) and 20 babies born vaginally (control group). There were isolated bifidobacteria from meconium at a concentration of 105–1010 CFU/g by the bacteriological method in 4 (20%) children of the main group and 6 (30%) children in the control group. The gas-liquid chromatography revealed the metabolic activity of various representatives of the intestinal microflora in children of both groups, regardless of the mode of delivery; the indicators of metabolic activity were significantly lower than in the infants. The children in both groups had similar absolute and relative content of short-chain fatty acids in meconium. The data of gas-liquid chromatography indicate the metabolic activity of the meconium microbiota, which is dominated by anaerobic microbial populations and there is a high proportion of proteolytic and conditionally pathogenic flora. The data obtained confirm the process of intrauterine translocation of microbes from mother to child and indicate the importance of the microflora of the future mother in the process of forming the intestinal microbiota of the child.

Key words: newborn, cesarean section, meconium, microbiota, short-chain fatty acids, gas-liquid chromatography.

For citation: Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S., Anokhin V.A., Tsaregorodtsev A.D., Sharafutdinov I.H. Metabolic activity of intestinal microflora in newborns with a different mode of delivery. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 81–86 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-81-86>

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6646-302X
e-mail: irinanicolaeva1962@mail.ru

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

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2794-0989

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф., советник ректора Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Шарафутдинов Ильнур Хасанович — гл. врач Клиники медицинского университета

420012 Казань, ул. Толстого, д. 4

Кишечная микробиота человека в настоящее время является предметом пристального изучения ученых всего мира в связи с тем, что обеспечивает биохимическое, метаболическое, иммунологическое равновесие и колонизационную резистентность к инфекционным возбудителям, необходимые для поддержания гомеостаза человеческого организма [1, 2]. Формирование микрофлоры ребенка — мультифакторный процесс, который зависит от гестационного возраста, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды и других факторов [3, 4]. Во всех странах отмечается значительный рост частоты родоразрешения путем кесарева

сечения, достигающей 60–70% в отдельных странах; в Российской Федерации этот показатель составляет 18–28%. Имеются данные о неблагоприятном влиянии кесарева сечения на процесс развития кишечной микрофлоры и иммунной системы у детей, что ассоциируется с более высокой частотой возникновения у них некоторых заболеваний (атопический дерматит, диарея, целиакия и др.) [5, 6]. Кишечная микробиота детей, рожденных путем кесарева сечения, характеризуется низким содержанием бактероидов, бифидобактерий и лактобактерий и преобладанием микробов рода *Clostridium*, а также микробов кожи *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Propionibacterium spp.* [7–11].

В настоящее время недостаточно изучен вопрос об особенностях микробной колонизации в неонатальном периоде у детей после оперативного родоразрешения. Классический бактериологический метод исследования фекалий по современным представлениям недостаточно информативен для оценки состояния кишечной микробиоты, поскольку дает неполное представление о видовом составе микробов и не позволяет судить о функциональном состоянии кишечной микрофлоры [12]. В настоящее время в клинической практике и научных исследованиях широко используется метод газожидкостной хроматографии, основанный на определении метаболической активности кишечной микрофлоры по спектру и уровню короткоцепочечных жирных кислот, обнаруживаемых в фекалиях [13, 14]. В норме под действием анаэробной микрофлоры кишечника в процессе ферментации углеводов образуются различные короткоцепочечные жирные кислоты: уксусная (C_2), пропионовая (C_3), масляная (C_4), изомасляная (iC_4), валериановая (C_5), изовалериановая (iC_5), капроновая (C_6), изокапроновая (iC_6). Короткоцепочечные жирные кислоты имеют важнейшее значение для жизнедеятельности человеческого организма, поскольку стимулируют пролиферацию кишечного эпителия, поддерживают жизнедеятельность нормальной микрофлоры, обладают антибактериальной, антиканцерогенной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью, а также участвуют в поддержании электролитного баланса [15]. При различных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, применении антибиотиков состав и метаболизм кишечной микрофлоры изменяется. В настоящее время изучена метаболическая активность кишечной микрофлоры у здоровых детей, у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, а также при гастроэнтерологических заболеваниях и кишечных инфекциях различной этиологии [16–19].

Целью исследования явилось изучение микробного состава и метаболической активности кишечной

микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения.

Характеристика детей и методы исследования

Когортное проспективное исследование проводилось на базе отделения новорожденных роддома им. В.С. Груздева ГАУЗ «Клиника медицинского университета», клиничко-диагностической лаборатории «Ситилаб» (г. Казань). Обследованы 40 новорожденных детей. В исследование были включены здоровые доношенные дети (срок гестации 37–40 нед) с массой тела при рождении не менее 2900 г и оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов. Основную группу составили 20 детей, рожденные путем кесарева сечения, которое проводилось с целью профилактики несостоятельности рубца на матке после предыдущих оперативных родов, а также при ягодичном предлежании плода. В контрольную группу вошли 20 детей, рожденных путем вагинальных родов. Группы были сопоставимы по характеру течения антенатального и перинатального периодов и состоянию здоровья матерей и новорожденных детей (табл. 1, 2). Все дети при рождении были клинически здоровы и выписаны из родильного дома на 4–5-е сутки жизни. Дети, рожденные вагинальным путем, приложены к груди в родильном зале, рожденные путем кесарева сечения — в конце 1-х суток жизни.

Бактериологическое исследование мекония проводили в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003). Количественное содержание выделенных микроорганизмов выражали в виде десятичного логарифма ($\lg$ КОЕ/г).

Определение спектра короткоцепочечных жирных кислот в меконии проводили методом газожидкостной хроматографии. Изучали абсолютное содержание короткоцепочечных кислот с изомерами: уксусной, пропионовой, изомасляной, масляной, изовалериановой, валериановой, изокапроновой и капроновой кислот, а также отношение суммы изокилот к сумме соответствующих неразветвленных жирных кислот и анаэробный индекс.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10, табличного редактора Microsoft Excel 2007. Вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (p) считали равной менее 0,05.

Результаты

При бактериологическом исследовании мекония рост микрофлоры не выявлен у 30 (75%*) детей. У 10 (25%) детей в меконии обнаружены бифидобак-

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

Таблица 1. Характеристика течения антенатального периода в исследуемых группах

Table 1. Characteristics of the antenatal period in the studied groups

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)	p
Средний возраст матери, годы	30±5,4	27±5,5	>0,05*
Течение беременности:			
кольпит	4 (20%)	6 (30%)	>0,05**
угроза прерывания	6 (30%)	2 (10%)	>0,05**
бактериурия	4 (20%)	2 (10%)	>0,05**
инфекция мочевых путей	6 (30%)	2 (10%)	>0,05**
железодефицитная анемия	10 (50%)	10 (50%)	>0,05***
острая респираторная вирусная инфекция	0	4 (20%)	—

Примечание: * — двусторонний t-тест, ** — F-критерий, *** — критерий χ^2 .

Таблица 2. Характеристика детей, рожденных путем кесарева сечения (основная группа) и вагинальных родов (контрольная группа)

Table 2. Characteristics of children born by caesarean section and vaginal birth

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)	p
Средняя масса тела при рождении, г	3605±626	3512±494	>0,05*
Средний гестационный срок, нед	39	39	>0,05*
Мужской пол	8 (40%)	10 (50%)	>0,05**
Женский пол	12 (60%)	10 (50%)	>0,05**
Оценка по шкале Апгар, баллы	8	8	>0,05*

Примечание: * — двусторонний t-тест, ** — критерий χ^2 .

терии (у 4 в количестве 10^5 КОЕ/г, у 6 — в количестве 10^{10} КОЕ/г). Бифидофлора выявлена у 4 (20%) детей, рожденных вагинальным путем, и у 6 (30%) детей, рожденных путем кесарева сечения.

У всех новорожденных детей, независимо от способа родоразрешения, в меконии установлена метаболическая активность различных представителей кишечной микрофлоры, однако степень активности была существенно ниже аналогичных показателей микробиоты здоровых грудных детей (табл. 3). Абсолютное и относительное содержание короткоцепочечных жирных кислот в меконии у детей обеих групп достоверно не различалось. В обеих группах выявлена низкая концентрация всех короткоцепочечных кислот, причем наиболее низким было содержание уксусной кислоты. В общем спектре короткоцепочечных кислот была повышена доля пропионовой, масляной и изокислот. Индекс изокислот был повышенным в обеих группах в равной степени. Анаэробный индекс также в равной степени смещен в сторону отрицательных значений (–0,36).

Обсуждение

Желудочно-кишечный тракт содержит разнообразное и сложное микробное сообщество, которое играет ключевую роль в здоровье человека. В последние годы выявлено, что метаболиты кишечных микроорганизмов существенно влияют на физиологию и патологию хозяина [20, 21]. Колонизация кишечника микробами в раннем возрасте

имеет решающее значение для развивающейся иммунной системы новорожденных, метаболической функции и потенциально будущего здоровья. Ранее считалось, что развитие плода происходит в «стерильной» среде и микробная колонизация ребенка начинается во время родов при его прохождении через родовые пути матери. Данные представления существенно изменились в последнее десятилетие с внедрением молекулярно-генетических методов исследования микрофлоры человека. Бактерии различных родов обнаружены в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии новорожденных [22–24]. Выявлено существенное влияние срока родов, способа родоразрешения, характера вскармливания, антибактериальной терапии на процесс микробной колонизации новорожденных детей [4, 5, 7, 10].

Известно, что в толстой кишке при ферментации полисахаридов (неперевариваемых пищевых волокон и эндогенных субстратов) под воздействием анаэробных бактерий образуются короткоцепочечные жирные кислоты. Основным источником исходных субстратов сахаролитического брожения и протеолиза служат гликопротеиды слизи, гликокаликс, отмершие клетки эпителия и «остаточные» белки [16]. Определение содержания различных короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях дает наиболее полное представление о составе микрофлоры кишечника, что невыполнимо при использовании классиче-

Таблица 3. Концентрации короткоцепочечных жирных кислот в меконии у детей в зависимости от способа родов
 Table 3. Concentrations of short-chained fatty acids in meconium, depending on the method of delivery

Спектр кислот	Кесарево сечение (n=20)		Вагинальные роды (n=20)		Норма	
	абс.	отн. (ед.)	абс.	отн. (ед.)	абс.	отн. (ед.)
Уксусная (C ₂)	0,113±0,06 мг/г	0,745±0,06	0,114±0,05 мг/г	0,736±0,08	4,77±0,95 мг/г	0,938±0,039
Пропионовая (C ₃)	0,027±0,014 мг/г	0,185±0,07	0,029±0,014 мг/г	0,187±0,08	0,14±0,03 мг/г	0,028±0,002
Масляная (C ₄)	0,013±0,014 мг/г	0,069±0,04	0,013±0,014 мг/г	0,075±0,05	0,17±0,03 мг/г	0,034±0,003
ИзоСп	0,013±0,007 мг/г	0,079±0,03	0,010±0,004 мг/г	0,061±0,02	0,128±0,030 мг/г	0,024±0,002
ИзоСп/Сп, ед.	0,793±0,6		0,605±0,4		0,485±0,052	
АИ, ед.	–0,352±0,12		–0,378±0,17		–0,065±0,006	

Примечание. АИ – анаэробный индекс.

ского бактериологического анализа [13]. Каждая короткоцепочечная кислота образуется в процессе ферментации полисахаридов бактериями определенного вида, что позволяет судить о наличии и функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры. Короткоцепочечные кислоты представляют собой насыщенные жирные кислоты с прямой цепью, состоящие из атомов углерода. В кишечном тракте человека преобладают ацетат (уксусная кислота), пропионат (пропионовая кислота) и бутират (масляная кислота). Метаболиты кишечной микрофлоры участвуют в поддержании электролитного баланса в просвете кишечника, оказывают влияние на энергетический метаболизм, секрецию гормонов и служат своеобразными иммуномодуляторами. Одна из функций кислот также заключается в стимуляции жизнедеятельности нормальной микрофлоры [25]. При различных состояниях желудочно-кишечного тракта метаболизм, всасывание и соотношение разных видов короткоцепочечных жирных кислот меняются.

В нашей работе у новорожденных детей в меконии обнаружен весь спектр короткоцепочечных жирных кислот, однако абсолютное содержание их было очень низким по сравнению с таковым у детей старше 1 мес жизни. Спектр, концентрация и относительное содержание короткоцепочечных кислот в меконии не зависели от способа родоразрешения. В обеих группах наиболее низким (по сравнению с таковым у детей грудного возраста) было содержание уксусной кислоты. Известно, что уксусная кислота представляет собой метаболит облигатной микрофлоры и низкие показатели ее абсолютного или относительного содержания свидетельствуют о малой численности бифидо- и лактобактерий. В меконии новорожденных детей независимо от способа родоразрешения в общем спектре короткоцепочечных кислот была повышена доля пропионовой и масляной кислот, что свидетельствует об активности условно-патогенной флоры и строгих анаэробов (бактероидов, эубактерий, фузобактерий, копрококков и др.), которые продуцируют данные кислоты.

Известно, что сумма изокилот служит признаком активности протеолитической микрофлоры (*E. coli*, фекальные стрептококки), использующей в качестве питательного субстрата продукты белкового метаболизма. Повышение уровня изокилот свидетельствует о повышении протеолитической активности факультативных и остаточных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Индекс изокилот отражает соотношение протеолитической и сахаролитической активности анаэробной микрофлоры. Данный показатель был повышен в обеих сравниваемых группах (в основной – 0,793; в контрольной – 0,605; $p>0,05$). Полученные изменения указывают на преобладании протеолитической микрофлоры в меконии новорожденных.

Анаэробный индекс микрофлоры мекония в обеих группах был резко смещен в сторону отрицательных значений (–0,36±0,16). Известно, что данный показатель характеризует численное отношение строгих анаэробов к аэробам, а также к факультативно-анаэробным популяциям. Анаэробный индекс принимает отрицательные значения в случае преобладания в структуре микробиоценоза анаэробных популяций.

Заключение

Результаты анализа методом газожидкостной хроматографии и бактериологического исследования свидетельствуют о наличии и функциональной активности микробиоты мекония, что подтверждает гипотезу о внутриутробном этапе микробной колонизации плода. Микробиота мекония независимо от способа родоразрешения характеризуется доминированием анаэробных популяций микробов и высокой долей протеолитической и условно-патогенной флоры. Дети, рожденные здоровыми женщинами путем кесарева сечения и вагинальным путем, имеют равный «внутриутробный микрораспределительский старт», что служит важным доказательством роли микробиоты будущей матери в процессе формирования кишечной микробиоты ребенка. Неблагоприятные тенденции в процессе постнатального формирования кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, несомненно,

связаны с отсутствием экспозиции вагинальной и кишечной микрофлоры матери в родах, а также антибактериальной терапией и более длительным пребыванием матери и ребенка в родильном доме. Разработка алгоритма назначения антибиотиков

женщинам после операции кесарева сечения, раннее прикладывание к груди и назначение пробиотиков после рождения, с нашей точки зрения, может существенно улучшить характер микробной колонизации детей, рожденных путем кесарева сечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 300. [Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Dysbacteriosis of the intestine as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem. Moscow: GEOTAR-Media, 2007; 300. (in Russ)].
2. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017; 474(11): 1823–1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510
3. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J. et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers – the ALADDIN birth cohort. *Microbiol Ecol* 2014; 90(3): 791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434
4. Biasucci G., Rubini M., Riboni S., Morelli L., Bessi E., Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010; 86(1):13–18. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
5. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63(4): 559–566. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249
6. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(4): 634–642. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
7. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Nomoto K., Kawashima K., Nagata S. et al. Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View. *Front Microbiol* 2017; 8: 1388–1397. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01388
8. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Kawashima K., Nagata S., Nomoto K. et al. Sensitive quantitative analysis of the meconium bacterial microbiota in healthy term infants born vaginally or by cesarean section. *Front Microbiol* 2017; 7: 1997–2006. DOI:10.3389/fmicb.2016.01997
9. Tsuji H., Oozeer R., Matsuda K., Matsuki T., Ohta T., Nomoto K. et al. Molecular monitoring of the development of intestinal microbiota in Japanese infants. *Benef Microbes* 2012; 3(2): 113–125. DOI:10.3920/BM2011.0038
10. Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.А. Формирование кишечной микрофлоры у детей, рожденных естественным и оперативным путем. *Казанский медицинский журнал* 2009; 6(90): 852–856. [Nikolaeva I.V., Anohin V.A., Kupchihina L.N. The peculiarities of intestinal microflora formation in infants born naturally and by an operational technique. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2009; 6(90): 852–856. (in Russ)]
11. Dominguez-Bello M., Elizabeth K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS* 2010; 107(26): 11971–11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
12. Булатов В.П., Камалова А.А., Удачина Э.И., Зинкевич О.Д., Сафина Н.А., Шакирова А.Р. Современные методы диагностики дисбактериоза кишечника. *Практическая медицина* 2010; 6(45): 50–54. [Bulatov V.P., Kamalova A.A., Udachina E.I., Zinkevich O.D., Safina N.A., Shakirova A.R. Modern methods of diagnostics intestinal dysbiosis. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 6(45): 50–54. (in Russ)]
13. Мескина Е.Р. Особенности микробиоты у детей с отягощенным преморбидным состоянием при вирусных диареях. Способы коррекции нарушений. *РМЖ* 2011; 19(18):1126–1130. [Meskina E.R. Features of child's microbiota with a burdened premorbid state with viral diarrhea. *Methods of correcting violations. RMZh* 2011; 19(18): 1126–1130. (in Russ)]
14. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)* 2006; 2: 4–17. [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. *Gastroenterologiya (Suppl to Consilium Medicum)* 2006; 2: 4–17. (in Russ)]
15. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., Mackay C.R., Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91–119. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
16. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Ардатская М.Д. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей раннего возраста с нарушениями пищеварения. Эффективная фармакотерапия 2011; 29: 16–21. [Zaharova I.N., Sugyan N.G., Ardatskaya M.D. Metabolic activity of intestinal microflora in young children with digestive disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2011; 29: 16–21. (in Russ)]
17. Мартынова Г.П., Коган Н.В., Соловьева И.А. Нарушения метаболической активности кишечной микрофлоры и местного иммунитета при ротавирусной инфекции. *Детские инфекции* 2014; 13(2): 5–8. [Martynova G.P., Kogan N.V., Solov'eva I.A. Disturbance of metabolic activity of intestinal microflora and local immunity of rotavirus infection. *Detskie infektsii* 2014; 13(2): 5–8. (in Russ)]
18. Богданова С.В., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ильенко Л.И., Ревякина В.А., Тарасова О.В. и др. Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенситизации при различных видах вскармливания у здоровых детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 5: 135–142. [Bogdanova S.V., Sentsova T.B., Denisova S.N., Il'enko L.I., Revyakina V.A., Tarasova O.V. The metabolic activity of the enteric microflora and the pattern of sensitization in different types of feeding in healthy infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 5: 135–142. (in Russ)]
19. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., Бегиашвили Л.В. Метаболические эффекты пробиотической терапии при вирусных диареях у детей. *РМЖ* 2010; 18(20): 1232–1236. [Mazankova L.N., Il'ina N.O., Begiashvili L.V. The metabolic effects of probiotic therapy in viral diarrhea in children. *RMZh* 2010; 18(20): 1232–1236. (in Russ)]
20. Pluznick J. Gut microbes and host physiology: what happens when you host billions of guests? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 91. DOI: 10.3389/fendo.2014.00091

21. Li L., Ma L., Fu P. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and kidney diseases. 2017; 11: 3531–3542. Drug Design, Development and Therapy DOI: 10.2147/DDDT.S150825
22. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Trans Med 2014; 6: 237. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
23. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Nikita L. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome 2014; 2(1): 4. DOI: 10.1186/2049-2618-2-4
24. Moles L., Gómez M., Heilig H., Bustos G., Fuentes S., de Vos W. et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. PLoS One 2013; 8(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0066986
25. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Свиницкая В.И., Сугян Н.Г., Елезова Л.И., Тадзова И.С. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего bifidobacterium bb-12, lactobacillus acidophilus la-5 и фруктоолигосахарид. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011; 90(3): 118–123. [Zaharova I.N., Ardatskaya M.D., Svinitskaya V.I., Sugyan N.G., Elezova L.I., Gadzova I.S. Metabolic activity of intestinal microflora in children with the use of a synbiotic containing bifidobacterium bb-12, lactobacillus acidophilus la-5 and fructooligosaccharide. Pediatrics 2011; 90(3): 118–123. (in Russ)]

Поступила: 14.11.18

Received on: 2018.11.14

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.

О влиянии селена на иммунный статус в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреоидитом

Г.Г. Габулов, Г.И. Джабраилова

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

The effect of selenium on the immune status in the complex treatment of children with autoimmune thyroiditis

G.G. Gabulov, G.I. Jabrailova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Изучено влияние селена на динамику ряда показателей иммунной системы в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреоидитом. Обследован 31 ребенок (средний возраст $11,16 \pm 0,59$ года). В 1-ю группу вошли 17 детей, которым, наряду с базисным лечением, назначали препарат селена по 100 мкг в сутки в течение 6 мес. Дети 2-й группы ($n=14$) принимали L-тироксин. В контрольную группу включили 15 практически здоровых детей такого же возраста. Средний уровень селена у детей из 1-й и 2-й групп в начале наблюдения составлял $69,23 \pm 1,52$ мкг/л, в контрольной группе – $114,8 \pm 3,18$ мкг/л. До лечения у детей 1-й и 2-й групп была выявлена Т-клеточная супрессия, средний уровень всех цитокинов (особенно TNF- α и IL-6) заметно превышал показатели у практически здоровых детей.

Исследование показало, что с повышением уровня селена в сыворотке крови существенно снижался уровень антител к ткани щитовидной железы ($p=0,001$). К концу наблюдения в крови детей 1-й группы значительно повысилось содержание IgA ($p=0,012$) и IgG ($p=0,044$), отмечено увеличение количества лимфоцитов CD3+ ($p=0,008$), CD4+ ($p=0,015$), CD16+/56+ ($p=0,010$). У детей, принимавших селен в дополнение к основному лечению, снижение уровней TNF- α ($p=0,028$), IL-6 ($p=0,002$) и IL-1 β ($p=0,009$) оказалось статистически значимым. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что селен в комплексной терапии аутоиммунного тиреоидита значительно снижает титр антищитовидных антител и положительно влияет на ряд важных показателей иммунного гомеостаза у детей.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный тиреоидит, селен, гормоны щитовидной железы, цитокины, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет.

Для цитирования: Габулов Г.Г., Джабраилова Г.И. О влиянии селена на иммунный статус в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреоидитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 87–93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-87-93>

The authors studied the effect of selenium on the dynamics of immune system indicators in children with autoimmune thyroiditis. They examined 31 children (average age of 11.16 ± 0.59 years). Group I included 17 children who took selenium (100 μ g per day for 6 months) along with the basic treatment. Group II ($n=14$) took L-thyroxine. The control group included 15 healthy children of the same age. The average level of selenium in children of Group I and II was 69.23 ± 1.52 μ g / l at the beginning of the study, in the control group it was 114.8 ± 3.18 μ g / l. Before treatment, children in Group I and II had T-cell suppression, the average level of all cytokines (especially TNF- α and IL-6) was significantly higher than in practically healthy children.

The study demonstrated that the level of the thyroid tissue antibodies decreased significantly ($p=0.001$) with an increase in the level of selenium in the blood serum. By the end of the study the content of IgA ($p=0.012$) and IgG ($p=0.044$) in Group I, as well as the number of lymphocytes CD3 + ($p=0.008$), CD4 + ($p=0.015$), CD16 + / 56 + ($p=0.010$) significantly increased. The authors observed statistically significant decrease in the levels of TNF- α ($p=0.028$), IL-6 ($p=0.002$) and IL-1 β ($p=0.009$) in children who took selenium in addition to the main treatment. Thus, the results of the study suggest that selenium in the complex therapy of autoimmune thyroiditis significantly reduces the titer of antithyroid antibodies and positively affects a number of important indicators of immune homeostasis in children.

Key words: children, autoimmune thyroiditis, selenium, thyroid hormones, cytokines, humoral immunity, cellular immunity.

For citation: Gabulov G.G., Jabrailova G.I. The effect of selenium on the immune status in the complex treatment of children with autoimmune thyroiditis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 87–93 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-87-93>

Селен дает противовоспалительный эффект, принимает активное участие в процессах антиоксидантной защиты щитовидной железы; это связано с тем, что селен является структурным компонентом фермента глутатионпероксидазы. Кроме

того, этот микроэлемент участвует в метаболизме тиреоидных гормонов (в конверсии тироксина в трийодтиронин), служит необходимым фактором в биосинтезе селенопротеина, влияет на иммунную систему: дефицит селена сопровождается снижением иммунной компетентности, нарушениями клеточного иммунитета [1–4].

В последние годы в научной литературе активно дискутируется вопрос о применении селена в комплексной терапии у больных с аутоиммунным тиреоидитом, при этом сведения об эффективности такого подхода противоречивы [4–6]. Проведенный анализ

© Г.Г. Габулов, Г.И. Джабраилова, 2019

Адрес для корреспонденции: Габулов Гусейн Гасан – проф. кафедры детских болезней 2-го Азербайджанского медицинского университета
e-mail: aaa@day.az.

Джабраилова Поной Исрафил – ст. лаборант кафедры детских болезней 2-го Азербайджанского медицинского университета
Азербайджан, 1007 Баку, ул. Анвара Гасымзаде, д. 14

научной литературы показал, что опубликовано незначительное количество работ, посвященных применению селена у детей с аутоиммунным тиреоидитом [4, 7].

Цель исследования — оценка влияния пищевой добавки микроэлемента селена на динамику показателей иммунной системы в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреоидитом.

Характеристика детей и методы исследования

Критерии включения в исследование: аутоиммунный тиреоидит в состоянии медикаментозного эутиреоза у детей, ранее не принимавших селен как пищевую добавку.

Обследованные дети ($n=31$; средний возраст $11,16 \pm 0,59$ года) были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 17 детей (6 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст $11,52 \pm 0,74$ года). Во 2-ю группу включили 14 детей (5 мальчиков и 9 девочек) в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст $10,5 \pm 0,92$ года). Средняя продолжительность аутоиммунного тиреоидита у обследованных детей достигала $2,96 \pm 0,25$ года и достоверно не различалась в 1-й и 2-й группах (соответственно $2,93 \pm 0,35$ и $2,76 \pm 0,34$ года). В контрольную группу включены 15 практически здоровых детей (средний возраст $10,93 \pm 1,12$ года). Средний уровень селена у детей групп наблюдения составил $69,23 \pm 1,52$ мкг/л, в контрольной группе — $114,8 \pm 3,18$ мкг/л.

Пациентам 1-й группы наряду с базисным лечением L-тироксина назначали L-селенометионин (препарат selenium) в дозе 100 мкг 1 раз в день, в течение 6 мес. Показанием к назначению препарата служил низкий уровень селена в сыворотке крови. Препарат переносился хорошо и не вызвал нежелательных реакций. На назначение этой пищевой добавки было получено информированное согласие родителей. Дети получали препарат в утренние часы, через час после еды,

запивали водой. Пациенты 2-й группы принимали L-тироксин в индивидуальной дозировке.

Результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований, полученные после 6-месячного периода наблюдения, сравнивали с результатами, полученными до лечения. Наряду с общеклиническими показателями определяли динамику концентраций специфических антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ), показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α). Определение уровней общего и свободного трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), а также тиреотропного гормона (ТТГ) проводили иммуноферментным или радиоиммунным методом (референсные значения уровня ТТГ 0,6–4,84 ед/л, свободного T_4 — 0,79–1,76 нг/дл, свободного T_3 — 2,3–4,2 пг/мл). Относительное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов, а также популяции лимфоцитов определяли методом иммунофенотипирования на проточном флюориметре Faxscan («Becton Dickinson», Бельгия). Уровень сывороточных IgA, IgM, IgG определяли с помощью турбидиметрического анализа на аппарате ChemWell (США). Для анализа уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β и TNF- α использовали метод ELISA с помощью наборов BIOSOURCE, аппарат ChemWell. Уровень селена определяли на атомно-абсорбционном спектрометре Varian AA240-Duo Zeeman.

Статистическая обработка данных проведена с применением компьютерной программы Primer of Biostatistics v.4.03 by Stanton A. Glantz. При сравнении количественных показателей в несвязанных совокупностях был применен непараметрический метод — ранговый критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, для связанных (сопряженных) выборок — парный критерий Вилкоксона с помощью программного пакета SPSS-20.

Таблица 1. Показатели селена и тиреоидного статуса до и после лечения у детей с аутоиммунным тиреоидитом
Table 1. Selenium values and thyroid status before and after treatment in children with autoimmune thyroiditis

Показатель	Группа детей				p	
	1-я (n=17)		2-я (n=14)		1-я группа	2-я группа
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до/после лечения	до/после лечения
Селен, мкг/л	68,7 $\pm$ 2,34	96,78 $\pm$ 2,23	69,8 $\pm$ 1,9	72,0 $\pm$ 1,7*	0,000	0,006
Анти-ТПО, ед/мл	568,1 $\pm$ 80,1	385,5 $\pm$ 42,6	504,1 $\pm$ 134,6	470,3 $\pm$ 120,3	0,044	0,594
Анти-ТГ, ед/мл	238,7 $\pm$ 64,3	201,4 $\pm$ 50,9	229,7 $\pm$ 93,0	212,1 $\pm$ 79,4	0,75	0,124
ТТГ, ед/л	4,45 $\pm$ 0,23	3,11 $\pm$ 0,23	4,33 $\pm$ 0,25	3,07 $\pm$ 0,15	0,001	0,001
T_4 , нг/дл	1,19 $\pm$ 0,056	1,29 $\pm$ 0,03	1,2 $\pm$ 0,08	1,32 $\pm$ 0,08	0,035	0,018
T_3 , пг/мл	2,83 $\pm$ 0,13	3,36 $\pm$ 0,14	2,89 $\pm$ 0,13	3,47 $\pm$ 0,21	0,000	0,035

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$. * — наличие достоверных различий между сравниваемыми группами после лечения. Анти-ТПО — антитела к тиреопероксидазе; анти-ТГ — антитела к тиреоглобулину; ТТГ — тиреотропный гормон; T_4 — тироксин; T_3 — трийодтиронин.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования и динамика показателей антитиреоидных антител, ТТГ, T_3 и T_4 представлены в табл. 1. Между двумя сравниваемыми группами статистически значимых различий по концентрации селена в сыворотке крови до начала наблюдения не было выявлено (в 1-й группе — $67,7 \pm 2,34$ мкг/л, во 2-й — $69,8 \pm 1,9$ мкг/л). Однако в итоге исследования в 1-й группе детей, получающих в дополнение к базовому лечению селен, концентрация этого микроэлемента оказалась достоверно выше, чем во 2-й ($p < 0,000$). Поскольку у детей с аутоиммунным тиреоидитом, принимающих селен в виде пищевой добавки, его концентрация в сыворотке крови значительно повышалась, можно предположить, что субоптимальный уровень селена связан либо с недостаточным его поступлением с пищей — алиментарным фактором (и не обусловлен неусвоением в организме), либо с повышенным расходом этого микроэлемента у детей с аутоиммунным тиреоидитом, что могло бы быть предметом последующих исследований в этом направлении.

Как видно из табл. 1, в начале исследования средние концентрации анти-ТПО фактически не различались между группами, как и концентрации анти-ТГ ($p = 0,889$). В итоге наблюдения концентрация анти-ТПО значительно снизилась в 1-й группе ($p = 0,044$). Во 2-й группе выявлена только тенденция ($p = 0,594$) к снижению среднего уровня анти-ТПО у детей, получающих только L-тироксин. Необходимо отметить, что у 3 (17,6%) детей 1-й группы, получавших селен, концентрации анти-ТПО нормализовались.

Титр анти-ТГ заметно не менялся. Многие исследователи считают, что эти антитела менее специфичны для аутоиммунного тиреоидита [8]. Роль оценки их уровня для анализа патогенеза диагностики аутоиммунного тиреоидита не определена, что подтверждено нашим наблюдением [3, 9].

Концентрации гормонов ТТГ, T_4 и T_3 в обеих группах до лечения статистически значимо не различались. На фоне заместительной терапии L-тироксина пациенты были в состоянии эутиреоза — средний базальный уровень ТТГ составлял $4,45 \pm 0,23$ ед/л (1-я группа) и $4,33 \pm 0,25$ ед/л (2-я группа), в контроле — $1,945 \pm 0,25$ ед/л. Вместе с тем необходимо отметить, что у детей обеих исследуемых групп в конце периода наблюдения было выявлено понижение выработки гипофизом ТТГ. Однако если у детей во 2-й группе такое понижение оказалось несущественным, то в 1-й группе было статистически значимым ($p = 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и с гормонами щитовидной железы. Уровень как тироксина, так и трийодтиронина в обеих исследуемых группах повышался, причем эти изменения оказались достоверными (см. табл. 1). Полученные результаты дали нам основание полагать, что повышение уровня селена в сыворотке существенно влияло на уровень антител к тканям щитовидной железы, о чем свидетельствовало снижение титра анти-ТПО у детей 1-й группы.

Учитывая непреложную роль гуморального иммунитета в аутоиммунных процессах, протекающих в организме [10, 11], и то, что циркуляция антител в крови в высоких титрах поддерживает постоянное напряжение иммунитета, мы провели анализ уровня иммуноглобулинов у детей в двух сравниваемых группах. Результаты этого анализа представлены в табл. 2.

Одним из представителей класса иммуноглобулинов, роль которого в аутоиммунных процессах в последнее время активно изучается, служит IgA [9, 12]. Как видно из табл. 2, концентрация IgA у пациентов в обеих группах была в пределах нормы. Однако у большинства детей этот показатель оказался на нижней границе возрастной нормы при референсном диапазоне от 0,21 до 3,2 г/л. В итоге наблюдения уровень IgA у детей 1-й группы значительно повысился ($p = 0,012$), а во 2-й группе повысился

Таблица 2. Состояние гуморального иммунитета у детей с аутоиммунным тиреоидитом в сравниваемых группах

Table 2. The state of humoral immunity in children with autoimmune thyroiditis in the compared groups

Показатель	Группа детей				<i>p</i>	
	1-я (n=17)		2-я (n=14)		1-я группа до/после лечения	2-я группа до/после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
IgA, г/л	$0,94 \pm 0,09$ (0,36–1,63)	$1,48 \pm 0,13$ (0,62–3)	$1,09 \pm 0,10$ (0,6–1,65)	$1,34 \pm 0,14$ (0,42–2,06)	0,012	0,173
IgM, г/л	$2,07 \pm 0,14$ (1,27–3,13)	$1,82 \pm 0,13$ (1,02–3,15)	$2,28 \pm 0,21$ (0,84–3,58)	$2,09 \pm 0,20$ (0,85–3,37)	0,111	0,115
IgG, г/л	$7,27 \pm 0,41$ (4,5–11,93)	$9,20 \pm 0,76$ (4,5–15,93)	$7,73 \pm 0,47$ (5,5–11,12)	$8,93 \pm 0,74$ (5,5–15,12)	0,044	0,124
IgE, МЕ/мл	$89,7 \pm 16,13$ (4,42–240,08)	$68,01 \pm 10,86$ (10,08–137,71)	$81,30 \pm 19,03$ (4,12–269,03)	$69,9 \pm 19,48$ (5,41–267,03)	0,460	0,673

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$ (интервал значений).

в среднем на 23,1%, однако различие статистически незначимо ($p=0,173$).

Концентрации других иммуноглобулинов также были в пределах возрастной нормы. В конце периода наблюдения уровень IgM в обеих группах незначительно снизился, но не вышел за границы нормы. Показатель IgG у детей в 1-й группе повысился ($p=0,044$), во 2-й группе — повышение уровня было недостоверным ($p>0,05$). В целом у детей с аутоиммунным тиреоидитом уровень IgG оказался значительно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,001$), что явилось свидетельством недостаточной продукции блокирующих антител класса G. Содержание IgE в обеих группах оказалось в пределах возрастной нормы, незначительно превышая показатели детей из контрольной группы. По истечении 6-месячного наблюдения концентрация IgE в сыворотке крови несущественно снизилась.

Известно, что принципиальной причиной повреждения тканей, особенно хорошо васкуляризованных, таких как щитовидная железа, являются нейтральные протеазы нейтрофилов. Важные функции этих клеток — активация В-лимфоцитов, высвобождение биологически активных ферментов, хемокинов из IgG, а также осуществление процессов деструкции, с активацией кинин-калликреиновой системы и комплемента. Обследованные нами дети были в состоянии медикаментозного эутиреоза; возможно, поэтому анализ содержания в крови иммуноглобулинов А, М, G, Е у детей в обеих группах не выявил явных нарушений их уровня, хотя имелась умеренная дисфункция гуморального звена иммунитета.

Нами были проанализированы состояние и динамика популяций общего количества лимфо-

цитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), В-лимфоцитов (CD19+) и натуральных киллеров — CD16/56+ у детей в обеих сравниваемых группах (табл. 3). В целом у детей в этих группах была выявлена Т-клеточная супрессия. Уровни Т- и В-лимфоцитов достоверно не различались между исследованными группами. У обследованных наиболее заметным оказался дефицит общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), средний уровень которых в 1-й группе был ниже как возрастной нормы, так и показателей в контрольной группе ($57,7\pm 1,8\%$). В конце наблюдения отмечено достоверное повышение содержания лимфоцитов CD3+ ($p=0,008$) у детей в 1-й группе (принимавших препарат селена в дополнение к базовому лечению).

Во 2-й группе также выявлено статистически значимое увеличение общего количества лимфоцитов ($p=0,049$). Положительная динамика в этой группе, возможно, объясняется тем, что тироксин и трийодтиронин, которые дают иммуномодулирующий эффект, при экзогенном введении заметно влияют на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Действие тироксина и трийодтиронина реализуется через цитоплазматические и ядерные рецепторы. Тироксин стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов и цитотоксические функции лимфоцитов периферической крови. Возможно, в механизмах стимулирующего действия тиреоидных гормонов на иммунокомпетентные клетки играет роль их влияние на количество эпителиальных клеток тимуса. По-видимому, повышение общего количества лимфоцитов было связано с иммуномодулирующим эффектом левотироксина [13, 14].

Таблица 3. Состояние Т- и В-клеточного иммунитета у детей с аутоиммунным тиреоидитом в сравниваемых группах
Table 3. The state of T-and B-cellular immunity in children with autoimmune thyroiditis in the compared groups

Показатель	Группа детей				<i>p</i>	
	1-я (n=1)		2-я (n=14)		1-я группа до/после лечения	2-я группа до/после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Т-лимфоциты CD3, %	57,7 $\pm$ 1,8 (47–70)	64,5 $\pm$ 1,4 (53–74)	59,2 $\pm$ 2,1 (47–72)	61,9 $\pm$ 2,1 (49–74)	0,008	0,049
Т-хелперы CD4, %	30,6 $\pm$ 1,0 (24–38)	34,2 $\pm$ 1,4 (24–44)	32,3 $\pm$ 1,3 (24–39)	33,2 $\pm$ 1,0 (26–39)	0,015	0,211
Цитотоксические CD8, %	28,5 $\pm$ 1,0 (23–36)	31,8 $\pm$ 0,9 (24–38)	31,4 $\pm$ 1,3 (20–39)	32,2 $\pm$ 1,3 (23–39)	0,055	0,755
Индекс CD4/CD8	1,083 $\pm$ 0,035 (0,77–1,3)	1,091 $\pm$ 0,059 (0,75–1,68)	1,050 $\pm$ 0,058 (0,73–1,54)	1,047 $\pm$ 0,044 (0,76–1,34)	0,687	0,972
В-лимфоциты CD19, %	23,8 $\pm$ 1,2 (11–31)	21,1 $\pm$ 1,6 (10–31)	22,20 $\pm$ 1,07 (11–31)	22,2 $\pm$ 1,4 (12–31)	0,266	0,878
CD16/56+ NK-клетки, %	12,7 $\pm$ 1,8 (3–24)	15,5 $\pm$ 1,5 (5–23)	13,6 $\pm$ 2,0 (3–28)	14,8 $\pm$ 1,9 (5–26)	0,010	0,076

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm m$ (интервал значений). * — наличие достоверных различий между сравниваемыми группами после лечения.

В популяции Т-хелперов (CD4+) выявлены значительные различия. Если у детей в 1-й группе количество Т-хелперов (CD4+) по истечении срока наблюдения достоверно возросло ($p=0,015$), то во 2-й группе имелась лишь тенденция к увеличению, т.е. достоверных различий после лечения обнаружить не удалось ($p=0,211$). Аналогичная ситуация отмечена при динамическом анализе Т-супрессоров (CD8+). Так, в 1-й группе число цитотоксических клеток относительно увеличилось ($p=0,055$), а во 2-й группе достоверного увеличения не выявлено. Нами не обнаружена статистически значимых различий по динамике количества лимфоцитов CD19+. Интерес представляло то, что в 1-й группе после лечения у детей была отмечена значительная динамика количества натуральных киллеров CD16+/56+ ($p=0,010$), а во 2-й группе такая динамика не обнаружена ($p=0,076$).

Анализируя результаты этого исследования, необходимо подчеркнуть, что у детей с аутоиммунным тиреоидитом в обеих исследуемых группах по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное снижение как относительного, так и абсолютного количества лимфоцитов CD3+/CD4+ и CD4+/CD8+ на фоне повышения относительного и абсолютного количества CD3+/CD16/56. Относительное и абсолютное количество CD19+ имело тенденцию к умеренному повышению в обеих группах. Полученные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы свидетельствуют о вовлечении Т-клеток в процессы аутодеструкции щитовидной железы. В то же время снижение содержания лимфоцитов CD3+/CD4+ и CD3+/CD8+ в сыворотке крови, вероятно, связано с перераспределением этих клеток в очаг воспаления – щитовидную железу. Повышенные уровни клеток CD19 на фоне многократного увеличения анти-ТПО, относительно низкий уровень сывороточного IgA могут свидетельствовать о функциональной активности непосредственно в тканях железы, что и определяет иммунопатогенез аутоиммунного тиреоидита.

При продолжающемся аутоиммунном воспалении субпопуляция указанных клеток будет инициировать аутоиммунные реакции не только по гуморальному, но и по клеточному типу. Изменения в показателях клеточного иммунитета оказались характерны для I степени иммунологической недостаточности.

Процесс активации и/или дезактивации определенной популяции Th-клеток непосредственно связан с синтезом ими цитокинов, выполняющих регуляторную роль в иммунной системе. Провоспалительные цитокины продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки на ранней стадии воспалительного процесса, участвуют в запуске и регуляции специфического иммунитета в эффекторной его фазе. К наиболее важным провоспалительным цитокинам относят IL-1 β , IL-6 и TNF- α , которые, обладая сходными биологическими свойствами, способны стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать пролиферацию клеток, инициировать или подавлять экспрессию определенных генов [13, 14].

У детей двух сравниваемых групп нами определено содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-6 и IL-1 β (табл. 4). В начале наблюдения уровни цитокинов в обеих группах были примерно одинаково повышены: концентрации TNF- α и IL-6 – примерно в 2 раза, а IL-1 β – в 1,5 раза. Норма для исследуемых цитокинов в сыворотке крови составляет 0–5 пг/мл. Известно, что содержание цитокинов, в частности TNF- α , увеличивается прямо пропорционально активности воспалительного процесса [15].

К концу наблюдения в обеих группах уровни цитокинов снизились. При этом у детей, принимавших селен в дополнение к основному лечению, снижение уровней TNF- α ($p=0,028$), IL-6 ($p=0,002$) и IL-1 β ($p=0,009$) оказалось статистически значимым.

Установлено, что селенсодержащие ферменты (йодотирониндейодиназа, глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза), помимо влияния на метаболизм щитовидной железы, также оказывают существенную роль в органоспецифических иммунных

Таблица 4. Концентрации провоспалительных цитокинов до и после лечения у детей с аутоиммунным тиреоидитом
Table 4. The concentrations of pro-inflammatory cytokines before and after treatment in children with autoimmune thyroiditis

Показатель	Группа детей				p	
	1-я (n=17)		2-я (n=14)		1-я группа	2-я группа
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до/после лечения	до/после лечения
TNF- α , пг/мл	9,31 $\pm$ 0,86 (4,6–15,9)	6,54 $\pm$ 0,76 (1,6–12,8)	9,16 $\pm$ 0,89 (4,6–15,9)	7,03 $\pm$ 0,88 (1,4–11,7)	0,028	0,124
IL-6, пг/мл	11,29 $\pm$ 1,06 (4,7–17,1)	6,34 $\pm$ 0,54 (3–9,9)	10,43 $\pm$ 1,30 (3–19)	8,66 $\pm$ 1,07* (3–15,4)	0,002	0,485
IL-1 β , пг/мл	7,15 $\pm$ 0,74 (2,6–11,8)	5,15 $\pm$ 0,70 (2,4–11,8)	6,79 $\pm$ 0,74 (2,9–11,8)	5,51 $\pm$ 0,80 (2,4–11,8)	0,009	0,018

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm t$ (интервал значений). * – наличие достоверных различий между сравниваемыми группами после лечения.

реакциях [16–18]. Согласно данным ряда научных работ селен при хронических воспалительных поражениях щитовидной железы защищает фолликулы от окислительного стресса и инфильтрации аутореактивными клетками, снижая уровень продукции провоспалительных цитокинов. Показано, что дефицит селена и, соответственно, снижение или отсутствие активности глутатионпероксидазы способствует окислительному повреждению, поражению щитовидной железы и развитию фиброза. Можно предположить, что даже при умеренном дефиците селена этот механизм служит важным фактором окружающей среды, инициирующим или поддерживающим аутоиммунный тиреоидит. Глутатионпероксидаза способна уменьшать концентрацию перекиси водорода и гидропероксидов, тем самым снижая распространение свободных радикалов и активных форм кислорода. Снижение концентрации гидропероксидов липидов и фосфолипидов уменьшает производство воспалительных цитокинов [16]. Возможное снижение иммуномодулирующих эффектов глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы при селендефицитных состояниях переключает цитокиновый паттерн в сторону Th-2-зависимого иммунного ответа, что приводит к интенсификации воспалительных реакций в организме на фоне аутоиммунных процессов или инфекций.

Таким образом, селензависимые ферменты дают антиокислительный и противовоспалительный эффекты. Это связано с тем, что селенопротеины снижают уровень липидных и фосфолипидных гидропероксидов, уменьшая количество свободных радикалов и реактивных форм кислорода. Снижение концентрации гидропероксидов в тканях приводит к торможению образования воспалительных простагландинов и лейкотриенов. Этот механизм, возможно, способствует уменьшению воспалительной активности в органоспецифическом аутоиммунном ответе и может служить объяснением улучшения течения аутоиммунного тиреоидита. Вероятно, достоверное снижение концентрации цитокинов у детей 1-й группы было достигнуто за счет указанного механизма воздействия селена. Проведенные нами исследования показали, что даже при легком дефиците селена дополнительный прием этого микроэлемента оказывает клинически значимое влияние на воспалительную активность при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии селена на показатели иммунного гомеостаза в комбинированной терапии аутоиммунного тиреоидита у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Bermingham E.N., Hesketh J.E., Sinclair B.R., Koolgaard J.P. Selenium-enriched foods are more effective at increasing glutathione peroxidase (GPx) activity compared with selenomethionine: a meta-analysis. *Nutrients* 2014; 6(10): 4002–4031. DOI: 10.3390/nu6104002
- Drutel A., Archambeaud F., Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(2): 155–164. DOI: 10.1111/cen.12066
- Nourbakhsh M., Ahmadpour F., Chahardoli B. Selenium and its relationship with selenoprotein P and glutathione peroxidase in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *J Trace Elem Med Biol* 2016; 34: 10–14. DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.10.003
- Onal H., Keskindemirci G., Adal E. Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: An open-label pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 639–644. DOI: 10.1515/jpem-2012-0078
- Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16(7): 705–743. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
- Gashu D., Marquis G., Bougma K., Stoecker B. Selenium inadequacy hampers thyroid response of young children after iodine repletion. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 50: 291–295. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.07.021
- Singh K., Chang C., Gershwin M. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014; 13(2): 163–177. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.005
- Zhang Y., Gao Y., Li M., Xie L. Avidity of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol* 2010; 161(1): 65–70. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04155.x
- Toulis K.A., Anastasilakis A.D., Tzellos T.G., Goulis D.G. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20: 1163–1173. DOI: 10.1089/thy.2009.0351
- Cogni G., Chiovato L. An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones (Athens)* 2013; 12(1): 19–29.
- Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity. *Endocr Dev* 2014; 26: 139–157. DOI: 10.1159/000363161
- Abolhassani H., Gharib B., Shahinpour S., Masoom S.N., Havaei A., Mirminachi B. et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2015; 25(2): 112–119.
- Alfadda A., Benabdelkamel H., Masood A., Jammah A. Differences in the Plasma Proteome of Patients with Hypothy-

- roidism before and after Thyroid Hormone Replacement: A Proteomic Analysis. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1). DOI: 10.3390/ijms19010088
14. De Vito P., Incerpi S., Pedersen J.Z. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid* 2011; 21(8): 879–890. DOI: 10.1089/thy.2010.0429.
15. Pascart T., Ducoulombier V., Roquette D., Perimenis P., Coquerelle P., Maury F. et al. Autoimmune thyroid disorders during anti-TNF-alpha therapy: coincidence, paradoxical event or marker of immunogenicity? *Joint Bone Spine* 2014; 81(4): 369–370. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.11.007
16. Duntas L.H. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res* 2009; 41(6): 443–447. DOI: 10.1055/s-0029-1220724
17. Hoffmann P.R. Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007; 55(5): 289–297. DOI: 10.1007/s00005-007-0036-4
18. Krysiak R., Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 2206–2215. DOI: 10.1210/jc.2010-2986

Поступила: 04.12.18

Received on: 2018.12.04

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.

Конституциональное разнообразие размеров внутренних органов у подростков

В.О. Еркудов¹, А.П. Пуговкин^{1, 2}, А.Я. Волков³, О.И. Мусаева³, П.А. Живцова²¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, Россия;³СПб ГУЗ «Городская поликлиника №109», детское поликлиническое отделение №3, Санкт-Петербург, Россия

Constitutional diversity in the dimensions of internal organs of teenagers

V.O. Erkudov¹, A.P. Pugovkin^{1,2}, A.Ja. Volkov³, O.I. Musaeva³, P.A. Zhivtsova²¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;²Saint-Petersburg State Electrotechnical University «LETI», Saint Petersburg, Russia;³Pediatric Department of the City Outpatient Hospital № 109, Saint Petersburg, Russia

Анатомические размеры внутренних органов относительно стабильны и конституционально обусловлены. Взаимосвязь соматотипа и размеров внутренних органов у подростков — юношей и девушек — остается практически не изученной. В связи с этим цель данной работы состояла в сравнении размеров внутренних органов отдельно в группе юношей и группе девушек с лепто-, мезо- и гиперсомным соматотипом. В исследовании принял участие 421 подросток в возрасте от 13 до 17 лет: 225 юношей и 196 девушек. У всех определяли соматотип по патентованной методике В.А. Мельник, И.И. Саливон, Н.И. Полиной и размеры органов брюшной полости и щитовидной железы с применением ультразвуковой морфометрии. В результате сравнений выявлена мозаичность распределения различий размеров внутренних органов у детей с различными типами конституции. Обсуждаются возможные причины этого: методическая погрешность визуализации размеров внутренних органов, влияние гормонов щитовидной железы, общебиологические и эволюционные факторы, а также эффект узкой в возрастном и гендерном плане выборки испытуемых. Таким образом, ориентация на конституциональные особенности организма как фактор, способный влиять на результаты ультразвукового исследования внутренних органов, должна иметь факультативный характер, пока механизмы и структура этих особенностей не будут выяснены детально.

Ключевые слова: подростки, соматотипы, размеры внутренних органов.

Для цитирования: Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я., Мусаева О.И., Живцова П.А. Конституциональное разнообразие размеров внутренних органов у подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 94–99. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-94-99>

The anatomical dimensions of the internal organs are relatively stable and constitutionally determined. The connection between the somatotype and the size of the internal organs in adolescents - boys and girls - remains virtually unexplored. So, the purpose of this work is to compare the size of the internal organs separately in the group of young men and girls with lept-, meso- and hyper-some somatotype. The study involved 421 teenagers aged from 13 to 17 years: 225 boys and 196 girls. Their somatotypes were determined according to the patented method of V.A. Melnik, I.I. Salivon, N.I. Polina, and the sizes of abdominal organs and thyroid gland were determined using ultrasound morphometry. Their comparisons revealed the mosaic distribution of differences in the size of internal organs in children with different types of constitution. The authors discussed possible reasons of this difference: a methodological error in visualizing the size of internal organs, the influence of thyroid hormones, general biological and evolutionary factors, and the effect of narrow (in terms of gender and age) selection of the subjects. Thus, an orientation towards the constitutional features of the organism as a factor influencing the results of ultrasound examination of internal organs should be optional until the mechanisms and structure of these features are clarified in detail.

Key words: teenagers, somatotypes, dimensions of internal organs.

For citation: Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ja., Musaeva O.I., Zhivtsova P.A. Constitutional diversity in the dimensions of internal organs of teenagers. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 94–99 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-94-99>

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Еркудов Валерий Олегович — к.м.н., ст. преподаватель кафедры нормальной физиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7351-0405

e-mail: verkudov@gmail.com

Пуговкин Андрей Петрович — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8415-2885

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Волков Алексей Яковлевич — зав. детским поликлиническим отделением №3 Городской поликлиники №109

Мусаева Оксана Иосифовна — зав. школьно-дошкольным отделением детского поликлинического отделения №3 Городской поликлиники №109, 192284 Санкт-Петербург, ул. Купчинская, д. 4, к. 2

Живцова Полина Алексеевна — студентка 2-го курса магистратуры Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5

Анатомические размеры внутренних органов, определяемые с помощью ультразвуковой морфометрии при рутинном исследовании, являются постоянной величиной, поэтому целесообразно их рассматривать в качестве признака, определяющего особенности конституции человека [1]. Кроме того, в литературе обсуждается взаимосвязь индивидуально-типологических особенностей внутренних органов: размеров печени, желчного пузыря, поджелудочной и щитовидной желез и их связи с соматотипом с перспективой создания нормативов для ультразвуковой оценки данных параметров с учетом конституции обследуемого [2, 3]. Однако количественные аспекты указанных взаимосвязей у детей в каждом возрастном периоде с учетом пола,

а также возможные биологические механизмы конституциональных различий остаются неизученными. С учетом актуальности изложенного в предыдущих исследованиях нами были выявлены гендерные различия размеров печени, желчного пузыря, воротной вены, селезенки, селезеночной вены, поджелудочной и щитовидной желез у 17-летних подростков с различными типами телосложения [4, 5].

Целью данной работы является сравнение размеров внутренних органов по данным ультразвуковой морфометрии раздельно в группе юношей и группе девушек с лепто-, мезо- и гиперсомным типами телосложения.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось во время планового профилактического осмотра детей, который осуществлялся согласно приказу № 27-О «Об организации работы по выполнению приказа МЗ РФ от 10.08.2017 г. №514-н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» в детском поликлиническом отделении №3 СПб ГУЗ «Городская поликлиника №109». Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на проведение профилактических осмотров и обработку персональных данных. Всего в исследовании принял участие 421 подросток в возрасте от 13 до 17 лет: 225 юношей и 196 девушек. Обследуемым определяли соматотип по патентованной методике, предложенной В.А. Мельник, И.И. Саливон, Н.И. Полиной [6]. Применение данного способа предполагает определение типа телосложения на основании измерения 12 антропометрических параметров [6]. Верхушечную длину тела оценивали с использованием напольного медицинского ростомера РМ-2 «Диакомс» (ООО «Диакомс», Россия) с точностью измерения до 5 мм. Массу тела измеряли на электронных медицинских весах ВЭМ-150-«Масса-К», (ЗАО «Масса-К», Россия) с точностью измерения от 50 до 150 г в зависимости от нагрузки. Габаритные размеры грудной клетки (поперечный и сагитальный размер грудной клетки измеряли с помощью толстотного циркуля (ООО «Аргентум», Россия) определяли с точностью измерения до 1 мм. Толщину кожно-жировых складок измеряли калипером («Slim Guide Caliper», Китай) с пистолетной рукояткой и оттарированной пружиной для создания одинакового давления на обе стороны жировой складки (10 г на 1 мм²) с точностью измерения до 0,5 мм. Обхваты в наиболее узких местах предплечья над запястьем и голени над лодыжками измеряли с применением сантиметровой ленты. Ширину эпифизов плеча и бедра измеряли скользящим циркулем (ООО «Аргентум», Россия) с точностью измерений до 1 мм.

При ультразвуковом исследовании поджелудочной железы измеряли длину, ширину, толщину

правой и левой долей с вычислением объемов каждой доли и общего объема железы. Для этого применяли ультразвуковой сканер Toshiba Aplio 500 с линейным датчиком с центральной частотой 8,0 МГц (Toshiba Medical System Corporation, Япония). Объем каждой доли оценивали по общепризнанному способу, основанному на измерении ширины, толщины и длины каждой доли с последующим вычислением объема доли путем перемножения ее ширины, толщины и длины с коэффициентом поправки на эллипсоидность $K=0,479$. Общий объем щитовидной железы вычисляли сложением объемов двух долей. Исследование органов брюшной полости проводили с использованием ультразвукового сканера Toshiba Aplio 500 с конвексным датчиком с центральной частотой 3,75 МГц (Toshiba Medical System Corporation, Япония). Определяли косой вертикальный размер правой доли печени, продольный и поперечный размеры желчного пузыря, длину головки, тела и хвоста поджелудочной железы, длину и ширину селезенки.

Проверку статистической значимости различий размеров внутренних органов у детей с разными типами телосложения осуществляли с помощью теста Краскела—Уоллиса. В случае наличия статистически значимых отличий при сравнении данных в трех выборках попарное сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона—Манна—Уитни с поправкой на множественность сравнений по Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Вычисления осуществляли с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010; программы статистической обработки данных Past version 2.17, Norway, Oslo, 2012. Долевое распределение различных соматотипов в исследуемой группе испытуемых рассчитывали с помощью алгоритма статистической обработки данных StatXact-8 с программной оболочкой Cytel Studio version 8.0.0. Все данные представлены в следующем виде: средние значения, нижняя и верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ)

Результаты и обсуждение

Распределение различных типов телосложения у юношей и девушек в обследованной выборке представлено в табл. 1. Анализ данных выявил статистически значимые различия размеров некоторых внутренних органов у юношей и девушек с разными типами телосложения (табл. 2, 3).

Анализ данных, полученных в настоящей работе, показывает, что не все параметры размеров внутренних органов у юношей и девушек имеют ожидаемый характер конституциональных различий. Факторы, определяющие подобный мозаичный характер распределения результатов, весьма разнообразны. В литературе широко обсуждаются методические погрешности ультразвуковой морфометрии

размеров поджелудочной железы и желчного пузыря у детей с разными типами телосложения [7–9]. Зависимость анатомического расположения поджелудочной железы от размеров брюшной полости [9], ее богатая васкуляризация, провоцирующая ухудшение ультразвукового сигнала [7, 9], абдоминальное

ожирение у детей с гиперсомным соматотипом [9] приводят к размытости изображения, возникновению оптических иллюзий у врача, выполняющего исследование [7] при визуализации ее размеров. Поэтому полученные данные о длине головки, тела и хвоста поджелудочной железы весьма противоре-

Таблица 1. Конституциональная и гендерная характеристика обследованной группы подростков

Table 1. Constitutional and gender structure of the reference group

Соматотип	Юноши	Девушки
Лептосомный	0,53 (0,45; 0,61)	0,62 (0,54; 0,70)
Мезосомный	0,35 (0,28; 0,43)	0,30 (0,23; 0,38)
Гиперсомный	0,12 (0,07; 0,18)	0,08 (0,04; 0,13)

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения (нижняя и верхняя граница 95% ДИ).

Таблица 2. Конституциональные различия размеров внутренних органов у юношей

Table 2. Constitutional differences in the dimensions of internal organs in male youths

Параметр	Соматотип			тест Краскела– Уоллиса	Р парные сравнения		
	ЛТТ	МТТ	ГТТ		ЛТТ–ГТТ	ЛТТ–МТТ	ГТТ–МТТ
Косой вертикальный размер правой доли печени, см	12,95 (12,79; 13,10)	13,78 (13,57; 13,99)	4,28 (13,89; 14,66)	$2,721 \cdot 10^{-12}$	$2,958 \cdot 10^{-8}$	$1,973 \cdot 10^{-8}$	0,0366
Размер желчного пузыря, см							
продольный	6,06 (5,79; 6,33)	6,23 (5,85; 6,61)	6,19 (5,80; 6,58)	0,4067			
поперечный	2,40 (2,26; 2,54)	2,29 (2,09; 2,49)	2,49 (2,34; 2,64)	0,2317			
Длина поджелудочной железы, см							
головки	1,73 (1,45; 2,02)	1,69 (1,63; 1,74)	1,78 (1,70; 1,86)	0,00017	0,000524	0,01937	0,1828
тела	1,07 (0,91; 1,22)	1,08 (1,04; 1,12)	1,11 (1,05; 1,16)	0,00025	0,0041	0,002951	0,44691
хвоста	1,72 (1,68; 1,77)	1,72 (1,67; 1,78)	1,96 (1,89; 2,04)	$1,187 \cdot 10^{-5}$	$1,323 \cdot 10^{-5}$	1	$1,251 \cdot 10^{-5}$
Размер селезенки, см							
длина	11,72 (9,44; 14,00)	10,66 (10,42; 10,91)	11,16 (10,76; 11,57)	0,000124	0,000347	0,01661	0,2199
ширина	4,08 (3,93; 4,19)	4,21 (4,07; 4,34)	4,39 (4,02; 4,77)	0,9528			
Объем щитовидной железы, см ³							
правой доли	4,74 (4,50; 4,99)	4,91 (4,60; 5,21)	6,64 (5,86; 7,41)	$2,065 \cdot 10^{-5}$	$2,504 \cdot 10^{-5}$	0,7214	0,0001956
левой доли	3,96 (3,71; 4,20)	4,15 (3,83; 4,47)	5,96 (5,22; 6,70)	$1,916 \cdot 10^{-6}$	$1,607 \cdot 10^{-6}$	0,3596	0,0001303
общий	8,6 (8,19; 9,01)	9,08 (8,53; 9,66)	12,62 (11,14; 14,09)	$2,575 \cdot 10^{-6}$	$3,549 \cdot 10^{-6}$	0,4851	$4,951 \cdot 10^{-5}$
Размер перешейка щитовидной железы, мм	0,24 (0,23; 0,26)	0,29 (0,27; 0,32)	0,25 (0,23; 0,28)	$2,695 \cdot 10^{-4}$	1	$1,812 \cdot 10^{-4}$	0,0434

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения (нижняя и верхняя границы 95% ДИ). ЛТТ – лептосомный тип телосложения; МТТ – мезосомный тип телосложения; ГТТ – гиперсомный тип телосложения.

чивы, непостоянны, зависят от опыта и квалификации специалиста, выполняющего исследование, а также от строения тела пациента [7–9]. В результате компьютерного моделирования топографического расположения желчного пузыря на основании данных спиральной томографии выявлены значительные индивидуальные различия этого признака у людей с разными антропометрическими параметрами [8]. Это приводит к возникновению вариабельности определения продольных и поперечных ультразвуковых размеров желчного пузыря у детей с разными типами телосложения [7–10]. Необходимо также отметить, что поджелудочная железа и желчный пузырь функционируют непрерывно, меняя внешнесекреторную (в отношении поджелу-

дочной железы) и тоническую (в отношении желчного пузыря) активность постоянно, причем даже в «мозговую» фазу регуляции данных процессов, что, несомненно, влияет на размеры этих органов [11]. В связи с этим методическая организация опытов с целью окончательного решения вопроса о взаимоотношении конституции и размеров поджелудочной железы и желчного пузыря должна включать стандартизацию условий питания обследуемых лиц в сочетании с определением функциональной активности этих органов [12].

Печень и селезенка относятся к паренхиматозным органам с развитым соединительнотканым каркасом, поэтому в настоящей работе выявлены в целом стабильные и ожидаемые конституциональные раз-

Таблица 3. Конституциональные различия размеров внутренних органов у девушек
Table 3. Constitutional differences in the dimensions of internal organs in female youths

Параметр	Соматотип			тест Краскела– Уоллиса	p парные сравнения		
	ЛТТ	МТТ	ГТТ		ЛТТ–ГТТ	ЛТТ–МТТ	ГТТ–МТТ
Косой вертикальный размер правой доли печени, см	12,5 (12,35; 12,71)	12,97 (12,70; 13,25)	12,10 (12,45; 13,55)	0,011	0,0484	0,0199	0,8135
Размер желчного пузыря, см							
продольный	5,45 (5,18; 5,72)	5,59 (5,18; 5,99)	5,51 (0,44; 7,08)	0,9693			
поперечный	2,02 (1,92; 2,13)	2,18 (2,00; 2,35)	2,30 (1,92; 2,68)	0,0199	0,0269	0,0443	0,2559
Длина поджелудочной железы, см							
головки	1,63 (1,58; 1,67)	1,63 (1,55; 1,70)	1,77 (1,62; 1,92)	0,1165			
тела	0,99 (0,96; 1,04)	1,03 (0,97; 1,09)	1,26 (0,82; 1,69)	0,2257			
хвоста	1,71 (1,65; 1,76)	1,65 (1,54; 1,77)	1,96 (1,61; 2,31)	0,1084			
Размер селезенки, см							
длина	9,88 (9,61; 10,15)	10,45 (10,15; 10,75)	10,61 (9,90; 11,32)	0,0098	0,0262	0,0469	0,0262
ширина	4,02 (3,87; 4,18)	4,31 (4,03; 4,59)	4,47 (4,09; 4,84)	0,0368	0,0258	0,1203	0,469
Объем щитовидной железы, см ³							
правой доли	4,76 (4,51; 5,01)	5,39 (4,90; 5,59)	4,57 (3,77; 5,37)	0,0677			
левой доли	4,05 (3,77; 4,32)	4,30 (3,92; 4,68)	3,84 (2,59; 5,10)	0,061536			
общий	8,83 (8,35; 9,30)	9,77 (8,99; 10,55)	8,48 (6,53; 10,43)	0,0541			
Размер перешейка щитовидной железы, мм	0,25 (0,21; 0,29)	0,26 (0,24; 0,281)	0,26 (0,23; 0,29)	0,5089			

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения (нижняя и верхняя границы 95% ДИ). ЛТТ – лептосомный тип телосложения; МТТ – мезосомный тип телосложения; ГТТ – гиперсомный тип телосложения.

личия их размеров как у девушек, так и у юношей, что хорошо согласуется с данными литературы [6]. Отсутствие различий размеров печени у девушек с мезосомным и гиперсомным типами телосложения и длины селезенки у юношей с указанными соматотипами, а также мозаичный характер распределения ширины селезенки у детей с различными соматотипами, вероятно, имеет причину в методических погрешностях ультразвуковой морфометрии, которая обсуждалась ранее.

В соответствии с классическими представлениями конституциональная обусловленность формы и размеров тела, а также внутренних органов определяется не величиной клеточных структур, а степенью развития белкового каркаса соединительной ткани [13]. Согласно этой теории ведущая роль в формировании конституционального разнообразия телосложения и размеров органов принадлежит гормонам щитовидной железы [13], поскольку они способны тормозить не только пролиферацию фибробластов [14], но и синтез этими клетками коллагена [15], а также хондроцитов [16], остеобластов и остеокластов [17]. Показано, что у детей с астеническим типом телосложения по сравнению со сверстниками с другими соматотипами повышена концентрация гормонов щитовидной железы и наблюдаются меньшие размеры внутренних органов [13]. Данные положения согласуются с результатами, полученными в настоящей работе. Кроме того, считаем возможным предпринять попытку объяснить изложенным ранее гендерную мозаичность размеров всех внутренних органов, включая щитовидную железу, паренхима которой также состоит из соединительной ткани. Общеизвестно, что и женские, и мужские половые стероиды взаимодействуют с гормонами щитовидной железы [18], а для ростового скачка в подростковый период требуется адекватная секреция тиреоидных гормонов [13]. Однако андрогены активнее, чем эстрогены, регулируют процессы роста, удлиняя кости и увеличивая размеры внутренних органов [19].

По-видимому, у детей с астеническим (лептосомным) типом телосложения возникает такое взаимоотношение андрогенов и избыточного количества тиреоидных гормонов, которое обеспечивает конституциональное разнообразие развития стромы органов у юношей, в отличие от девушек. К примеру, это может быть взаимное усиление по принципу положительной обратной связи либо параллельные клеточные или перmissive эффекты.

Необходимо также отметить, что данное исследование выполнено у детей узкого возрастного диапазона с учетом пола. В то же время подобные исследования, как правило, проводятся с участием испытуемых широкого возрастного диапазона без гендерной дифференцировки результатов [6]. Однако данные, полученные в ходе анализа отдельных показателей строения внутренних органов, в целом соответствуют результатам, приведенным в указанных источниках литературы.

Заключение

Клиническое обоснование взаимоотношения строения тела и внутренних органов открывает возможность создания анатомических стандартов, позволяющих вести морфометрическую оценку внутренних органов с учетом их конституциональных характеристик [6, 20]. Применение этих стандартов в клинической практике позволит ограничить ошибочные положительные и отрицательные заключения о гипо- и гипертрофии внутренних органов. Однако данные, полученные в настоящей работе, свидетельствуют о мозаичности распределения взаимосвязи соматотипа и размеров внутренних органов у детей конкретной возрастной группы с учетом пола. Поэтому конституционально обусловленные стандарты ультразвуковой диагностики строения внутренних органов должны иметь рекомендательный характер, по крайней мере, до тех пор, пока механизмы взаимоотношения соматотипа и характеристик органов не будут детально изучены.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Клиорин А., Чтецов В. Биологические проблемы учения о конституциях человека. Ленинград: Наука; 1979; 164. [Kliorin A., Chtetsov V. Biological problems of the doctrine of human constitutions. Leningrad: Nauka, 1979; 164 (in Russ)]
2. Кучиева М.Б. Вариабельность объема щитовидной железы у лиц различных соматических типов. Журнал анатомии и гистопатологии 2012; 1(2): 23–27. [Kuchieva M.B. Anatomic variability of the thyroid gland at persons of various somatic types. Zhurnal anatomii i gistopatologii 2012; 1(2): 23–27. (in Russ)]
3. Чаплыгина Е.В., Неласов Н.Ю., Кучиева М.Б. Соматотипологические и региональные закономерности ультразвуковой анатомии щитовидной железы. Морфология 2013; 143(3): 050–053. [Chaplygina E.V., Nelasov N.Yu., Kuchiyeva M.B. Somatotypological and regional regularities of ultrasound anatomy of the thyroid gland. Morfologiya 2013; 143(3): 050–053. (in Russ)]
4. Волков А.Я., Мусаева О.И., Еркудов В.О., Пуговкин А.П. Морфометрические особенности щитовидной железы у 17-летних подростков с разными соматотипами: гендерные различия и взаимосвязь с размерами тела. Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова. Воронеж: «Истоки», 2017; 2250–2252. [Volkov A.Ja., Musaeva O.I., Erkudov V.O., Pugovkin A.P. Morphometric diversity of the thyroid gland in teenagers with somatotypic differences: gender differences and dependence from the body dimensions. Proceedings of the XXIII Congress of the I.P. Pavlov Physiology Society. Voronezh: «Istoki», 2017; 2250–2252. (in Russ)]
5. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я., Мусаева О.И., Лытаев С.А. Гендерные различия размеров внутренних

- органов у 17-летних подростков с различными соматотипами. Педиатр 2017; 8(5): 67–73. [Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ja., Musaeva O.I., Lytaev S.A. Gender differences in the normative dimensions of internal organs of 17-years teenagers with different somatotypic characteristics. *Pediatr* 2017; 8(5): 67–73. (in Russ)] DOI: 10.17816/PED8567-73 *Pediatr*
6. Мельник В.А., Саливон И.И., Полина Н.И. Способ определения типа телосложения. Патент на изобретение. BLR 21034 26.08.2013. [Mel'nik V.A., Salivon I.I., Polina N.I. The method of determining the somatotype. Patent. BLR 21034 26.08.2013. (in Russ)]
 7. Видюков В.И. Определение объема внутренних органов и его диагностическое значение. Медицинский алфавит 2017; 1: (12): 31–33. [Vidyukov V.I. Determination of volume of internal organs and its diagnostic value. *Meditinskiy alfavit* 2017; 1: (12): 31–33. (in Russ)]
 8. Трунин Е.М., Шеголев А.И., Сигуа Б.В., Садыкова Е.В., Захарова А.Е. Особенности топографии желчного пузыря у женщин с различными типами телосложения и абдоминальным ожирением. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2016; 9: (4): 328–334. [Trunin E.M., Shchegolev A.I., Sigua B.V., Sadykova E.V., Zakharova A.E. Characteristic features of gall bladder topography in women of different somatotypes and those with abdominal obesity. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii* 2016; 9: (4): 328–334. (in Russ)] DOI: 10.18499/2070-478x-2016-9-4-328-334
 9. Найдина Т.К., Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Захарова Е.С. Нормальные возрастные размеры желчного пузыря, поджелудочной железы, печени у детей по данным эхографии. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001; 4: 57–63. [Naidina T.K., Dvoryakovsky I.V., Sugak A.B., Zakharova E.S. Normal age dimensions of gall bladder, pancreas and liver for children on the echography data. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2001; 4: 57–63. (in Russ)]
 10. Чаплыгина Е.В. Типовые и половые особенности морфофункциональных характеристик желчного пузыря по данным ультразвукового исследования. Морфология 2009; 136(4): 150a. [Chaplygina E.V. Typical and gender features of the morphofunctional characteristics of the gallbladder according to ultrasound data. *Morfologiya* 2009; 136(4): 150a. (in Russ)]
 11. Климов П.К. Внепеченочные желчные пути и их функции. Физиология пищеварения. Серия «Руководство по физиологии». Ленинград: Наука, 1974; 419–446. [Klimov P.K. Extrahepatic biliary tract and their functions. The physiology of digestive system. Series «Guide to Physiology». Leningrad: Nauka, 1974; 419–446. (in Russ)]
 12. Пыков М.И., Иззатдуст Ф.Н., Коровина Н.А., Захарова И.Н., Шишкина С.В. Способ диагностики моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря у детей. Патент на изобретение RUS 2293521 09.02.2006. [Pykov M.I., Iz-zatdust F.N., Korovina N.A., Zakharova I.N., Shishkina S.V. Method for predicting motor-evacuatory function of gallbladder in children. Patent. RUS 2293521 09.02.2006. (in Russ)]
 13. Муджигова О.М., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина 2009; 2: 35–47. [Mudzhikova O.M., Stroeve Yu. I., Churilov L.P. Connective tissue, somatotype and thyroid gland. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina* 2009; 2: 35–47. (in Russ)]
 14. Куликов А.М. Роль семейного врача в охране здоровья подростка. VI. Дисплазия соединительной ткани у подростков и ее распознавание. Российский семейный врач 2000; 4: 37–51. [Kulikov A.M., Medvedev V.P. Adolescents' health in general practice VI. Connective tissue dysplasias: diagnosis in adolescents. *Rossiyskiy semeinyi vrach* 2000; 4: 37–51. (in Russ)]
 15. Smith T.J., Murata Y., Horwitz A.L., Philipson L., Refetoff S. Regulation of glycosaminoglycan synthesis by thyroid hormone in vitro. *J Clin Invest* 1982; 70(5): 1066–1073. DOI: 10.1172/JCI110694
 16. Mello M.A., Tuan R.S. Effects of TGF-beta1 and triiodothyronine on cartilage maturation: in vitro analysis using long-term high-density micromass cultures of chick embryonic limb mesenchymal cells. *J Orthop Res* 2006; 24(11): 2095–2105. DOI: 10.1002/jor.20233
 17. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань. Проблемы эндокринологии 2006; 52(2): 48–54. [Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ja., Melnichenko G.A. Current views of the effects of thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone on bone tissue. *Problemy endokrinologii* 2006; 52(2): 48–54. (in Russ)]
 18. Туракулов Я.Х. Щитовидная железа. Физиология эндокринной системы. Серия «Руководство по физиологии». Ленинград: Наука, 1979; 135–190. [Turakulov Ja.H. The thyroid gland. The physiology of the endocrine system. Series «Guide to Physiology» Leningrad: Nauka, 1979; 135–190. (in Russ)]
 19. Савченко О.Н. Половые железы. Физиология эндокринной системы. Серия «Руководство по физиологии». Ленинград: Наука, 1979; 341–395. [Savchenko O.N. The gonads. The physiology of the endocrine system. Series «Guide to Physiology». Leningrad: Nauka, 1979; 341–395. (in Russ)]
 20. Вострикова Г.В., Ипполитова Л.И., Тимофеев Е.А., Забурунов И.С., Алексеев Т.А., Черных С.В. Показатели физического развития недоношенных детей Воронежского региона. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(1): 94–98. [Vostrikova G.V., Ippolitova L.I., Timofeev E.A., Zaborunov I.S., Alekseenko T.A., Chernykh S.V. Physical development indices in premature children from the Voronezh Region. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 94–98. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-94-98

Поступила: 29.08.18

Received on: 2018.08.29

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.

Краниосиностоз в практике участкового педиатра

Е.А. Курмаева, Г.А. Кулакова, Н.А. Соловьева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Craniosynostosis in the pediatric practice

E.A. Kurmaeva, G.A. Kulakova, N.A. Solovyeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Авторы приводят собственные клинические наблюдения детей с несиндромальным краниосиностозом. Отмечают, что знание участковыми педиатрами данной патологии и внимательный осмотр костной системы в частности, черепа новорожденных, будет способствовать ранней диагностике краниосиностоза. Своевременное направление к генетику и нейрохирургу позволит провести раннюю коррекцию, что обеспечит профилактику нежелательных последствий краниосиностоза.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, череп, краниосиностоз, диагностика, коррекция.

Для цитирования: Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Соловьева Н.А. Краниосиностоз в практике участкового педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 100–101. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-100-101>

The authors describe their own clinical observations of children with non-syndromic craniosynostosis. They note that knowledge of this pathology by local pediatricians and a comprehensive examination of the skeletal system, in particular, the skull of the newborn, contributes to the early diagnosis of craniosynostosis. Timely direction to genetic and neurosurgeon allows for early correction preventing undesirable effects of craniosynostosis.

Key words: children, early age, skull, craniosynostosis, diagnosis, correction.

For citation: Kurmaeva E.A., Kulakova G.A., Solovyeva N.A. Craniosynostosis in the pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(2): 100–101 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-100-101>

Краниосиностоз — заболевание, характеризующееся врожденным отсутствием швов черепа или ранним их закрытием. Частота развития несиндромального краниосиностоза составляет 1/1600–1/2500 новорожденных. Своевременно не диагностированный, а в связи с этим и не корригируемый синостоз в области швов черепа приводит к замедлению развития его костей, краниоцеребральной диспропорции, микроцефалии. При этом у детей выявляются периоды длительного беспокойства, плача, нарушение сна, отказ от пищи, тошнота, рвота, головные боли. У детей старшего возраста наблюдаются резкие перепады настроения, отставание в умственном и физическом развитии. Ранняя диагностика и коррекция краниосиностоза более чем актуальна, поскольку их отсутствие могут привести к инвалидизации ребенка.

Приводим два случая краниосиностоза из своей практики.

Клиническое наблюдение 1. Данияр С., 2 мес. Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности на 5-й нед.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета
e-mail: Kurmaelena@rambler.ru

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета
Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Роды срочные, родоразрешение оперативное в связи с узким тазом у матери. Масса при рождении 4100 г, рост 56 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В родильном доме вакцинирован против туберкулеза и гепатита В. Выписан домой по состоянию матери на 6-е сутки. Наследственность не отягощена. Находился на исключительно грудном вскармливании, отмечалась хорошая прибавка массы тела.

С рождения наблюдалась деформация черепа, которую участковый педиатр объяснял как результат внутриутробного сдавления. Однако маму это волновало и она обратилась за медицинской помощью.

В момент осмотра кожа и слизистые оболочки чистые, физиологической окраски, обращают внимание бипариетальное сужение, проминирующее выбухание лобных и теменных костей; передний родничок закрыт, в проекции сагиттального и лямбдовидных швов — костные гребни. Психомоторное развитие: четкий ритм сна и бодрствования, улыбка при общении со взрослым, интонационно выразительный крик, начальное гуление. Удерживает голову лежа на животе, в вертикальном положении — постоянно. Следит за движущейся в горизонтальном положении игрушкой, имеется слуховое сосредоточение. Патологии внутренних органов не выявлено. Направлен на консультацию генетика и нейрохирурга.

Заключение генетика: сагиттальный синостоз несиндромальный.

Осмотрен нейрохирургом, рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) черепа, функциональной ультразвуковой (УЗ) венографии.

Результат КТ черепа: преждевременное закрытие сагиттального шва с деформацией черепа по типу скафоцефалии. При нативном исследовании очаговых изменений в веществе ствола, мозжечка и головных полушарий не выявлено. По данным функциональной УЗ-венографии: увеличение упругости и скорости венозного кровотока. Заключение: частичный краниосиностоз. Сагиттальный синостоз. Скафоцефалия.

Проведена операция реконструкции костей свода черепа с эндоскопической ассистенцией. Операция прошла успешно. После хирургического вмешательства деформация головы уменьшилась. На 1-м году жизни нервно-психическое и физическое развитие ребенка соответствовало возрасту. В возрасте 1 года масса тела 11 кг, рост 78 см, окружность головы 47 см; ходит самостоятельно, произносит отдельные слова. В настоящее время растет творческим ребенком, посещает школу изобразительного искусства, любит рисовать.

Клиническое наблюдение 2. Булат Ф., 3 мес. Родители обратились с жалобами на сохраняющуюся после родов деформацию черепа, со слов мамы она стала даже более выраженной. Свои сомнения о форме черепа ребенка мать высказывала участковому педиатру, но ее успокаивали, объясняя, что форма черепа выправится. Ребенок от первой беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре. Роды срочные, естественным путем. Масса при рождении 3900 г, рост 55 см, окружность головы 35 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. К груди приложен после рождения, вакцинирован против туберкулеза и гепатита В. Выписан из родильного

Поступила: 18.01.19

Конфликт интересов:

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

дома на 4-е сутки. Наследственный и аллергологический анамнезы неотягощены. Голову держит с 2 мес, в 3 мес переворачивается с небольшой помощью.

При осмотре обращает внимание деформация головы — череп удлинённой неправильной формы, имеются вдавленность висков, нависание лобной зоны, чрезмерно большой затылок, некоторое увеличение глазницы, наличие бугристых выступов вдоль сагиттального шва; большой родничок закрыт. Предположен краниосиностоз, и ребенок направлен на консультацию к генетику и нейрохирургу.

Заключение генетика: сагиттальный синостоз несиндромальный. По данным УЗ-венографии — выраженное увеличение упругости и скорости венозного кровотока. Проведена КТ черепа: синостоз сагиттального шва, скафоцефалия. Окончательный диагноз: частичный краниосиностоз. Сагиттальный синостоз. Скафоцефалия.

Для устранения деформации костей черепа путем удаления преждевременно заросшего шва успешно проведена эндоскопическая краниопластика. Послеоперационный период протекал без осложнений. В последующие периоды наблюдения физическое, нервно-психическое развитие соответствовали возрасту.

Таким образом, своевременное выявление краниосиностоза у младенцев участковым педиатром с последующим обследованием у генетика и нейрохирурга с проведением корректирующего оперативного вмешательства будет способствовать предупреждению нежелательных последствий краниосиностоза и обеспечит ребенку гармоничное развитие во все возрастные периоды.

Received on: 2019.01.18

Conflict of interest:

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

Аллергический бронхолегочный микоз у ребенка, вызванный *Paecilomyces lilacinus*

Ю.Л. Мизерницкий¹, С.Э. Дьякова¹, М.В. Костюченко¹, Г.А. Клясова², А.А. Мальчикова²,
М.П. Афанасьева¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Allergic bronchopulmonary mycosis in a child caused by *Paecilomyces lilacinus*

Yu.L. Mizernitsky¹, S.E. Dyakova¹, M.V. Kostyuchenko¹, G.A. Klyasova², A.A. Malchikova²,
M.P. Afanasyeva¹

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

²Hematology Research Center, Moscow, Russia

В статье обсуждается проблема аллергических бронхолегочных микозов, которые встречаются у детей гораздо чаще, чем диагностируются. Лечение их представляет сложную задачу, а прогноз весьма проблематичен. Помимо наиболее частого возбудителя *Aspergillus* этиологическим фактором аллергических бронхолегочных микозов могут быть разные грибы. На клиническом примере продемонстрированы трудности диагностики и лечения ребенка с аллергическим бронхолегочным микозом, вызванным редким видом мицелиальных грибов *Paecilomyces lilacinus*.

Ключевые слова: дети, аллергический бронхолегочный микоз, *Paecilomyces lilacinus*, редкие заболевания.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Костюченко М.В., Клясова Г.А., Мальчикова А.А., Афанасьева М.П. Аллергический бронхолегочный микоз у ребенка, вызванный *Paecilomyces lilacinus*. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 102–109. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-102-109>

The article discusses the problem of allergic bronchopulmonary mycoses, which occur in children much more often than they are diagnosed. Their treatment is a challenge, and the prognosis is very problematic. In addition to the most frequent cause of *Aspergillus*, allergic bronchopulmonary mycoses can be caused by various fungi. The clinical example demonstrates the difficulty of diagnosing and treating a child with allergic bronchopulmonary mycosis caused by a rare type of filamentous fungi *Paecilomyces lilacinus*.

Key words: children, allergic bronchopulmonary mycosis, *Paecilomyces lilacinus*, rare diseases.

For citation: Mizernitsky Yu.L., Dyakova S.E., Kostyuchenko M.V., Klyasova G.A., Malchikova A.A., Afanasyeva M.P. Allergic bronchopulmonary mycosis in a child caused by *Paecilomyces lilacinus*. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 102–109 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-102-109>

В настоящее время в природе описано около 100 тыс. видов грибов. Около 400 из них могут быть причинами заболеваний органов дыхания — острых и хронических пневмомикозов. Поражения дыхательной системы, вызываемые патогенными грибами, впервые описаны более 150 лет назад. Выполненные в последние годы исследования свидетельствуют о повсеместном и неуклонном росте количества грибковых заболеваний, в частности грибковых поражений дыхательной системы [1–4].

Среди факторов риска, усугубляющих течение легочных микозов, наибольшее значение имеют функциональные, иммунные, эндокринные и врожденные анатомические нарушения. Особая роль принадлежит ятрогенным факторам риска развития пневмомикозов; к ним относят частое, продолжительное и порой неоправданное применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, угнетающих защитные системы организма [1–9].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., руководитель отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0740-1718
e-mail: yulmiz@mail.ru

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3445-4903
Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-

исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Афанасьева Мария Павловна — клин. ординатор отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Клясова Галина Александровна — д.м.н., проф., зав. научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии Гематологического научного центра

Мальчикова Анна Олеговна — к.б.н., науч. сотр. клинической лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии Гематологического научного центра

125167 Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

В зависимости от особенностей распространения выделяют эндемические и оппортунистические (вторичные) пневмомикозы.

Группу эндемических составляют пневмомикозы, вызываемые облигатно патогенными для человека грибами: гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз. Для них характерны аэрогенное заражение фрагментами мицелия и эндемический тип распространения с очагами в США, Канаде и Латинской Америке [4].

Группа оппортунистических (вторичных) микозов включает широкий спектр заболеваний, вызываемых условно-патогенными грибами. Патологический процесс при этом носит характер вторичного и развивается на фоне гиперчувствительности, иммунодефицита или анатомического дефекта ткани, где происходит рост колоний гриба [4]. В последнее десятилетие острой медико-социальной проблемой, особенно в экономически развитых странах стали возрастающая инвалидизация, частые и тяжелые органические поражения при вторичных пневмомикозах. В России частота выявления кандидоза бронхолегочной системы у больных со сниженным иммунитетом достигает 5%, у взрослых больных с тяжелой бронхиальной астмой распространенность микогенной сенсибилизации и связанной с ней осложнений составляет 17–35%, у пациентов с муковисцидозом — более 60% [3, 6, 7, 9].

Разрозненность исследований, посвященных проблемам микозов легких, отсутствие четких критериев диагностики, схем лечения создают трудности в оказании эффективной помощи больным с этими заболеваниями. В отличие от бактерий грибы редко ведут себя как инвазивные патогены у здоровых людей, но могут индуцировать астматические реакции у страдающих аллергией. В такой ситуации развитие заболевания возможно не только по аллергическому, но и по инфекционно-аллергическому варианту [1, 2, 5, 6].

Аллергический процесс — результат первичного иммунного ответа организма в виде бронхиальной астмы с сенсибилизацией к плесневым грибам. В этом случае инвазии гриба не отмечается, грибы представлены в дыхательных путях транзитивно и обычно эффективно элиминируются фагоцитами. Чаще других астматические реакции вызывают грибы, относящиеся к классам *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Deiteromycetes*, *Basidomycetes*. В воздухе находится множество спор этих грибов; они могут вызывать ранние и поздние астматические реакции.

Инфекционно-аллергический процесс характеризуется персистенцией грибов в дыхательных путях, их вегетацией в просвете бронхов, вызывающей нарастающую сенсибилизацию и аллергическую реакцию организма. В этом случае можно говорить об аллергическом бронхолегочном микозе, к наиболее частым возбудителям которого относят грибы рода *Aspergillus*

[2–4, 7, 9]. Клинически аллергический бронхолегочный аспергиллез протекает стадийно, как прогрессирующая бронхиальная астма с вовлечением интерстициальной ткани легких, сопровождается развитием эндо- и перибронхиального воспаления. При хроническом его течении продуктивная реакция соединительной ткани приводит к развитию легочного фиброза.

К достоверным критериям, подтверждающим наличие у пациента аллергического бронхолегочного аспергиллеза, относят симптомы бронхиальной астмы в сочетании с выраженной эозинофилией периферической крови (более 1000/мм³) и высоким уровнем общего IgE (более 1000 МЕ/мл). Кроме того, патогномичным считаются наличие персистирующих инфильтратов в легких и обнаружение проксимальных или центральных бронхоэктазов. Обязательное условие — выявление специфических анти-IgG и IgE к *A. fumigatus*, положительные PRIC-тесты с антигенами аспергилл, а также наличие роста грибов *A. fumigatus* на питательных средах *in vitro*.

Однако у ряда пациентов аллергические бронхолегочные микозы могут быть вызваны другими микопатогенами, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и обоснованного этиотропного лечения. В подтверждение тому приводим следующий клинический пример.

Клиническое наблюдение. Пациент 3. наблюдается в клинике пульмонологии НИКИ педиатрии в течение 7 лет. Из анамнеза известно, что мальчик от родителей среднего возраста, считающих себя здоровыми; семейный аллергоанамнез отягощен: у тети со стороны отца — частые обструктивные бронхиты, у прабабушки по материнской линии — бронхиальная астма. Семья проживает в сельской местности в Забайкалье, в частном благоустроенном доме, есть кошка и две собаки. Ребенок от второй беременности (первая прервана по желанию женщины), протекавшей с угрозой прерывания в III триместре, от первых самопроизвольных преждевременных родов. Масса тела при рождении 2100 г, длина 41 см; до 2 мес мальчик находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом: аспирационная пневмония; со слов матери, искусственная вентиляция легких не проводилась. В 11 мес ребенок впервые перенес острую внебольничную пневмонию, в стационаре получал гентамицин внутримышечно, мукалтин. С 13 мес стали отмечаться повторные пневмонии, протекавшие с выраженным бронхообструктивным синдромом. В связи с кашлем многократно получал антибактериальную терапию, при обострениях с выраженной дыхательной недостаточностью — преднизолон перорально и парентерально, зуфиллин внутривенно капельно. В 2 года в краевой больнице был установлен диагноз тяжелой бронхиальной астмы, базисно получал сальметерол/флутиказона пропионат (50/500 мкг/сут) с переменным эффектом:

сохранялся постоянный влажный кашель, эпизоды выраженной одышки, хрипы в легких.

С 3 лет стал беспокоить ежедневный влажный кашель, появились постоянные хрипы в легких; в этом же возрасте впервые было замечено выраженное снижение слуха, которое связали с использованием аминогликозидов в раннем возрасте. В последующем состояние прогрессивно ухудшалось: с 9 лет появились ежемесячные обострения заболевания со стойкой фебрильной лихорадкой, резкой интоксикацией, выраженной одышкой, свистящим дыханием, навязчивым кашлем до рвоты с массивным отхождением гнойно-слизистой мокроты с гнилостным запахом и последующей нормализацией температуры тела. Для купирования обострений многократно использовались антибиотики широкого спектра действия, муколитики, ингаляции будесонида и бронхолитиков. Между обострениями сохранялись постоянный влажный кашель, одышка при физической нагрузке, постепенно прогрессировала бочкообразная деформация грудной клетки, в легких регулярно выслушивались разнокалиберные влажные и свистящие хрипы. При обследовании у генетика муковисцидоз был исключен. В 12 лет была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и были выявлены фиброзные изменения в средней доле правого легкого на фоне общего вздутия легочной ткани, в связи с чем ребенок был впервые направлен в нашу клинику.

При поступлении состояние тяжелое, нестабильное. Жалобы на постоянный малопродуктивный кашель со слизисто-гнойной мокротой, одышку при незначительной физической нагрузке, повторные обострения с фебрильной температурой и усилением кашля, стойкое снижение слуха. Одышки в покое нет (но возникает при минимальной физической нагрузке), сатурация крови кислородом (SpO_2) 94–95%, частота дыхания (ЧД) 26 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) 126 уд/мин. Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела: рост 134 см (10-й центиль), масса 25 кг (менее 3-го центиля). Отмечается деформация концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол. Грудная клетка бочкообразно вздута, перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. При аускультации на фоне ослабленного дыхания выслушивались разнокалиберные влажные и сухие свистящие хрипы.

В общем анализе крови отмечалась умеренная эозинофилия (10%), при исследовании газового состава крови — признаки значительной гипоксемии. Уровень общего IgE был значительно увеличен (245 МЕ/мл), однако специфические IgE к респираторным аллергенам основных классов не выявлены. Обнаружены следовые концентрации специфических IgG к грибам родов *Cladosporium* (27,3 мг/л) и *Fusarium* (11,0 мг/л; допустим уровень до 40 мг/л).

Основные параметры фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета были в пределах нормы. Уровень хлоридов пота также в пределах нормы (32 ммоль/л). При морфологическом исследовании мокроты выявлены массивная эозинофилия и кристаллы Шарко–Лейдена, а также мицелий грибов, однако при посеве мокроты рост грибов не получен. По данным спирометрии отмечались умеренные смешанные нарушения с преобладанием обструктивного компонента, проба с сальбутамолом отрицательная. При бодиплетизмографии выявлены признаки выраженных обструктивных нарушений с тенденцией к увеличению общей емкости легких. По результатам МСКТ органов грудной клетки установлен фиброателектаз средней доли правого легкого на фоне проявлений хронического бронхита (рис. 1, а). ЛОР-врачом и сурдологом была диагностирована двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

Таким образом, на основании перечисленных данных был сформулирован диагноз: аллергический бронхолегочный микоз хронического течения. В качестве базисной терапии были назначены комбинированные ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в высоких дозах (формотерол/будесонид 18/640 мкг/сут) в сочетании с месячным курсом антимикотической терапии препаратом флуконазол (150 мг/сут).

На фоне лечения отмечена некоторая положительная динамика: эпизоды обострений с выраженной температурной реакцией и отхождением мокроты прекратились, несколько возросла физическая активность, однако сохранялась одышка при минимальной физической нагрузке, беспокоил постоянный малопродуктивный кашель с гнойной мокротой, в легких на фоне ослабленного дыхания сохранялись стойкие сухие свистящие и разнокалиберные влажные хрипы, отмечалось прогрессирующее снижение спирометрических показателей. По тяжести состояния ребенок не мог посещать школу, обучался на дому.

При повторном обследовании в 14 лет состояние ребенка оставалось тяжелым с отрицательной динамикой: наблюдалась одышка в покое с участием вспомогательной мускулатуры, частый малопродуктивный кашель со слизисто-гнойной мокротой. Были выражены признаки общей астении и дефицит массы: рост 164 см (50-й центиль), масса 41 кг (менее 25-го центиля). Признаки вторичного полового созревания отсутствовали. В динамике усилились проявления периферической остеоартропатии и бочкообразная деформация грудной клетки. Кожа бледная, акроцианоз. Перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание значительно ослаблено, выслушиваются сухие свистящие хрипы с обеих сторон. ЧД 28 в минуту, ЧСС 122 уд/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, тахикардия, акцент II тона над легочной артерией.

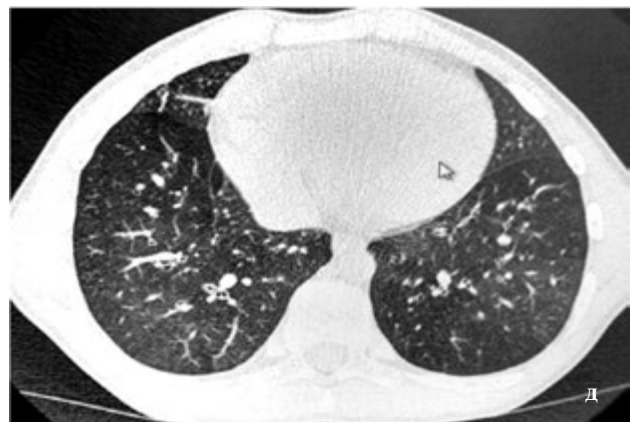
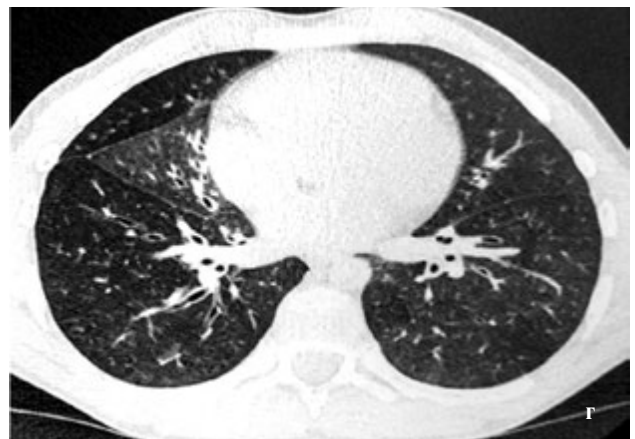
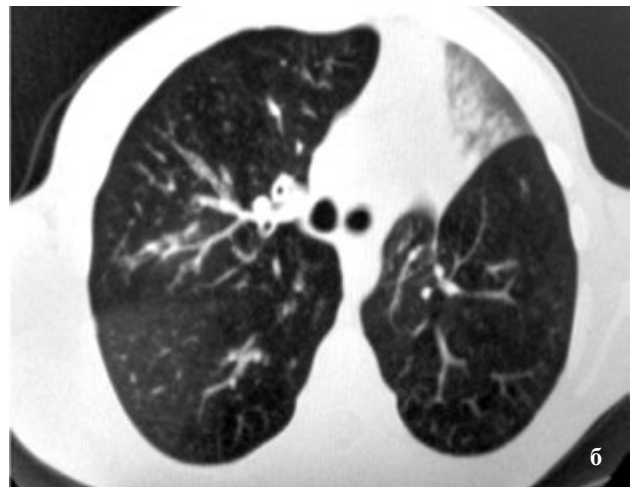


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента З.

а — в 12 лет: тотальный ателектаз средней доли правого легкого, признаки хронического бронхита; б, в — в 14 лет: частичный ателектаз верхней доли левого легкого и тотальный ателектаз средней доли правого легкого, признаки хронического бронхита; г, д — в 16 лет, на фоне лечения: частичный ателектаз средней доли правого легкого и отсутствие ателектаза верхней доли левого легкого.

Fig. 1. Multispiral computed tomography of the chest of the patient Z.

а — in 12 years: total atelectasis of the middle lobe of the right lung, signs of chronic bronchitis; б, в — in 14 years: partial atelectasis of the upper lobe of the left lung total atelectasis of the middle lobe of the right lung, signs of chronic bronchitis; г, д — in 16 years during treatment: partial atelectasis of the middle lobe of the right lung and the absence of atelectasis of the upper lobe of the left lung.

При оценке газового состава крови определялись признаки гипоксемии (pO_2 55 мм рт.ст.), содержание общего IgE было увеличено до 438 МЕ/мл, выявлена значительная сенсibilизация к клещам домашней пыли (2–3-й класс); определялись следовые концентрации специфических IgG к грибам родов *Cladosporium* (22,5 мг/л), *Fusarium* (12,6), *Alternaria* (10,4 мг/л), *Penicillium* (8,10 мг/л); достоверной сенсibilизации

к грибам *A. fumigatus* не установлено (IgE 0,09 кЕ/л; допустимый уровень до 0,35 кЕ/л), IgG 20,4 мг/л (допустимый уровень до 40 мг/л). При повторной оценке параметров фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета лабораторных признаков иммунной недостаточности не выявлено. Уровень хлоридов пота также оставался в пределах нормы (35 ммоль/л). При спирометрии определялись выра-

женные смешанные нарушения со значительным преобладанием обструктивного компонента, данные бодиплетизмографии свидетельствовали о резко выраженных обструктивных нарушениях со стойким увеличением общей емкости легких, сопровождавшихся значительным снижением диффузионной способности легких. По результатам МСКТ органов грудной клетки определялись признаки хронического бронхита, осложненного ателектазами верхней доли слева и средней доли справа (рис. 1, б, в).

При изучении морфологии мокроты выявлено большое количество лейкоцитов (почти в 90% случаев эозинофилы), определялись кристаллы Шарко–Лейдена в количестве до 30 в п/з, в большом количестве содержались фрагменты тонко извитого бесцветного мицелия и псевдомицелия грибов. При исследовании образца мокроты (Гематологический научный центр Минздрава РФ) методом флуоресцентной микроскопии с кальфлуором белым обнаружен септированный мицелий и получен рост мицелиальных грибов редкого вида — *Paecilomyces lilacinus* (рис. 2), чувствительного к вориконазолу. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены признаки перегрузки правых отделов сердца. Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) подтвердили наличие формирующегося легочного сердца (расчетное систолическое давление в легочной артерии 40–41 мм рт.ст. при норме до 25 мм рт.ст.); расширение правого желудочка — конечный диастолический диаметр (КДД) 29 мм при норме до 18 мм. При консультации фтизиатра данных, подтверждающих туберкулезный процесс, не выявлено. ЛОР-врачом и сурдологом подтверждена двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

Таким образом, анамнез заболевания, результаты рентгенофункционального, иммунологического и микологического обследования позволили утверждать, что у пациента имелся прогрессирующий хронический бронхолегочный процесс, обусловленный реакциями гиперчувствительности с сенсибилизацией к плесневым грибам — аллергический бронхолегочный микоз, вызванный носительством грибов *Paecilomyces lilacinus*, клинически проявляющийся хроническим обструктивным бронхитом, осложненным фиброателектазами средней доли правого и верхней доли левого легкого, дыхательная недостаточность II–III степени. По тяжести состояния ребенку были назначены системные глюкокортикостероиды (преднизолон внутрь в дозе 0,5 мг/кг/сут, или 20 мг/сут) в сочетании с противогрибковым препаратом направленного действия — вориконазолом (препарат вифенд 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес) на фоне продолжения терапии комбинированными ИГКС в высоких дозах.

В процессе лечения был достигнут быстрый регресс всех клинических симптомов, что позволило через 4 мес начать постепенное снижение дозы преднизолона до 10 мг/сут на фоне продолжения ингаляционной терапии комбинированными глю-

кокортикостероидами (сальметерол/флутиказона пропионат 100/1000 мкг/сут). За время наблюдения эпизодов обострений не отмечалось, ребенок стал значительно лучше переносить физические нагрузки, без ограничений посещать школу, кашля не отмечалось. Мальчик редко болел неосложненными ОРЗ, в стационар по месту жительства не госпитализировался.

При контрольном обследовании в 16 лет состояние средней тяжести. Кашля, одышки в покое нет. Сохраняется стойкое выраженное снижение слуха. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Признаки периферической остеоартропатии отсутствуют. Грудная клетка не деформирована. ЧД 20 в минуту. Аускультативно в легких дыхание равномерно ослаблено, выслушиваются непостоянные сухие и единичные влажные хрипы в проекции средней доли справа. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 88 уд/мин.

При обследовании общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи без значительных отклонений; pO_2 82 мм рт.ст.; сохранялось резкое увеличение уровня общего IgE (382 МЕ/мл при норме до 83 МЕ/мл); выявлены специфические IgE к клещам домашней пыли (1–2-й класс). На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось общее вздутие легочной ткани, обогащение легочного рисунка в прикорневых отделах. По данным спирометрии имелись умеренные обструктивные нарушения с положительной реакцией на сальбутамол. Данные бодиплетизмографии отражали сохранявшиеся выраженные обструктивные нарушения без изменения общей емкости; диффузионная способность легких была в пределах должных величин (88%). На ЭКГ на фоне регулярного синусового ритма сохранялось отклонение электрической оси сердца вправо, по данным ЭхоКГ сохранялось умеренное расширение полости правого желудочка (КДД 25,4 мм при норме до 18 мм) и ствола легочной артерии (31,3 мм), однако расчетное давление в легочной артерии было в пределах нормы (23 мм рт.ст.). В посевах отделяемого из носа и зева этиологически значимая флора не выделена, в индуцированной мокроте рост грибов не получен. Сурдологом подтверждено наличие двусторонней нейросенсорной тугоухости II степени. По данным МСКТ сохранялись признаки хронического деформирующего бронхита, диффузной обструкции и частичный ателектаз в средней доле (рис. 1, г, д).

Таким образом, на момент обследования в 16 лет был сформулирован следующий диагноз: аллергический бронхолегочный микоз, хроническое течение. Хронический обструктивный бронхит, осложненный частичным фиброателектазом средней доли правого легкого. Дыхательная недостаточность I степени. Двусторонняя ней-

росенсорная тугоухость II степени. Кардиопатия (дилатация полости правого желудочка).

Выраженная положительная динамика в состоянии пациента позволила продолжить снижение дозы системных глюкокортикостероидов вплоть до полной отмены на фоне продолжения терапии комбинированными ИГКС в высоких дозах (сальметерол/флутиказон 100/1000 мкг/сут), возобновление терапии антимикотиками не потребовалось. Двукратно проведенные повторные обследования с интервалом 6 мес подтвердили правильность выбранной терапевтической тактики: обострения заболевания более не отмечались, эпизодов кашля и одышки не отмечено даже в период редких неосложненных респираторных инфекций, хрипы в легких не выслушиваются; по данным компьютерной томографии, в легких сохраняются признаки бронхита и частичный ателектаз средней доли правого легкого с тенденцией к уменьшению. Подросток успешно закончил обучение в школе, поступил в университет, занимается рукопашным боем.

Учитывая особенности семейного и индивидуального анамнеза, результаты проведенного обследования, для уточнения диагноза у данного пациента мы провели расширенный дифференциально-диагностический поиск. В частности, наличие отягощенного по аллергическим заболеваниям семейного анамнеза, приступы одышки, свистящего дыхания и навязчивого кашля требовали исключения бронхиальной астмы, причем данный диагноз был установлен нашему пациенту в раннем возрасте еще по месту жительства, однако эффект от лечения ком-

бинированными ИГКС в высоких дозах был недостаточным, что обусловило необходимость продолжения диагностического поиска.

Ранний дебют заболевания, тотальность поражения респираторного тракта, прогрессирующая дыхательная недостаточность, стойкость выявляемых при объективном и рентгенологическом обследовании нарушений требовали исключения муковисцидоза, различных пороков развития бронхолегочной системы, первичной цилиарной дискинезии, а также специфического туберкулезного процесса. Однако все эти диагнозы в ходе многократно проведенного обследования были отвергнуты. Таким образом, среди наиболее вероятных диагнозов на первый план вышел аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Следует отметить, что у нашего пациента имелись сочетание проявлений бронхиальной астмы с персистирующими инфильтратами в легких, массивная эозинофилия мокроты и постоянное обнаружение мицелия патогенных грибов, однако не были выявлены другие облигатные признаки аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Это потребовало проведения углубленного микологического обследования, позволившего не только идентифицировать микопатоген, но и назначить высокоэффективную этиотропную терапию, которая привела к кардинальному улучшению состояния. При этом у нашего пациента патологический процесс в дыхательных путях был вызван редким видом мицелиального гриба — *Paecilomyces lilacinus* [10–19].

Этот мицелиальный гриб был впервые описан американским микологом Ch. Tom еще в 1910 г.

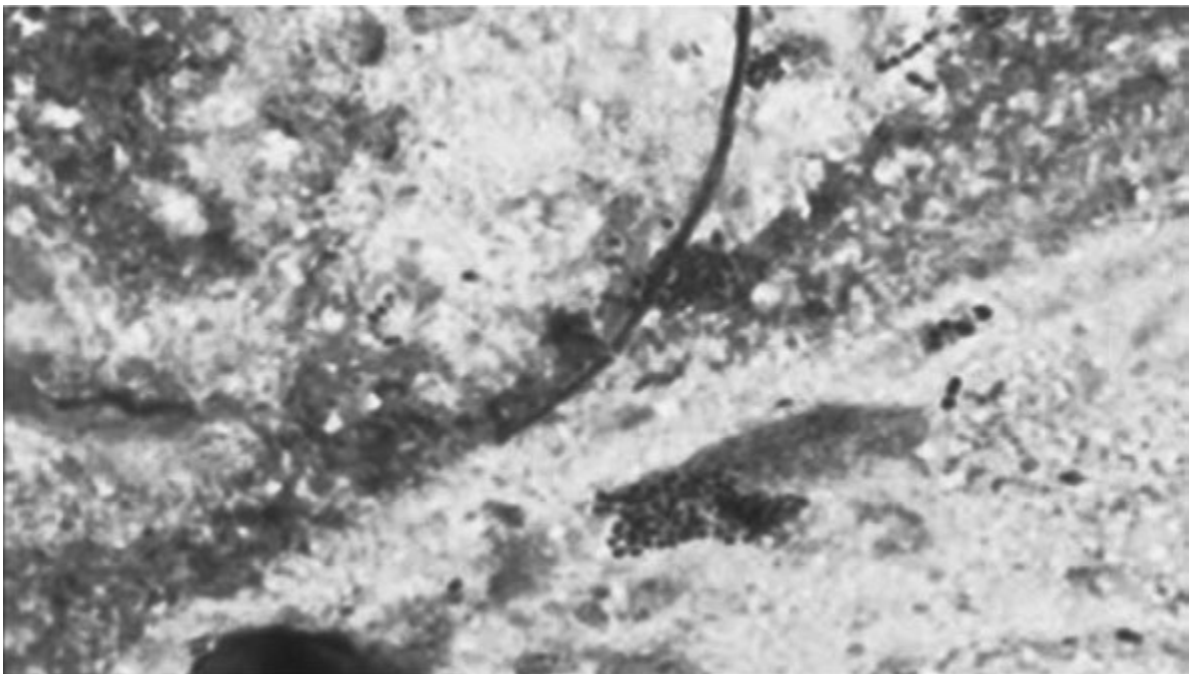


Рис. 2. Мицелий грибов *Paecilomyces lilacinus* в мокроте пациента З.

Fig. 2. The mycelium of fungi *Paecilomyces lilacinus* in the sputum of the patient Z.

под названием *Penicillium lilacinum*. Оно было дано данному грибу за фиолетовый цвет конидий. В 1974 г. R. Samson предложил новое название — *Paecilomyces lilacinus*. Данный вид мицелиальных грибов выделяют из почвы и воздуха; кроме того, он может паразитировать в яйцах почвенных нематод, что успешно используется для создания препаратов биологического контроля в сельском хозяйстве. Этот гриб может расти в широком диапазоне температур (от 8 до 38 °С) и разбросе pH, на различных субстратах. В зависимости от наличия питательных веществ в микроокружении он может быть энтомопатогеном, микопаразитом, сапрофитом или нематофагом. Установлено, что *Paecilomyces lilacinus* способен контаминировать любые влажные поверхности, включая емкости для питьевой воды и различные биоимпланты, входя в состав биопленок.

По данным литературы, *Paecilomyces lilacinus* весьма редко вызывает заболевание у человека [15]. Однако выполненные в последнее десятилетие исследования свидетельствуют, что он все-таки может быть возбудителем у больных как с нарушенным, так и с нормальным иммунитетом: у взрослых пациентов описано более 100 эндофтальмитов и кератитов после имплантации искусственных хрусталиков, несколько случаев глубоких микозов кожи и респираторных поражений после интубации трахеи и катетеризации крупных сосудов. Случай выделения *Paecilomyces lilacinus* у иммунокомпетентного педиатрического больного с хроническим бронхолегочным процессом является уникальным, поскольку в доступной литературе нам не встретилось ни одного подобного описания.

Что послужило причиной развития аллергического бронхолегочного микоза хронического течения, ассоциированного с носительством гриба *Paecilomyces lilacinus*, у нашего пациента, достоверно установить невозможно: к факторам риска можно отнести отягощенный перинатальный период, когда пациент с аспирационной пневмонией в течение 2 мес находился в стационаре, и повторные госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, для купирования выраженных обострений, и проживание в сельской местности, где не исклю-

чено применение препаратов на основе мицелиальных грибов для борьбы с почвенными нематодами. Безусловно, предпосылкой для формирования реакций гиперчувствительности к грибковым аллергенам у данного пациента послужил отягощенные семейный и индивидуальный аллергоанамнез.

В настоящее время считается, что для успешного лечения пациента с подтвержденным аллергическим бронхолегочным микозом необходимо полное разобщение контакта с причинно-значимым аллергеном в сочетании с использованием ингаляционных или системных противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероидов) в высоких дозах и бронхолитиков. При стойкой контаминации дыхательных путей грибами показано также применение высокоактивных антимикотиков. При этом дозировка противогрибкового препарата системного действия и длительность лечения определяются индивидуально с учетом особенностей выделенных патогенов, так как препараты различных классов значительно различаются как по особенностям воздействия на разные виды грибов, так и по токсичности, что обосновывает необходимость тщательной верификации диагноза. Выбору антимикотического препарата (а перечень их очень широк) в настоящее время придается очень большое значение, поскольку использование антимикотиков (особенно в педиатрической практике) требует учета их узкой направленности действия и высокой токсичности [3, 4, 8, 9, 12, 20]. Особо важным для нашего больного оказался факт установления чувствительности выделенного патогена — мицелиального гриба *Paecilomyces lilacinus* — к вориконазолу, поскольку этот вид антимикотиков обычно не используется для лечения аллергических бронхолегочных микозов у иммунокомпетентных больных.

Таким образом, представленный клинический случай подтверждает актуальность проблемы аллергических бронхолегочных микозов у детей, демонстрирует трудности их диагностики и возможность высокоэффективного лечения при правильно установленном диагнозе и идентификации микопатогена.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Под ред. Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Глинбергер. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000; 733 [Allergic diseases: Diagnosis and treatment. R. Patterson, L. Grammer, P. Glinberger (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2000; 733. (in Russ)]
2. Казанов С.Ю., Розина Н.Н., Нестеренко В.Н., Мизерницкий Ю.Л., Котов В.С. Аллергические заболевания легких у детей, обусловленные грибковой сенсибилизацией. Методические рекомендации. М., 1994; 12. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N., Nesterenko V.N., Mizernitskiy Yu.L., Kotov V.S. Allergic lung disease in children caused by a fungal sensitization. Clinical recommendations. Moscow, 1994; 12. (in Russ)]
3. Козлова Я.И., Фролова Е.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Аак О.В., Клишко Н.Н. и др. Аллергический бронхолегочный аспергиллез у больных бронхиальной астмой: результаты проспективного исследования. Терапевтический архив 2017; 8: 13–16. [Kozlova Ja.I., Frolova E.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Aak O.V., Klimko N.N. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: results of a prospective study. Terapevticheskii arkhiv 2017; 8: 13–16. (in Russ)]

4. Sutton D.A., Fothergill A.W., Rinaldi M.G. Guide to Clinically Significant Fungi. Baltimore: Williams et Wilkins, 1998; 238–239.
5. Аллергические болезни у детей. Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. М.: Медицина, 1998; 348. [Allergic diseases in children. M.Ja. Studenikin, I.I. Balabolkin (eds). Moscow: Meditsina, 1998; 348. (in Russ)]
6. Мизерницкий Ю.Л., Миненкова Т.А. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. В кн.: Орфанные заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015; 110–114. [Mizernitskiy Yu.L., Minenkova T.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Orphan lung diseases in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskiy (eds). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015; 110–114. (in Russ)]
7. Бронхиальная астма у детей. Под ред. С.Ю. Каранова. М.: Медицина, 1999; 368. [Bronchial asthma in children. S.Yu. Kaganov (ed.). Moscow: Meditsina, 1999; 368. (in Russ)]
8. Клишко Н.Н., Колбин А.С. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии. Проблемы медицинской микологии 2005; 7: 3–11. [Klimko N.N., Kolbin A.S. The prospects for the use of new systemic anti-fungal drugs in Pediatrics. Problemy meditsinskoi mikologii 2005; 7: 3–11. (in Russ)]
9. Кулешов А.Р., Чучалин А.Г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Русский медицинский журнал 1997; 17: 7–14. [Kuleshov A.R., Chuchalin A.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Russkii meditsinskii zhurnal 1997; 17: 7–14. (in Russ)]
10. Chen S., Blyth C., Sorrell T., Slavin M.A. Pneumonia and lung infections due to emerging and unusual fungal pathogens. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32(6): 703–716. DOI: 10.1055/s-0031-1295718
11. Houbraeken J., Verweij P.E., Rijs A.J., Borman A.M., Samson R.A. Identification of *Paecilomyces varioti* in clinical samples and settings. J Clin Microbiol 2010; 48(8): 2754–2761. DOI: 10.1128/JCM.00764-10
12. Keshtkar-Jahromi M., McTighe A.H., Segalman K.A., Fothergill A.W., Campbell W.N. Unusual case of cutaneous and synovial *Paecilomyces lilacinus* infection of hand successfully treated with voriconazole and review of published literature. Mycopathol 2012; 174(3): 255–258. DOI: 10.1007/s11046-012-9540-0
13. Khan Z., Ahmad S., Al-Ghimlas F., Al-Mutairi S., Joseph L., Chandy R. et al. *Purpureocillium lilacinum* as a Cause of Cavitary Pulmonary Disease: a New Clinical Presentation and Observations on Atypical Morphologic Characteristics of the Isolate. J Clin Microbiol 2012; 50(5): 1800–1804. DOI: 10.1128/JCM.00150-12
14. Luangsa-Ard J., Houbraeken J., van Doorn T., Hong S.B., Borman A.M., Hywel-Jones N.L., Samson R.A. *Purpureocillium*, a new genus for the medically important *Paecilomyces lilacinus*. FEMS Microbiology Letters 2011; 321(2): 141–149. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2011.02322.x
15. Pastor F., Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. Clin Microbiol Infect 2006; 12(10): 948–960. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01481.x
16. Ramya T.G., Sabitha B., Geetha R.K. *Paecilomyces lilacinus*: An Emerging Pathogen. J Health Sci Res 2016; 1(2): 48–51.
17. Rimawi R.H., Carter Y., Ware T., Christie J., Siraj D., Dixon A. Infection due to *Paecilomyces lilacinus*: a challenging clinical identification. Clin Infect Dis 1997; 25(6): 1411–1413.
18. Saberhagen C., Klotz S.A., Bartholomew W., Drews D., Dixon A. Infection due to *Paecilomyces lilacinus*: a challenging clinical identification. Clin Infect Dis 1997; 25(6): 1411–1413.
19. Steiner B., Aquino V., Paz A., Silla L.M., Zavascki A., Goldani L.Z. *Paecilomyces varioti* as an emergent pathogenic agent of pneumonia. Case Rep Infect Dis 2013; 2013: 1–3. DOI: 10.1155/2013/273848
20. Мизерницкий Ю.Л., Антонов В.Б., Котов В.С. Респираторные микозы. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Практика, 2011; 169–178. [Mizernitskiy Yu.L., Antonov V.B., Kotov V.S. Respiratory mycoses. In: Chronic lung diseases in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskiy (eds). Moscow: Praktika, 2011; 169–178. (in Russ)]

Поступила: 04.02.19

Received on: 2019.02.04

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.

Дериваты акридонуксусной кислоты в практике педиатра

А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, В.К. Поляков, Ю.Б. Барыльник, О.Б. Лиско, Н.И. Мишагин

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Derivatives of acridone acetic acid in pediatric practice

A.A. Shuldyakov, E.P. Lyapina, V.K. Polyakov, Yu.B. Barylnik, O.B. Lisko, N.I. Mishagin

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Представлено обоснование применения индукторов интерферона в клинической практике педиатра. Выделена группа препаратов — производные акридонуксусной кислоты, перспективность которых связана с особенностями фармакокинетики и фармакологической активности. Продемонстрированы профилактическая и терапевтическая эффективность циклоферона при комплексном лечении детей с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями, герпесвирусными, арбовирусными, ротавирусными инфекциями, вирусными гепатитами и клещевым энцефалитом за счет наличия у данного препарата иммуномодулирующей потенции. Проанализированы работы по использованию циклоферона у часто болеющих детей, больных с аллергическими заболеваниями, хроническими тонзиллитами и др., отмечены снижение частоты рецидивов как инфекционных, так и аллергических заболеваний, возможность сочетанного применения с другими этиотропными и симптоматическими средствами.

Ключевые слова: дети, вирусные инфекции, интерферон, циклоферон.

Для цитирования: Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Поляков В.К., Барыльник Ю.Б., Лиско О.Б., Мишагин Н.И. Дериваты акридонуксусной кислоты в практике педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 110–116. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-110-116>

The article justifies the use of interferon inducers in a clinical practice of pediatrician. The authors isolated a group of derivatives of acridone acetic acid, which effectiveness is associated with the features of pharmacokinetics and pharmacological activity. They demonstrated preventive and therapeutic efficacy of cycloferon in the complex treatment of children with influenza and other acute respiratory viral infections, herpes virus, arbovirus, rotavirus infections, viral hepatitis and tick-borne encephalitis due to its immunomodulatory potency. The article analyzed the use of cycloferon in frequently sick children, patients with allergic diseases, chronic tonsillitis, etc.; also it showed a decrease in the frequency of relapses of both infectious and allergic diseases, the possibility of combined use with other etiotropic and symptomatic drugs.

Key words: children, viral infections, interferon, cycloferon.

For citation: Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Polyakov V.K., Barylnik Yu.B., Lisko O.B., Mishagin N.I. Derivatives of acridone acetic acid in pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 110–116 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-110-116>

В структуре заболеваемости детей значительно выделяются инфекции, ключевое место в лечении которых занимают этиотропные препараты, обеспечивающие подавление репликации и элиминацию возбудителя из организма человека [1–4]. Один из существенных недостатков этиотропного лечения

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Шульдяков Андрей Анатольевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-3009-9262 e-mail: Shuldyakov@mail.ru

Ляпина Елена Павловна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Лиско Ольга Борисовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Поляков Вадим Константинович — д.м.н., проф. кафедры пропедтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Барыльник Юлия Борисовна — д.м.н., зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Мишагин Никита Игоревич — ординатор кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

410012 Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112

заключается в формировании резистентности микроорганизмов к антибактериальным, противовирусным, антипротозойным, антимикотическим средствам; в XXI веке данная проблема актуализировалась, ставя под угрозу порой саму возможность лечения широкого круга инфекций [1–3, 5, 6]. Необходимо также отметить, что до настоящего времени не разработаны этиотропные средства против большинства патогенных для человека вирусов [1–3]. На современном этапе создание новых антимикробных средств (включая новые классы/группы) — приоритетная задача здравоохранения, решение которой обеспечивает в том числе безопасность государства.

В процессе развития медицинской науки, наряду с этиотропной терапией, сформировались альтернативные подходы к лечению и профилактике инфекционных болезней, и в основе этих подходов лежит воздействие на иммунные и иные механизмы защиты от возбудителей: активная и пассивная иммунизация, усиление собственных факторов резистентности организма хозяина, блокирование возможностей контакта возбудителя с клетками человека и даже методы трансплантации, генетической терапии, обеспечивающие

исчезновение из организма человека рецепторов контакта с инфекционным агентом [1, 2, 5]. Онто- и филогенетически сформировавшиеся механизмы реагирования организма человека на внедрение инфекционных агентов (тем более сходных классов и групп) обеспечивают препаратами, индуцирующим иммунные процессы и факторы неспецифической резистентности, некоторые преимущества перед этиотропными средствами, прежде всего за счет универсальности, особенно в условиях эмпирической терапии, при использовании на ранних этапах инфекционного процесса [1, 2, 5].

Одна из важнейших защитных потенций человека связана с интерферонами, которые, представляя собой особые цитокины, обладают противовирусной, иммуномодулирующей и другими видами активности, обеспечивающими естественный и влияющими на адаптивный иммунный ответ [1, 2]. Многолетние клинические исследования по оценке эффективности экзогенного интерферона выявили побочные эффекты (гриппоподобный синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, аутоиммунный синдром, угнетение костномозгового кроветворения, отслойка сетчатки, ухудшение слуха и др.), ограничивающие его использование в клинике [1, 2]. Сущность альтернативного пути в лечении сводится к включению в организм собственной системы интерферона, которое осуществляется при помощи индукторов эндогенного интерферона. Классификация этих средств была разработана Ф.И. Ершовым и соавт. [1, 2, 5]. Для использования в клинической практике индукторы эндогенного интерферона должны обладать специфической активностью и безопасностью. Соответствующие данным требованиям средства находятся в группах синтетических и природных препаратов нуклеиновых кислот (амплиген, полигуацил, полудан и др.) и среди полифенолов природного происхождения (рагосин, кагоцел, саврац, гозалидон). Наиболее часто активные индукторы эндогенного интерферона (флюороены, акриданоны, производные карбоновых кислот) встречаются среди ароматических соединений. В настоящее время производные акридонуксусной кислоты признаны одними из наиболее клинически перспективных индукторов интерферона [1, 2, 5]. Эта группа соединений отличается рядом положительных фармакологических свойств, которые приближают эти соединения к «идеальному» индуктору интерферона, сочетающему высокую биологическую активность с низкой токсичностью в отсутствие аллергенного, мутагенного, эмбриотоксического действия на организм человека, а также метаболического расщепления в печени и кумулирования в организме. Акридонуксусная кислота получена впервые в 1923 г., а ее биологическая (противовирусная) активность доказана в 1972 г. [1, 2, 6, 7]. В последующем было установлено, что протективные потенции в отношении широкого спектра вирусов обусловлены индукцией в организме

высоких титров эндогенного интерферона [1, 8, 9]. В настоящее время в медицинской практике применяются различные соли акридонуксусной кислоты (камедон, неовир и циклоферон).

Циклоферон начинает индуцировать продукцию интерферона через 4–6 ч, которая достигает пика через 8 ч и постепенно снижается к 24 ч с момента приема препарата. Клетками – продуцентами интерферона служат макрофаги и В-лимфоциты, нейтрофилы [1, 8]. Циклоферон не обладает пирогенностью, аллергенностью, у него отсутствуют мутагенный, тератогенный, эмбриотоксический и канцерогенный эффекты. У препарата минимизированы побочные действия, он хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами, быстро проникает в кровь, минимально связывается с белками, широко распространяясь в органах, тканях; почти 99% поступившего вещества выводится почками в неизменном виде в течение 24 ч.

Интерферониндуцирующие, иммунокорригирующие, противовоспалительные и противовирусные свойства циклоферона реализуются следующим образом [1, 2, 5, 8]:

- воздействие на иммунный статус организма с нормализацией выработки интерферона как при иммунодефицитном, так и при аутоиммунном состояниях;
- восстановление Т-клеточного звена иммунитета с нормализацией уровней субпопуляций CD3+, CD4+, CD16+, CD8+, CD72+ и иммунорегуляторного индекса;
- коррекция синтеза иммуноглобулинов с повышением биосинтеза высокоавидных антител;
- повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, активация фагоцитоза;
- дозозависимое ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8 и TNF- α) с индуцированием продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β);
- восстановление клеточной чувствительности к интерферону, индукторам эндогенного интерферона и другим иммунокорректорам.

В современных фармакологических справочниках описаны инъекционная, таблетированная формы циклоферона, а также линимент.

В клинической практике циклоферон наиболее часто используется при ОРВИ, что закономерно ввиду высокой распространенности данных заболеваний в детском возрасте. Предпосылками для применения препарата служат его широкий спектр биологической активности и течение патологического процесса на фоне дефицита интерферона [10–16]. Циклоферон способствует быстрой индукции интерферона, который уже через 4–6 ч обнаруживается в тканях легких с последующей активацией естественного, а также коррекцией адаптивного иммунитета [1, 2, 13, 14]. В экспериментальных работах показано, что циклоферон

обладает противовирусной активностью в отношении таких инфектов, как ортомиксовирусы (вирусы гриппа А и В), аденовирусы, парамиксовирусы, коронавирусы и др. [1, 8]. Фармакотерапевтическая и фармакоэкономическая эффективность и безопасность циклоферона при лечении детей с гриппом и ОРВИ, в том числе особых групп пациентов (часто болеющие, с инфекционной и неинфекционной коморбидностью, с вторичными иммунодефицитами) была доказана в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [1, 2, 10–16]. При этом независимо от штамма вируса гриппа эффективность циклоферона составляла от 60 до 85%. Случаев развития привыкания и резистентности к препарату не отмечено. Циклоферон хорошо сочетается с симптоматическими средствами и потенцирует их действие.

Препарат успешно используется для экстренной профилактики ОРВИ и гриппа у детей, что подтверждено результатами пострегистрационных исследований на больших популяциях (более 20 тыс. человек) [13]. Назначение циклоферона часто болеющим детям приводило к снижению частоты ОРВИ и сокращению длительности заболевания, при этом значительно уменьшались проявления интоксикации, лимфаденопатии и астении [17]. Использование препарата при ОРВИ и гриппе снижает риск развития осложнений, прежде всего пневмонии, ангины, гайморита. У детей с отягощенным преморбидным фоном (хроническая ассоциированная вирусно-бактериальная патология лимфоглоточного кольца), болеющих ОРВИ, при усилении терапии циклофероном получен достоверно лучший клинический результат, сопровождающийся коррекцией параметров гуморального и клеточного иммунитета, факторов неспецифической резистентности, снижением сенсibilизации и нормализацией уровня α -, γ -интерферонов [16]. Иммуномодулирующая активность циклоферона проявлялась в нормализации относительного и абсолютного содержания CD3+, CD4+, CD8+, IL-1 β в сыворотке крови, увеличении содержания CD22+, повышении концентрации иммуноглобулинов классов М и G и уменьшении содержания иммуноглобулинов класса А [13, 15, 16]. У часто болеющих детей микробный пейзаж поверхности миндалин после курса циклоферона характеризовался уменьшением разнообразия микрофлоры и снижением титра бактерий, в том числе золотистого стафилококка, а также сокращением количества штаммов, резистентных к антибиотикам [17].

Затяжной кашель у детей на фоне микоплазменной, пневмоцистной, хламидийной инфекций послужил основанием для успешного использования в комплексе терапевтических мероприятий помимо антибактериальных средств таблетированной формы циклоферона [18]. Включение препарата в терапию хронического гиперпластического синусита способствовало редуцированию проявлений заболевания и показало

эффективность несколько большую, чем у традиционных методов (глюкокортикостероиды) [19].

Распространенность аллергических заболеваний в детском возрасте в последние годы имеет четкую тенденцию роста, а усиление циклофероном традиционной терапии (ингаляционные глюкокортикостероиды и средства специфической иммунотерапии) обеспечивают детям с бронхиальной астмой нормализацию содержания IgA и отчетливый клинический эффект (снижение частоты и тяжести приступов) [20]. При использовании в комбинациях лечебных препаратов циклоферона у детей с нарушенным иммунитетом и различными инфекционными заболеваниями (частые ОРВИ, герпес-инфекция, тонзиллиты и др.) на фоне аллергопатологии достигнуто снижение частоты рецидивов как инфекционных, так и аллергических заболеваний [20, 21].

Назначение циклоферона при ротавирусном гастроэнтерите у детей на ранних сроках заболевания позволило достичь более быстрого регресса основных клинических симптомов и повышения уровня противовоспалительных цитокинов в крови [22–24]. При лечении сальмонеллезной и иерсиниозной инфекций у детей препарат продемонстрировал клинические возможности в отношении симптомов интоксикации [25]. Применение циклоферона у детей, страдающих хроническими вирус-ассоциированными гастродуоденитами (простой герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус папилломы человека), приводило к увеличению Т- и В-популяций лимфоцитов в слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки, способствовало элиминации вирусов со снижением активности воспалительного процесса в слизистой оболочке и выраженности клинических проявлений [26].

Экспериментально доказано, что циклоферон подавляет репликацию вируса клещевого энцефалита в культуре тканей, а на модели острого летального энцефалита у мышей установлена способность препарата предотвращать смертность в 35–45% случаев [27]. В практике педиатра у детей с сочетанием клещевого энцефалита с боррелиозом положительная динамика клинико-иммунологических показателей отмечена при включении в стандартную терапию циклоферона [28].

Среди арбовирусных инфекций на территории России одним из наиболее актуальных является вирус лихорадки Западного Нила. В эксперименте среди индукторов эндогенного интерферона (циклоферон, амиксин, ридостин) при веноульском энцефалите, лихорадке долины Рифт наибольшую эффективность обеспечивал именно циклоферон [29]. Немалое значение при лечении арбовирусных инфекций имеет способность циклоферона проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать клетки нейроглии — продуцентов интерферона. У детей с менингитом, вызванным вирусом лихорадки

Западного Нила, клиническая эффективность курса циклоферона сопровождалась нормализацией параметров фагоцитоза [30]. Успешно использовался препарат в терапии менингеальной формы энтеровирусной инфекции [31].

Медицинское и социальное значение проблемы герпетических инфекций связано с убиквитарностью вирусов, способных поражать разные органы и системы организма человека, обуславливая латентную, острую и хроническую формы инфекции, а также с низкой эффективностью стандартной терапии [3]. Изучение влияния циклоферона на репродукцию вируса простого герпеса I типа в культуре клеток показало, что данный препарат задерживает репликативный цикл инфекта на стадии формирования ДНК-содержащих капсидов в ядрах клеток [1, 8]. Это послужило основанием для всестороннего изучения клинической эффективности циклоферона. Проведенные исследования у детей с инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом, рецидивирующим генитальным герпесом, герпетическими поражениями кожи и слизистых оболочек (в том числе у ВИЧ-позитивных), с генитальной папилломавирусной инфекцией, продемонстрировали преимущества схем с включением циклоферона в плане купирования проявлений острого процесса, скорости наступления ремиссии, частоты и продолжительности рецидивов. Показаны хорошая переносимость различных форм циклоферона и его сочетаемость с противовирусными препаратами прямого действия [32–37]. У детей с инфекционным мононуклеозом клиническая эффективность циклоферона сопровождалась нормализацией параметров клеточного и гуморального иммунитета, факторов неспецифической резистентности [32, 35, 37].

Препараты прямого противовирусного действия для лечения гепатита С у детей до настоящего времени в России, к сожалению, недоступны. В качестве

альтернативы можно учитывать опыт успешного применения различных форм циклоферона в лечении острых и хронических гепатитов В и С, при этом установлены иммуномодулирующие и корригирующие свойства препарата, подтверждено его противовирусное действие [38–41].

Круг заболеваний, при которых успешно использовались различные формы циклоферона у взрослого населения, существенно шире, чем в педиатрии, и включает бруцеллезную инфекцию с ее различными проявлениями [42, 43], туберкулез, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией [44, 45], сепсис [46] и кокциеллез [47], серозные менингиты различной этиологии [48], дегенеративно-дистрофические заболевания коленного сустава [49], эндометриоз и заболевания вульвы [8, 50], пародонтит и гингивит [51, 52], герпетическую инфекцию у больных с псориазом, ВИЧ-инфекцией, атопическим дерматитом, хроническим тонзиллитом, стоматитом [53–56], крымскую геморрагическую и астраханскую риккетсиозную лихорадку [57, 58]. Таким образом, имеются перспективы расширения терапевтического спектра применения циклоферона в педиатрической практике.

Заключение

Одним из первых звеньев, реагирующих на развитие инфекционного заболевания, является система интерферона, которая не только предотвращает проникновение возбудителя внутрь клетки, но и индуцирует другие механизмы, приводящие к элиминации инфектов. Использование индуктора эндогенного интерферона — циклоферона в профилактических и терапевтических схемах у детей при широком круге инфекционных заболеваний, а также коморбидных состояниях имеет научное обоснование, а эффективность лечения особенно повышается при раннем применении циклоферона в сочетании при необходимости с этиотропными и другими лечебными средствами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005; 356. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers. Moscow, 2005; 356 (in Russ)]
2. Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней. Вестник Российской академии медицинских наук 2013; 68; 10: 46–52. [Ershov F.I., Shuldyakov A.A., Romantsov M.G., Lyapina E.P., Soboleva L.A. Results and Prospects of Interferone Inducers Using in Infectious Diseases Treatment. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk (Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences) 2013; 68; 10: 46–52. (in Russ)]
3. Львов Д.К. (ред.). Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА; 2013; 1200. [Lvov D.K. (ed.). Guide to virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Moscow: MIA, 2013; 1200. (in Russ)]
4. Малый В.П., Андрейчин М.А. (ред.). Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 320. [Malyy V.P., Andreychin M.A. (eds). Gripp and other acute respiratory viral infections. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; 320. (in Russ)]
5. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Романцов М.Г., Перминова Т.А., Кузнецов В.И., Наркайтис Л.И. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия 2018; 63(3–4): 28–36. [Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A., Romantsov M.G., Perminova T.A., Kuznetsov V.I., Narkaitis L.S. The Use of Interferon Inducers in an Infectious Disease Clinic. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2018; 63(3–4): 28–36 (in Russ)]
6. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013: US Department Of Health And Human Services Centers For Disease Control And Prevention. Electronic resource. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
7. Kawai S., Tomono Y. Acridones as inducers of HL-60 cell differentiation. Leukemia Research 1999; 23: 263–269.
8. Исаков Д.В., Исаков В.А. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической

- практике. Клиническая медицина 2015; 9: 46–51. [Isakov D.V., Isakov V.A. Cycloferon: mechanism of action and new prospects for application in clinical practice. Review clinical medicine 2015; 9: 46–51. PMID: 27008743 (in Russ)]
9. *Kramer M.J., Cleeland R., Grunberg E.* Antiviral activity of 10-carboxymethyl-9-acridanone. Antimicrob Agents Chemother 1976; 9(2): 233–238.
10. *Ершов Ф.И., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Рамазанова К.Х., Шульдякова О.Г.* Совершенствование профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9(3): 492–495. [Ershov F.I., Shuldyakov A.A., Romantsov M.G., Ramazanov K.Kh., Shuldyakova O.G. Improving the prevention and treatment of acute respiratory viral infections. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal (Saratov J Med Sci Res) 2013; 9(3): 492–495. (in Russ)]
11. *Кособуцкая С.А., Золотарева С.Н.* Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций у детей. Вестник новых медицинских технологий 2016; 3: 189–193. [Kosobutskaya S.A., Zolotareva S.N. Immune prophylaxis of acute respiratory infections in children. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii (Journal of New Medical Technologies) 2016; 3: 189–193. (in Russ)]
12. *Лысенко И.М., Баркун Г.К., Журавлева Л.Н., Федоришко Н.Н., Поплавский В.И., Романцов М.Г.* Синдром «часто и длительно болеющий ребенок»: реабилитация циклофероном. Охрана материнства и детства 2016; 1: 53–57. [Lysenko I.M., Barkun G.K., Zhuravleva L.N., Fedorishko N.N., Poplavski V.I., Romantsov M.G. Syndrome «frequently and long ill child»: the rehabilitation using cycloferone. Okhrana materinstva i detstva 2016; 1: 53–57 (in Russ)]
13. *Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А.* Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей. Фундаментальные исследования 2012; 2–1: 208–214. [Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Smagina A.N., Shuldyakov A.A. Performance and evaluation of its cycloferon safety respiratornyh virus infection in children. Fundamental'nye issledovaniya (Fundamental Res) 2012; 2–1: 208–214 (in Russ)]
14. *Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И.* Современные принципы химиопрофилактики острых респираторных вирусных инфекций. Терапевтический архив 2013; 85(11): 27–33. [Shuldyakov A.A., Liapina E.P., Kuznetsov V.I. Current principles in the chemoprophylaxis of acute respiratory viral infections. Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive) 2013; 85(11): 27–33. (in Russ)]
15. *Терешин В.А., Пересадин Н.А., Круглова О.В., Дьяченко Т.В.* Оптимизация патогенетической терапии детей с тонзиллярной патологией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(4): 90–95. [Teryoshin V.A., Peresadin N.A., Kruglova O.V., Dyachenko T.V. Optimization of pathogenetic therapy in children with tonsillar pathology. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(4): 90–95. (in Russ)]
16. *Харитонов Л.А., Ибрафилова О.Е.* Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(3): 98–104. [Kharonova L.A., Israfilova O.E. Experience of cycloferon therapy in the complex therapy of recurrent respiratory infections in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(3): 98–104. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-104
17. *Ляликов С.А., Бедин П.Г., Ермак С.Ю., Янович Р.В.* Влияние препарата циклоферон на флору миндалин у часто болеющих детей. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 3: 31–34. [Lyalikov S.A., Bedin P.G., Ermak S. Yu., Yanovich R.V. Effect of cycloferon on tonsils microflora in often ill children. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2013; 3: 31–34. (in Russ)]
18. *Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Музыка А.Д., Усенко Д.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е.* Тактика ведения детей с затяжным кашлем. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(1): 110–120. [Melekhina E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V., Muzyka A.D., Usenko D.V., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu., Rybalkina T.N., Boshian R.E. Management tactics for children with persistent cough. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(1): 110–120 (in Russ)]
19. *Василенко И.П., Романцов М.Г., Крюков А.И., Григорян С.С., Коваленко А.Л.* Циклоферон как средство противорецидивной терапии больных хроническим гиперпластическим синуситом. Антибиотики и химиотерапия 2013; 7–8: 17–22. [Vasilenko I.P., Romantsov M.G., Krukov A.I., Grigoryan S.S., Kovalenko A.L. Cycloferon as an Agents of Antirelpsing Therapy in Patients with Chronic Hyperplastic Sinusitis. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2013; 7–8: 17–22. (in Russ)]
20. *Афанасенко К.А., Журавлева Л.Н., Лысенко И.М., Матющенко О.В., Поплавский И.В., Фелоришко Н.Н.* Лечение детей с аллергическими заболеваниями в условиях детского санатория. Охрана материнства и детства 2015; 2(26): 9–22. [Afanasenko K.A., Zhuravleva L.N., Lysenko I.M., Matyushchenko O.V., Poplavsky I.V., Felorishko N.N. The treatment of children with allergic diseases in the outpatient units. Okhrana materinstva i detstva 2015; 2(26): 9–22. (in Russ)]
21. *Татаурщикова Н.С.* Индуктор интерферона циклоферон в лечении аллергии у иммунокомпрометированных пациентов. Мир фармации и медицины 2014; 20: 12. [Tataurschikova N.S. Interferon inducer cycloferon in the treatment of allergies in immunocompromised patients. Mir farmatsii i meditsiny 2014; 20: 12. (in Russ)]
22. *Романцов М.Г., Тихомирова О.В.* Коррекция иммунных нарушений, терапия кишечных инфекций и дисбиоза у детей (клинический обзор). Антибиотики и химиотерапия 2010; 55: 5–6: 41–49. [Romantsov M.G., Tikhomirova O.V. Correction of Immunity Disorders, Therapy of Intestinal Infections and Disbiosis in Children (Clinical Review). Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2010; 55: 5–6: 41–49. (in Russ)]
23. *Новокшионов А.А., Мазанкова Л.Н., Учайкин В.Ф.* Клинические рекомендации по лечению и профилактики ОКИ у детей в зависимости от типа диареи. Лечение и профилактика 2013; 4(8): 62–73. [Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Uchaykin V.F. The clinical recommendations concerning diagnostic and treatment of acute intestinal infections in children depending on type of diarrhea. Lechenie i profilaktika 2013; 4(8): 62–73. (in Russ)]
24. *Васютенко Е.Б., Петрова А.Г.* Меглумина акридонатацетат в лечении ротавирусного гастроэнтерита у детей. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 10: 16–19. [Vasyutenko E.B., Petrova A.G. Using Meglumine Acridonacetate for the Treatment of Gastroenteritis Caused by Rotavirus in Children. ENKsperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2013; 10: 16–19. (in Russ)]
25. *Кветная А.С., Бехтерева М.К., Железова Л.И., Калиногорская О.С.* Применение циклоферона в комплексной терапии сальмонеллезной и иерсиниозной инфекции у детей. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57(3–4): 9–16. [Kvetnaya A.S., Bekhtereva M.K., Zhelezova L.I., Kalinogorskaya O.S. The use of cycloferone in the treatment of salmonella and yersinia infections in children. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2012; 57(3–4): 9–16 (in Russ)]
26. *Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубринский М.Г., Бородавко О.Н.* Применение циклоферона в терапии хронических гастроэнтеритов у детей. Антибиотики и химиотерапия 2014; 7–8: 25–29. [Yermak S.Yu., Lialikov S.A., Zubritsky M.G., Borodavko O.N. Cycloferon Therapy of Chronic Gastroenteritis in Children. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2014; 7–8: 25–29. (in Russ)]
27. *Крылова Н.В., Леонова Г.Н.* Противовирусная активность препаратов с различным механизмом действия при экспериментальном клещевом энцефалите. Вопросы вирусологии 2016; 61(3): 139–144. [Krylova N.V., Leonova G.N. Antiviral activity of various drugs with different mechanisms

- of action in patients with experimental tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii (Problems of Virology)* 2016; 61(3): 139–144 (in Russ)]
28. Гордеев А.В., Черникова А.А., Пискунова С.Л., Савина О.Г. Индукторы интерферонов в лечении сочетанных форм клещевых инфекций у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2011; 56(11–12): 21–24. [Gordeev A.V., Chernikova A.A., Piskunova S.L., Savina O.G. Interferon Inductors in Treatment of Associative Forms of Tick-Borne Infection in Children. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2011; 56(11–12): 21–24. (in Russ)]
 29. Романцов М.Г., Галимзянов Х.М., Локтева О.М., Коваленко А.Л., Степанов А.В. Экспериментальная и клинико-лабораторная оценка эффективности комплексной терапии арбовирусных заболеваний. *Антибиотики и химиотерапия* 2012; 57(7–8): 12–22. [Romantsov M.G., Galimzyanov Kh. M., Lokteva O.M., Kovalenko A.L., Stepanov A.V. Experimental and Clinicolaboratory Evaluation of Complex Therapy Efficacy in Arboviral Infections. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2012; 57(7–8): 12–22. (in Russ)]
 30. Кимирилова О.Г., Романцов М.Г., Харченко Г.А. Иммунотропная терапия арбовирусных инфекций у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2013; 3–4: 44–49. [Kimirilova O.G., Romantsov M.G., Kharchenko G.A. Immunotropic therapy of arbovirus infections in children. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2013; 3–4: 44–49. (in Russ)]
 31. Хаманова Ю.Б., Сабитов А.У., Фомин В.В., Чеснакова О.А., Овчинникова А.О., Лагерева Ю.Г. Клиническая оценка эффективности лечения менингеальной формы энтеровирусной инфекции иммуномодуляторами. *Уральский медицинский журнал* 2013; 6: 50–54. [Khamanova Y.B., Sabitov A.U., Fomin V.V., Chesnakova O.A., Ovchinnikova A.O., Lagereva Yu.G. Clinical evaluation of treatment of meningeal form of enteroviral infection by immunomodulators. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2013; 6: 50–54 (in Russ)]
 32. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю. Сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии при инфекционном мононуклеозе у детей. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2013; 8: 47–49. [Baranova I.P., Kurmaeva D.Yu. Comparative Analysis of the Effectiveness of Antiviral Therapy of Children with Infectious Mononucleosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2013; 8: 47–49. (in Russ)]
 33. Бокковой А.Г., Ковалев И.В., Маккавеева Л.Ф. Биологические иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции* 2015; 1: 30–35 [Bokovaya A.G., Kovalev I.V., Makkaveeva L.F. Biological Immunomodulators in the Complex Therapy of Infectious Mononucleosis in Children. *Detskie infektsii* 2015; 1: 30–35 (in Russ)]
 34. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина* 2015; 4: 16–24. [Isakov V.A., Isakov D.V. Immunomodulators in the treatment and prevention of herpes virus infections. *Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine)* 2015; 4: 16–24 (in Russ)]
 35. Курмаева Д.Ю., Баранова И.П. Терапевтическая эффективность различных форм циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2011; 56(9–10): 33–36. [Kurmaeva D.Yu., Baranova I.P. Therapeutic efficacy of various forms of cycloferon in the treatment of infectious mononucleosis in children. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2011; 56(9–10): 33–36. (in Russ)]
 36. Рассказова М.Е., Рассказова В.Н., Садова Н.Г., Симакова А.И. Особенности клинических изменений иммунной недостаточности у ВИЧ-инфицированных детей, оставшихся без попечения родителей, при проведении комплекса профилактических мероприятий. *Международный журнал экспериментального образования* 2013; 10–1: 101–104. [Rasskazova M.E., Rasskazova V.N., Sadova N.G., Simakova A.I. Clinical features of changes of immune deficiency in HIV-infected children in the package of preventive measures. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* 2013; 10–1: 101–104 (in Russ)]
 37. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Индукторы интерферона в терапии больных дошкольного возраста с реактивацией Эпштейна–Барр вирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2016; 6: 24–29. [Khmilevskaya S.A., Zaitseva I.A. Using Interferon Inductors in Therapy of Pre-School-Age Patients with Reactivated Epstein–Barr Virus Infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2016; 6: 24–29. (in Russ)]
 38. Васильева Д.К., Горячева Л.Г., Монахова Н.Е. Особенности иммунного ответа детей с хроническим гепатитом С, получавших этиотропную и патогенетическую терапию. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2011; 12: 33–35. [Vasil'eva D.K., Goryacheva L.G., Monakhova N.E. Features of Immune Response to Etiotropic and Pathogenetic Therapy in Children with Chronic Hepatitis C. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2011; 12: 33–35 (in Russ)]
 39. Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. *Практика педиатра* 2017; 4: 3–6. [Dumova S.V. Possibilities of using cycloferon in pediatrics. *Praktika pediatra* 2017; 4: 3–6. (in Russ)]
 40. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Бондаренко А.Н., Коваленко А.Л. Иммуномодуляторы в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом. *Антибиотики и химиотерапия* 2011; 56(1–2): 22–28. [Romantsov M.G., Sologub T.V., Shuldyakov A.A., Bondarenko A.N., Kovalenko A.L. Immunomodulators in Combined Therapy of Patients with Chronic Hepatitis. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2011; 56(1–2): 22–28. (in Russ)]
 41. Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Горячева Л.Г. Эффективность использования циклоферона в терапии хронического гепатита В. *Антибиотики и химиотерапия* 2011; 9: 37–41. [Sologub T.V., Shuldyakov A.A., Goryacheva L.G. Cycloferon Efficacy of Therapy of Chronic Hepatitis B. *Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy)* 2011; 9: 37–41. (in Russ)]
 42. Евдокимов А.В., Анащенко А.В., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Глыбочко П.В., Петренко Н.А. Эффективность циклоферона в комплексном лечении больных бруцеллезом с поражением органов мошонки. *Урология* 2012; 5: 30–33. [Evdokimov A.V., Anaschenko A.V., Lyapina E.P., Shuldyakov A.A., Glybochko P.V., Petrenko N.A. Effectiveness of cycloferon in complex treatment of brucellosis patients with lesions of the scrotum. *Urologiya* 2012; 5: 30–33. (in Russ)]
 43. Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Влияние иммунокорректора циклоферона на качество жизни и психоэмоциональный статус больных хроническим активным бруцеллезом на фоне комплексной фармакотерапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2011; 74(2): 39–43. [Smagina A.N., Shuldyakov A.A. The effect of immunocorrector cycloferon on the quality of life and the psycho-emotional status of patients with chronic active brucellosis on the background of complex pharmacotherapy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2011; 74(2): 39–43. (in Russ)]
 44. Иванов А.К., Пантелеев А.М., Суханов Д.С. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ и вирусными гепатитами. *Клиническая медицина* 2010; 5: 71–76. [Ivanov A.K., Pantel'ev A.M., Sukhanov D.S. The use of cycloferon in the complex treatment of tuberculosis patients infected with HIV and viral hepatitis. *Clinical medicine* 2010; 5: 71–76. (in Russ)]
 45. Коломиец В.М., Рублева Н.В., Вольф С.Б., Демидик С.Н. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»* 2013; 1: 81–85. [Kolomiez V.M., Rubleva N.V., Volf S.B., Demydic S.N. The efficiency of immunomodulators in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis. *Chelovek i ego zdorov'e (Kursk scientific and practical bulletin)* 2013; 1: 81–85. (in Russ)]

46. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Чхетиани Р.Б., Круглова О.В. Повышение эффективности антибактериальной терапии хронического сепсиса при использовании комбинации циклоферона и реамберина. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57(5–6): 18–26. [Frolov V.M., Peresadin N.A., Chkhetiani R.B., Kruglova O.V. Increase of Antibacterial Therapy Efficacy in Chronic Sepsis with Cycloferon and Reamberin Combination. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2012; 57(5–6): 18–26. (in Russ)]
47. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б., Рубальский О.В., Красков А.В., Горева О.Н. Возрастные аспекты клинико-иммунологических проявлений коксиеллеза. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 6: 16–19. [Karpenko S.F., Galimzyanov Kh.M., Kasimova N.B., Rubalski O.V., Kraskov A.V., Goryeva O.N. Age aspects of the clinical and immunological manifestations of coxiellosis. Epidemiologia i infektsionnye bolezni 2012; 6: 16–19. (in Russ)]
48. Евграфов В.Д., Исаков В.А., Коваленко А.Л. Использование таблеток Циклоферона в терапии менингитов. Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Новые препараты в профилактике, терапии и диагностике вирусных инфекций». СПб., 2002; 149. [Evgrafov V.D., Isakov V.A., Kovalenko A.L. The use of Cycloferon tablets in the treatment of meningitis. All-Russian scientific-practical conference «New drugs in the prevention of treatment and diagnosis of viral infections». SPb 2002; 149. (in Russ)]
49. Корнилов Н.Н. Основные аспекты этиологического обоснованного комплексного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова 2003; 4(4): 98–102. [Kornilov N.N. The main aspects of etiological reasonable complex treatment of degenerative-dystrophic diseases of the knee joint. Vestnik SPbGMA im. I.I. Mechnikova 2003; 4(4): 98–102. (in Russ)]
50. Шаропова Л.Е., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П. Иммунотропные средства в терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57(3–4): 25–28. [Sharapova L.E., Shuldyakov A.A., Lyapina E.P. Immunotropic agents in therapy of chronic degenerative diseases of the vulva. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2012; 57(3–4): 25–28. (in Russ)]
51. Соболева Л.А., Булкина Н.В., Шульдяков А.А., Поспелов А.Н. Новый подход в терапии воспалительных заболеваний полости рта. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9(3): 467–469. [Soboleva L.A., Bulkina N.V., Shuldyakov A.A., Pospelov A.N. A new approach in the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal (Saratov J Med Sci Res) 2013; 9(3): 467–469. (in Russ)]
52. Соболева Л.А., Шульдяков А.А., Булкина Н.В. Эффективность линимента циклоферона в комплексном лечении хронического гингивита у больных с хроническими инфекциями. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015; 78(7): 41–44. [Soboleva L.A., Shuldyakov A.A., Bulkina N.V. The topical immunomodulation in the therapy of patient with gingivitis on the background of chronic infectious diseases. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2015; 78(7): 41–44. (in Russ)]
53. Бархатова Т.С., Шульдяков А.А., Гаврилова И.Б., Сретенская Д.А. Циклоферон в комплексной терапии герпетической инфекции у больных атопическим дерматитом. Экспериментальная и клиническая фармакология 2014; 77(3): 37–39. [Barkhatova T.S., Shul'dyakov A.A., Gavrilova I.B., Sretenskaya D.A. Using Cycloferon in the Complex Treatment of Herpetic Infection in Patients with Atopic Dermatitis. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2014; 77(3): 37–39. (in Russ)]
54. Хламова О.Г., Шульдяков А.А., Лепилин А.В. Оптимизация терапии герпетического стоматита у больных хроническим тонзиллитом. Антибиотики и химиотерапия 2011; 56(7–8): 34–36. [Khlamova O.G., Shuldyakov A.A., Lepilin A.V. Optimization of herpetic stomatitis therapy in patients with chronic tonsillitis. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2011; 56(7–8): 34–36. (in Russ)]
55. Шульдяков А.А., Бархатова Т.С., Зубарева Е.В., Сатарова С.А., Перминова Т.А. Топическая иммуномодуляция в лечении герпетической инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012; 75(11): 35–37. [Shuldyakov A.A., Barkhatova T.S., Zubareva E.V., Satarova S.A., Perminova T.A. Topical Immunomodulation in the Treatment of Herpetic Infections in HIV-Infected Patients. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2012; 75(11): 35–37. (in Russ)]
56. Шульдяков А.А., Бархатова Т.С., Сатарова С.А., Перминова Т.А. Герпетическая инфекция у больных псориазом: совершенствование терапии. Клиническая медицина 2012; 90(8): 61–63. [Shuldyakov A.A., Barkhatova T.S., Satarova S.A., Perminova T.A. Herpetic infection in patients with psoriasis: the improvement of therapy. Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine) 2012; 90(8): 61–63. (in Russ)]
57. Чернов И.В., Галимзянов Х.М., Сологуб Т.В. Оценка эффективности противовирусных средств в терапии крымской геморрагической лихорадки. Клиническая медицина 2012; 4: 59–62. [Cherenov I.V., Galimzyanov Kh.M., Sologub T.V. Estimation of the efficacy of antiviral agents in the treatment of Crimean hemorrhagic fever. Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine) 2012; 4: 59–62. (in Russ)]
58. Шерышева Ю.В., Галимзянов Х.М., Коваленко А.Л. Оценка безопасности и фармакологической эффективности применения циклоферона при лечении астраханской риккетсиозной лихорадки. Антибиотики и химиотерапия 2012; 1: 26–31. [Sherysheva Yu.V., Galimzyanov Kh.M., Kovalenko A.L. Virus Infections and Interferon Inducers in the Complex Therapy. Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy) 2012; 1: 26–31. (in Russ)]

Поступила: 11.02.19

Received on: 2019.02.11

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Новые тенденции в назначении прикорма: теория и практика

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

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

New trends in complementary feeding: theory and practice

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

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

В статье обсуждаются вопросы, связанные с организацией прикорма, в свете новых представлений о его роли в сохранении здоровья и развития ребенка. К наиболее дискуссионным относится потребление белка и углеводов, существенно меняющееся на фоне введения прикорма, как в количественном, так и в качественном отношении. Представлены результаты зарубежных и отечественных исследований по анализу фактического питания у детей второго полугодия жизни, новые практические рекомендации по назначению прикорма. Выявлено, что фактическое содержание белка в рекомендуемых рационах для детей старше 6 мес жизни в США и странах ЕС существенно превышает установленные за рубежом нормы потребления (ФАО/ВОЗ; EFSA, 2017), но близко к рекомендуемому уровню потребления белка в отечественной практике. Рассматривается значение фруктовых соков в питании детей первого года жизни. Дано обоснование предложений по изменению тактики назначения прикорма в отечественной педиатрической практике.

Ключевые слова: дети раннего возраста, прикорм, белок, свободные углеводы.

Для цитирования: Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В., Тоболева М.А. Новые тенденции в назначении прикорма: теория и практика *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64:(2): 117–122. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-117-122>

The article discusses issues related to the introduction of complementary feeding in light of new ideas about its role in preserving child's health and development. The most controversial topic is protein and carbohydrates consumption, which is significantly changing with the introduction of complementary feeding, both in quantitative and qualitative terms. The results of foreign and domestic studies on the analysis of actual nutrition of children over 6 month old as well as new practical recommendations for introducing complementary feeding are presented. It was found that the actual protein amounts in the recommended diets for children older than 6 months of age in the USA and EU countries significantly exceeds the consumption standards established abroad (FAO / WHO; EFSA, 2017), but is close to the recommended level of protein consumption in domestic practice. Article also reviews the importance of fruit juices in the nutrition of children in the first year of life and gives the rationale for changing tactics of introducing complementary feeding in the pediatric practice in Russia.

Key words: infants, complementary feeding, protein, free carbohydrates.

For citation: Pyryeva E.A., Safronova A.I., Gmshinskaya M.V., Toboleva M.A. New trends in complementary feeding: theory and practice. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2019; 64:(2): 117–122 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-117-122>

Питание на ранних этапах онтогенеза рассматривается современной медицинской наукой в качестве фактора ранней профилактики неинфекционных заболеваний, позволяющего оптимизировать показатели здоровья и качества жизни во все возрастные периоды, влиять на ее продолжительность. Особые перспективы связаны с разработкой программ ранней профилактики неинфекционных заболеваний в первые 1000 дней жизни — ключевого окна пищевого программирования [1, 2].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Пырьева Екатерина Анатольевна — к.м.н., зав. лабораторией возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии, ORCID 0000-0002-9110-6753

Сафронова Адиля Ильгизовна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии, ORCID 0000-0002-6023-8737

Гмошинская Мария Владимировна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии, ORCID 0000-0002-9932-4720

Тоболева Марина Александровна — мл. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии, ORCID 0000-0002-9523-6571

109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

В связи с этим несомненный интерес представляет организация питания ребенка первого года жизни, в частности вопросы, связанные с назначением прикорма, представления о роли которого в сохранении здоровья и развитии ребенка существенно расширились за последние годы. Обсуждается роль прикорма в формировании пищевого поведения, профилактике алиментарно-зависимой патологии, глобальных неинфекционных заболеваний — ожирения, сахарного диабета, болезней сердечно-сосудистой системы [1–4]. При всей согласованности многих ключевых позиций по проблеме прикорма ряд положений нуждается в дополнительном уточнении. К наиболее дискуссионным относится потребление белка и углеводов, которое существенно меняется на фоне введения прикорма как в количественном, так и в качественном отношении.

Белок считается ключевым нутриентом пищевого программирования. Высокое потребление белка в «критические окна» — наиболее доказанный фактор ускоренного роста в раннем возрасте и ассоциированного с этим формирования избыточной массы тела, ожирения, метаболического синдрома и др.

Теоретические аспекты механизмов раннего метаболического программирования с учетом гипотез избыточного питания, ускоренного постнатального роста хорошо освещены в литературе. Избыточное поступление белка/аминокислот (в том числе лейцина, глутамина и др.) стимулирует синтез инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) — активных регуляторов процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей. В свою очередь недостаточное потребление белка также приводит к нарушениям процессов роста и развития ребенка, в том числе нервно-психического и служит фактором риска формирования метаболического синдрома в последующие возрастные периоды [3–5].

Анализ содержания белка в рекомендуемых в отечественной практике рационах для детей второго полугодия жизни свидетельствует об увеличении его потребления на фоне введения прикорма (табл. 1) [6, 7]. Анализируя потребление белка детьми первого года жизни, следует отметить различия в отечественных и зарубежных рекомендациях относительно его нормирования в практике. Зарубежные нормативные документы (ФАО/ВОЗ, EFSA и др.) устанавливают только безопасный уровень потребления белка (RDA). RDA складывается из средней потребности (EAO), включающей потребность для поддержания гомеостаза (балансовые исследования), а также потребность для роста (скорость депонирования белка и эффективность использования). $RDA = EAO + 2 \cdot EAO$ [7].

Однако при этом не учитывается увеличение потребности в белке в периоды активного роста,

стрессовых воздействий на организм (болезнь и др.). Это дало основание закрепить в отечественной нутрициологии термину «оптимальный» уровень потребления белка. Как видно из табл. 1, оптимальные потребности в белке ребенка первого года жизни (2,6 г/кг/сут в возрасте — 4–6 мес и 2,9 г/кг/сут в 7–12 мес) приближены к фактическому потреблению пищевых веществ [7].

В исследованиях изучается роль показателя белок/энергия в питании детей раннего возраста. Отношение белок/энергия увеличивается с введением прикорма, и превышение уровня 15% считается фактором риска формирования избытка массы тела и ожирения [3, 5]. Действующие в Российской Федерации рекомендации по организации питания детей первого года жизни обеспечивают низкое отношение белок/энергия во втором полугодии жизни, не превышающее 15%, что соответствует требованиям современной нутрициологии (см. табл. 1).

Анализ фактического содержания белка в рекомендуемых рационах детей старше 6 мес жизни, получающих естественное вскармливание в США и странах ЕС, установил его значение — 3,5 и 2,8 г на 1 кг массы тела соответственно. Это существенно превышает рекомендуемые зарубежные нормы потребления (1,15 г/кг — ФАО/ВОЗ; 1,31 — EFSA, 2017), но сопоставимо с оптимальным уровнем потребления белка в отечественной практике [8].

Интерес представляют результаты проведенных в последние годы в европейских странах широкомасштабных исследований по оценке фактического

Таблица 1. Содержание белка в рекомендуемых рационах детей второго полугодия жизни в РФ*

Table 1. Protein content in recommended diets of children of the second half of the year of life in the Russian Federation*

Продукты	Содержание белка на 100 г/мл	6–7 мес		9 мес		12 мес	
		Количество продукта, г, мл	Количество белка, получаемого с продуктом, г	Количество продукта, г, мл	Количество белка, получаемого с продуктом, г	Количество продукта, г, мл	Количество белка, получаемого с продуктом, г
Грудное молоко	1,0	600,0 700,0	7,0	400,0	4,0	300,0	3,0
Кефир детский	2,7	—	—	200,0	5,4	200,0	5,4
Фруктовый сок	0,3	50,0–60,0	0,18	80,0	0,24	100,0	0,3
Фруктовое пюре	0,6	50,0–60,0	0,36	80,0	0,48	100,0	0,6
Овощное пюре	1,2	120,0–150,0	1,8	180,0	2,2	200,0	2,4
Каша молочная	4,4	150,0	6,6	180,0	7,9	200,0	8,8
Желток яичный				½	1,2	½	1,2
Мясное пюре	10,0	20,0–30,0	2,4	60,0	7,2	70,0	8,5
Творог детский	9,0	40,0	3,6	40,0	3,6	50,0	4,5
Всего:			21,9		32,2		34,6
На 1 кг массы тела			2,7		3,5		3,5
Соотношение белок/энергия, %			10		13		13

Примечание. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2011 г.

потребления пищевых веществ, в том числе белка, детьми первых лет жизни. Европейское исследование по оценке потребления белка детьми первых 2 лет жизни, осуществленное в рамках Европейского проекта по борьбе с детским ожирением, установило, что к возрасту 9 мес потребление белка значительно возрастает, существенно превышая рекомендуемые нормы [9]. Основными причинно-значимыми продуктами служили последующая смесь («follow-up formula»), мясо или молочные продукты (йогурт, сыр).

В Великобритании при изучении потребления белка детьми в возрасте 6–18 мес жизни выявлено превышение его уровня от рекомендуемых значений в интервале 6–11 мес на 70%, при отношении белок/энергия – 13%, а в промежутке от 12 до 18 мес – на 150%, при отношении белок/энергия – 16% (табл. 2) [10]. Рекомендуемые уровни потребления энергии для детей 7–12 мес в Великобритании составляют 718 ккал/сут, белка – для детей 7–9 мес – 13,7 г/сут, 10–12 мес – 14,9 г/сут [11].

Аналогичные данные получены в недавних исследованиях, проведенных в Нидерландах с участием 1526 детей в возрасте 10–48 мес и в Финляндии с включением 739 детей в возрасте 12 мес (табл. 3, 4)

[12, 13]. Причем если избыточное потребление белка у детей в Нидерландах было связано с мясными продуктами, то в Финляндии – с молочными.

Особое беспокойство вызывает общая тенденция, выражающаяся в значительном росте потребления белка к возрасту 12–24 мес при повышении отношения белок/энергия более 15%. Ведущие зарубежные педиатрические школы высказываются сдержанно по поводу различий в рекомендуемом уровне потребления белка и его фактическим потреблением. Признавая негативное влияние избыточного поступления белка у детей ранних возрастных групп, меры по снижению уровня белка в рационах ученые считают преждевременными, так как не решен вопрос о необходимом уровне его потребления и долгосрочном влиянии уменьшения потребления нутриента на здоровье и развитие детей.

Обсуждается и влияние прикорма на увеличение потребления углеводов. Не вызывает сомнений роль избыточного потребления углеводов в формировании неинфекционных заболеваний. Высокое потребление углеводов (простых, свободных сахаров) ассоциируется с развитием избыточной массы тела, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистой патологии, кариеса и др. В связи с этим

Таблица 2. Фактическое потребление белка и энергии, отношение белок/энергия у детей 6–18 мес жизни в Великобритании
Table 2. The actual consumption of protein and energy, the ratio of protein / energy in children 6–18 months of age in the UK

Показатель	Возраст детей, мес	
	6–12	12–18
Энергия, ккал	801	967
Белок, г	25,5	38
Отношение белок/энергия, %	13	16

Таблица 3. Фактическое потребление белка и энергии, отношение белок/энергия у детей 10–48 мес жизни в Нидерландах
Table 3. The actual consumption of protein and energy, the ratio of protein / energy in children 10–48 months of age in the Netherlands

Показатель	Возраст детей		
	10–11 мес (n=31)	1 год (n=411)	2 года (n=497)
Энергия, ккал	1012	1183	1295
Белок, г	32	43	45
Белок, г/кг	~3,4	~4,3	~3
Отношение белок/энергия, %	12,6	14,6	13,9

Таблица 4. Фактическое потребление белка и энергии, отношение белок/энергия у детей к 12 мес жизни в Финляндии
Table 4. The actual protein and energy intake, the protein / energy ratio in children to 12 months of age in Finland

Показатель	Дети на искусственном вскармливании (n=476)	Дети на естественном вскармливании (n=236)	Рекомендуемое значение
Энергия, ккал/кг	90	70	80
Белок, г	36,3	26,5	
Белок, г/кг	3,7	2,8	1,14
Отношение белок/энергия, %	16,5	16	10–15

снижение потребления свободных сахаров до менее 10% от общей потребляемой энергии вошло в планы и задачи ВОЗ, а со снижением уровня до 5% связаны дополнительные позитивные прогнозы в отношении здоровья населения. Однако эти целевые показатели относятся к взрослому населению, а также детям и подросткам в возрасте от 2 до 18 лет.

В соответствии с рекомендациями в питании детей первого года жизни необходимо контролировать содержание простых сахаров и избегать включения добавленного сахара. Изменилось отношение к фруктовым сокам, знакомиться с которыми, по мнению ААР (2016) и ESPHGAN (2017), детям до 12 мес жизни нецелесообразно [14, 15]. Такой подход аргументируют особенностями состава продукта: значительным содержанием углеводов – более 90% энергетической ценности (11–16 г%); высоким гликемическим индексом; низким содержанием пищевых волокон (по сравнению с цельными фруктами); кариогенностью. При этом оговариваются ситуации, когда фруктовые соки, благодаря своему составу, могут быть включены в рацион ребенка для воздействия на функции желудочно-кишечного тракта (у детей с задержкой стула).

В ряде отечественных исследований показана связь использования сока в качестве первого продукта прикорма с риском возникновения избыточной массы тела и ожирения [16, 17]. Высокое содержание свободных углеводов во фруктовых соках послужило основанием для изменения рекомендации по их использованию у детей первого года жизни в Российской Федерации.

Однако метаанализ, опубликованный в 2017 г., свидетельствует об отсутствии убедительной доказательной базы данных о негативном влиянии адекватного количества 100% фруктового сока на состояние здоровья детей, в том числе на риск развития ожирения [18]. Потребление сока повышало индекс массы тела, частоту диспепсических явлений при употреблении сока в количестве более 200 мл/день детьми второго полугодия жизни и более 300 мл/день детьми старше года. Авторы отмечают важность разграничивать эффект 100% фруктовых соков и сахаросодержащих напитков с добавлением сока [18, 19].

Справедливым будет указать и на достоинства фруктовых соков как продуктов питания: высокие органолептические качества, вкусовое разнообразие, наличие в составе органических кислот, ряда минеральных веществ и фенольных соединений – природных антиоксидантов. Исследование пищевой ценности фруктового сока прямого отжима с мякотью «ФрутоНяня», проведенное в ФИЦ питания и биотехнологии, показало, что порция сока (100 мл) способна обеспечить потребность ребенка раннего возраста в калии на 17,2–42,5% от рекомендуемой нормы потребления (РНП), меди – на 6,8–

10,4 % от РНП, хрома – на 9–18% от РНП, пищевых волокнах – на 15–17,5 % РНП [20].

Правильнее было бы говорить о рационализации использования фруктовых соков в детском питании. Не следует использовать их в качестве первого вида прикорма, предлагать ребенку в промежутках между приемами пищи. Необходим контроль и за количеством сока в рационе детей.

Вопрос об оптимальном и безопасном количестве простых углеводов в питании детей ранних возрастных групп до настоящего времени остается открытым. Высокие темпы роста и развития ребенка первых лет жизни определяют достаточную заинтересованность в углеводах. При этом необходимо помнить и о сниженной возможности их мобилизации из депо при стрессовых состояниях. Кроме того, скорость утилизации глюкозы тканями ребенка грудного возраста в несколько раз превышает таковую у взрослого. Требуются дополнительные исследования, на основании которых можно было бы выработать рекомендации по оптимальному количеству простых углеводов в питании детей раннего возраста. С очевидностью можно утверждать, что они должны отличаться от рекомендации для детей старше 2 лет.

Представляют интерес практические рекомендации по назначению прикорма детям первого года жизни. Так, в недавно обновленных «Практических рекомендациях по питанию детей 6–11 мес жизни» в США (2017) в качестве прикорма рекомендуются:

- каша на грудном молоке или смеси для вскармливания;
- мясо, рыба, птица (до 50 г), сыр (50 г);
- яйцо;
- йогурт (до 240 г);
- бобовые – зеленая фасоль, чечевица или горох;
- овощи (морковь, сладкий картофель и др.);
- фрукты (банан, персик, яблочное пюре и др.);
- хлеб, крекер.

Консистенция продуктов (пюреобразная, измельченная) определяется возможностями ребенка ее воспринимать [21].

Практика назначения прикорма во Франции предусматривает введение в 4–6 мес овощного, фруктового пюре, зерновых и жировых продуктов, а после 6 мес – мяса и молочных продуктов (йогурт) [22].

Мировая тенденция и результаты отечественных исследований легли в основу проекта «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019), разработанного при участии ведущих российских специалистов в области детского питания. В качестве первого прикорма преимущество отдано овощному или зерновому, фруктовые соки предлагается включать в питание детей не ранее 8 мес жизни, в эти же сроки рекомендуется назначать творог (по показаниям творог можно назначать и раньше – с 6 мес) [16].

Все специалисты указывают на важность использования при организации прикорма продуктов промышленного выпуска, которые обладают гарантированной безопасностью и составом, высоким качеством сырья, оптимальной консистенцией, возможностью обогащения нутриентами. Продукты прикорма дополнительно обогащают биологически активными веществами (витаминами, микроэлементами, полиненасыщенными жирными кислотами и др.), что является важным подходом к профилактике дефицита этих эссенциальных факторов в питании детского населения (в том числе таких распространенных форм дефицита, как недостаток железа, кальция, витамина С, йода и др.) и обеспечивает долгосрочное положительное влияние на здоровье и качество жизни. Обогащенный зерновой прикорм играет большую роль в профилактике алиментарно-зависимых состояний у детей первого года жизни, обеспечивая поступление с рекомендуемой порцией от 20 до 50% суточной потребности в витаминах и минералах.

Современное производство учитывает тенденции детской нутрициологии. Из состава привычных продуктов выводится добавленный сахар при сохранении высоких органолептических качеств. Примером могут служить фруктовые пюре и каши под торговой маркой «Фруто-няня», производимые АО «ПРОГРЕСС» (Россия).

Ассортимент продуктов прикорма промышленного производства постоянно пополняется за счет использования новых видов сырья, новых вкусовых сочетаний. В зарубежной практике растет популярность специализированных детских продуктов прикорма, позволяющих организовать промежуточные приемы пищи (сухарики, крекеры, хлебные палочки, зерноовощные «чипсы» и др.). За последние 5 лет их производство увеличилось на 100%. Они получили название *finger-продукты*, *fingerfoods* поскольку предусматривают активное участие ребенка в процессе кормления, что в настоящее время рассматривается в качестве фактора формирования правильного отношения ребенка к пище и профилактике неophobia [15]. Доказательная база по роли *fingerfoods* пока недостаточна для окончательных выводов об их роли в детском питании. Следует отметить существование риска вытеснения основных продуктов и блюд при нерациональном их использовании.

Таким образом, вопросы, связанные с назначением прикорма, продолжают оставаться предметом активного изучения и обсуждения. Для достижения консенсуса, в том числе относительно потребления белка и углеводов с продуктами прикорма, требуется расширение доказательной базы, основу которой должны составить исследования, проведенные в соответствии с принципами доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pediatric Nutrition in Practice. 2nd, revised edition. B. Koletzko (ed.). II series: World review of nutrition and dietetics, 2015; 13: 334
2. Koletzko B., Symonds M.E., Olsen S.F. Programming research: where are we and where do we go from here? *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 2036–2043. DOI: 10.3945/ajcn.111.018903
3. Michaelsen K.F., Greer F.R. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(3): 718–722. DOI: 10.3945/ajcn.113.072603
4. Haschke F., Grathwohl D., Detzel P., Steenhout P., Wagemans N., Erdmann P. Postnatal high protein intake can contribute to accelerated weight gain of infants and increased obesity risk. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2016; 85: 101–109. DOI: 10.1159/000439492
5. Hörnell A., Lagström H., Lande B., Thorsdottir I. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013; 57. DOI: 10.3402/fnr.v57i0.21083
6. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (Утв. на XVI Съезде педиатров России, февраль 2009 г). 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)].
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009; 36. [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendations. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009; 36. (in Russ)]
8. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. European Food Safety Authority (EFSA). Approved: 4 December 2017; DOI: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121.
9. Damianidi L., Gruszfeld D., Verduci E. et al. Protein intakes and their nutritional sources during the first 2 years of life: secondary data evaluation from the European Childhood Obesity Project. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1291–1297. DOI: 10.1038/ejcn.2016.108
10. Sidnell A., Long R. Protein intakes and sources in diet of infants and young children aged 6–18 months in the United Kingdom. *Proc Nutr Soc* 2017; 76(OCE4): E203. DOI: 10.1017/S0029665117003652
11. Public Health England. National Child Measurement Programme. 2016; <http://www.noo.org.uk/NCMP> (accessed 3rd March 2017).
12. Goldbohm R.A., Rubingh C.M., Lanting C.I., Joosten K.F. Food Consumption and Nutrient Intake by Children Aged 10 to 48 Months Attending Day Care in The Netherlands. *Nutrients* 2016; 8(7): 428. DOI: 10.3390 / nu8070428
13. Hauta-alus H.H., Korkalo L., Holmlund-Suila E.M., Rosendahl J., Valkama S.M., Enlund-Cerulloet M. et al. Food and Nutrient Intake and Nutrient Sources in 1-Year-Old Infants in Finland: A Cross-Sectional Analysis. *Nutrients* 2017; 9(12): 1309. DOI: 10.3390/nu9121309
14. Heyman M.B., Abrams S.A., Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. Section on gastroenterology, hepatology, and nutrition, committee on nutrition. *Pediatrics* 2017; 139(6): e20170967. DOI: 10.1542/peds.2017-0967

15. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N., Fidler Mis N. et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(1): 119–132. DOI: [bit.ly/2j8cMPp](https://doi.org/10.1186/s12937-018-0363-9)
16. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Лукьянова О.Л., Яцык Г.В., Пырьева Е.А., Гмошинская М.В. и др. Консенсус по вопросам вскармливания детей первого года жизни, вошедшим в обновленную редакцию «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2019; 98(1): 210–216. [Borovik T.E., Skvortsova V.A., Lukoyanova O.L., Jatsyk G.V., Pyrieva E.A., Gmshinskaya M.V., et al. The consensus on infant feeding in the first year of life, which was included in the updated version of the National Program for the Optimization of Feeding Children in the First Year of Life in the Russian Federation (2019). *Pediatrics*. 2019; 98(1): 210–216. (in Russ)] DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-210-216
17. Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В. Особенности формирования пищевого поведения у детей в РФ на первом году жизни по данным ретроспективного исследования. *Фарматека* 2019; 26(1): 8–15. [Pyrieva E.A., Safronova A.I., Gmshinskaya M.V. Features of the formation of food behavior in infants in the Russian Federation according to a retrospective study. *Farmateka* 2019; 26(1):8–15. (in Russ)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.1.8–15
18. Auerbach B.J., Wolf F.M., Hikida A., Vallila-Buchman P., Litman A., Thompson D. et al. Fruit Juice and Change in BMI: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2017; 139(4): e20162454. DOI: 10.1186/s12937-018-0363-9
19. Braegger C., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N.D., Hojsak I. Sugar in infants, children and adolescents: A position paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition Mis, NF. 2017; 54.
20. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Георгиева О.В., Абрамова Т.В., Куркова В.И., Шевякова Л.В. и др. Использование соков прямого отжима в питании детей первого года жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(4): 125–130. [Kon I.Yu., Gmshinskaya M.V., Georgieva O.V., Abramova T.V., Kurkova V.I., Shevyakova L.V. et al. Use of fresh squeezed juices in the feeding of infants during the first year of life. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(4): 125–130. (in Russ)]
21. Perez-Escamilla R., Segura-Perez S., Lott M. On behalf of the RWJF HER Expert Panel on Best Practices for Promoting Healthy Nutrition Feeding Patterns, and Weight Status for Infants and Toddlers from Birth to 24 Months. *Feeding Guidelines for Infants and Young Toddlers: A Responsive Parenting Approach*. Durham, NC, Healthy Eating Research, 2017; <http://healthyeatingresearch.org>
22. Nicklaus S. Complementary feeding strategies to facilitate acceptance of fruits and vegetables: A narrative review of the literature. *Int J Envir Res Public Health* 2016; 13(11): 1160. DOI: 10.3390/ijerph13111160

Поступила: 14.03.19

Received on: 2019.03.14

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 гг. (тема № 529-2018-0111).

This work was supported by the program of fundamental research of the Russian Academy of Sciences (№529-2018-0111).

Конфликт интересов:

Статья выполнена при поддержке АО «ПРОГРЕСС». Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов.

Conflict of interest:

The article was made with the support of Progress JSC. The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest.

Научная школа и творчество академика В.И. Молчанова. К 150-летию со дня рождения ученого

Т.Ш. Моргошия¹, О.Г. Вавилова¹, Х.М. Мархулия², Н.А. Сыроеждин³, Е.Д. Балашова²

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

²ГБУЗ «ГКБ №13 ДЗМ» Центр восстановительного лечения детей до 3 лет жизни, Москва, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Scientific school and academic work of V.I. Molchanov. To the 150th anniversary of the birth of the scientist

T.Sh. Morgoshiya¹, O.G. Vavilova¹, Kh.M. Markhuliya², N.A. Syroezhin³, E.D. Balashova²

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

²Center for rehabilitation of children under 3 years of age №13, Moscow, Russia;

³Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Отражены основные вехи биографии и представлено научное наследие профессора В.И. Молчанова, который в 1923–1950 гг. заведовал кафедрой детских болезней 1-го МГУ (с 1930 г. 1-й ММИ). В.И. Молчанов одним из первых провел исследование состояния нервной системы при острых инфекциях, в частности при скарлатине, что позволило ему изучить патогенез «скарлатинного сердца», белого дермографизма при скарлатине. Он впервые в мире (1932 г.) установил патогенетическую связь между скарлатиной и ревматизмом. Заслугой В.И. Молчанова являются изучение клинической картины ряда эндокринных нарушений в детском возрасте и разработка классификации эндокринопатий, признанная как в СССР, так и за рубежом. Анализируется педагогическая деятельность профессора В.И. Молчанова. Освещается основанная им отечественная педиатрическая школа с некоторыми яркими ее представителями. Многие из учеников Молчанова стали в последующем заведующими кафедрами педиатрии медицинских вузов страны и выдающимися учеными. Показано, что образ этого необычайно талантливого человека, прославившего отечественную педиатрию за пределами России, и сейчас является для молодого поколения ярким примером бескорыстного служения науке.

Ключевые слова: дети, В.И. Молчанов, биография, научная школа, скарлатина, болезни сердца, ревматизм, нарушения роста и развития, история педиатрии.

Для цитирования: Моргошия Т.Ш., Вавилова О.Г., Мархулия Х.М., Сыроеждин Н.А., Балашова Е.Д. Научная школа и творчество академика В.И. Молчанова. К 150-летию со дня рождения ученого. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 123–128. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-123-128>

The life and scientific heritage of Professor V.I. Molchanov are presented. The article noted that in 1923–1950 he headed the Department of Children's Diseases of the 1st Moscow State University (since 1930, the 1st MMI). It was emphasized that in 1909 he defended his doctoral thesis on the topic: «The adrenal glands and their changes in diphtheria.» One of the first to study the state of the nervous system in acute infections, particularly scarlet fever, which allowed him to study the pathogenesis of the «scarlet heart», white dermographism in scarlet fever. It is shown that he was the first in the world (1932) to establish a pathogenetic link between scarlet fever and rheumatism. The merit of V. I. Molchanov is the development of a clinic for a number of endocrine disorders in childhood. In his monograph «Disorders of growth and development in children» (1927), a classification of endocrinopathies is proposed, recognized both in the USSR and abroad. Vasily Ivanovich was the first chairman (since 1936) of the committee for the study of children's rheumatism, chairman of the Moscow Society of Pediatric Physicians since 1941. The pedagogical activities of Professor V.I. Molchanov. The prominent national pediatric school founded by him with some bright representatives of it is covered. Many of the students of Molchanov later became heads of the departments of pediatrics at medical schools in the country and prominent scientists. The article highlights the merits of some of them. It is shown that the image of this extraordinarily talented person, who glorified Russian pediatrics outside of Russia, and now is for the younger generation a vivid example of disinterested service to science.

Key words: children, V.I. Molchanov, biography, scientific school, scarlet heart, heart disease, rheumatism, disorders of growth and development, history of pediatrics.

For citation: Morgoshiya T.Sh., Vavilova O.G., Markhuliya Kh.M., Syroezhin N.A., Balashova E.D. Scientific school and academic work of V.I. Molchanov. To the 150th anniversary of the birth of the scientist. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 123–128 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-123-128>

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Моргошия Темур Шакроевич — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3838-177X

Вавилова Ольга Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
e-mail: temom1972@mail.ru

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Мархулия Хатуна Мурмановна — к.м.н., врач-педиатр, неонатолог Центра восстановительного лечения детей до 3 лет жизни «ГКБ №13 ДЗМ»

Балашова Елена Демьяновна — к.м.н., врач-педиатр, неонатолог Центра восстановительного лечения детей до 3 лет жизни «ГКБ №13 ДЗМ»

115280 Москва, Велозаводская ул., д. 1/1

Сыроеждин Николай Александрович — врач-рентгенолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

«Плохой учитель преподносит истину, хороший — учит ее находить».
Адольф Дистервег (1790–1866)

Имя В.И. Молчанова занимает почетное место в истории отечественной педиатрии. Он принадлежал к плеяде талантливых клиницистов, которые в начале XX века приняли из рук старшего поколения высокое знамя российской педиатрии, с честью несли на протяжении десятилетий и обеспечили отечественной педиатрии достойное место в мировой науке. Василий Иванович прошел большой творческий путь, на котором были достижения и успехи, ошибки и неудачи, но всегда присутствовал труд, упорный, настойчивый, целеустремленный.

Василий Иванович Молчанов (рис. 1.) родился 18 (31) декабря 1868 г. во Владимире, в 1889 г. окончил гимназию с золотой медалью, в 1894 г. — медицинский факультет Московского университета с отличием. В годы учебы В.И. Молчанова ряд кафедр университета возглавляли выдающиеся ученые — профессора И.М. Сеченов, Г.А. Захарьин, А.А. Остроумов, братья С.С. и Н.С. Корсаковы, Н.Ф. Филатов, А.Б. Фохт и др., лекции которых способствовали формированию всесторонне образованного врача и клинициста. Окончательный выбор будущий врач сделал под влиянием Н.Ф. Филатова — основоположника отечественной педиатрии [1].

По окончании медицинского факультета в 1894 г. В.И. Молчанов поступил в клинику профессора Н.Ф. Филатова в качестве экстерна, с 1904 г. занимал в этой клинике должность штатного ассистента при инфекционных бараках. В 1909 г. В.И. Молчанов успешно защитил диссертацию на тему «Надпочечники и их изменения при дифтерии» и получил степень доктора медицины. В 1910 г. он был избран приват-доцентом Московского университета по кафедре детских болезней, в 1918 г. получил звание сверхштатного профессора [1, 2]. Необходимо подчеркнуть, что диссертация В.И. Молчанова относится к тем работам, которые явились первыми в данной области и послужили основой для установления патогенеза и особенностей течения заболевания. В этом труде впервые Василий Иванович показал не только генез токсической дифтерии, но и ряд ее осложнений, в частности ранний паралич сердца в зависимости от поражения надпочечников.

В 1923 г. В.И. Молчанов был избран заведующим кафедрой детских болезней I МГУ (с 1930 г. I Московский медицинский университет) и в этой должности оставался до 1950 г., когда в связи с болезнью по собственному желанию ушел на пенсию и приказом МЗ СССР был назначен почетным консультантом клиники детских болезней института [1].

В первые годы врачебной деятельности В.И. Молчанов неоднократно ездил в научные командировки за границу. За время этих поездок он приобрел большой запас знаний в области клинической меди-

цины, детских инфекций, невропатологии, патологической анатомии, физиологии и др. Школа Василия Ивановича — это продолжение школы профессора Н.Ф. Филатова, воспитавшей много видных педиатров, в том числе Г.Н. Сперанского, Ю.Ф. Домбровскую, Д.Д. Лебедева, В.А. Власова, П.А. Пономарева и др. [2]. Отметим, что нет области педиатрии, в которой не сказалось бы влияние В.И. Молчанова или его учеников. Им и его последователями внесен неоценимый вклад в изучение острых детских инфекций, ревматизма, заболеваний нервной, эндокринной систем и органов дыхания у детей. Перу профессора В.И. Молчанова принадлежит почти 160 научных работ по различным вопросам педиатрии, его монография «О роли надпочечников в патологии и лечении дифтерии и других инфекционных заболеваний» (1914) была удостоена премии Общества русских детских врачей в Москве. В его монографии «Дифтерия» (1947) [3] просто и ясно излагается сложная теория патогенеза этого тяжелого заболевания детского возраста и дается патогенетическое обоснование его лечения.

Велика роль В.И. Молчанова в изучении других заболеваний у детей — скарлатины, кори и ее активной иммунизации, дизентерии, острых расстройств питания в грудном возрасте, пневмонии [4].

В.И. Молчанов одним из первых (1914–1916) произвел опыт исследования вегетативной нервной системы при острых инфекциях, в частности при скарлатине [4]. Весомой заслугой профессора В.И. Молчанова является разработка проблем эндокринных заболеваний — в те времена «белой стра-



Рис. 1. В.И. Молчанов

ницы» педиатрии. В монографии «Расстройства роста и развития у детей» (1927) [5] он дал исчерпывающую клиническую картину различных форм эндокринных расстройств, исследовал сложный генез этих заболеваний.

Известно, что на протяжении многих лет В.И. Молчанов занимался изучением проблемы ревматизма, уделял большое внимание его лечению и профилактике [6]. Ему принадлежит приоритет в установлении патогенетической связи между скарлатиной и ревматизмом, скарлатиной и эндокардитом и пороками сердца у детей. Совместно с Ю.Ф. Домбровской Василий Иванович организовал при клинике детских болезней I МГУ стационарное отделение для грудных детей, консультацию с молочной кухней, был открыт рентгеновский кабинет, пополнено оборудование лаборатории.

Блестящий педагог, клиницист и ученый, В.И. Молчанов свой многолетний опыт обобщил в вышедшем под его руководством учебнике «Пропедевтика детских болезней» [7], переведенном на несколько иностранных языков. Одним из первых В.И. Молчанов организовал научный педиатрический студенческий кружок, основал блестящую педиатрическую научную школу. Многие из его учеников стали в последующем заведующими кафедрами педиатрии медицинских вузов страны и видными учеными. Отметим заслуги некоторых из них подробнее.

Профессор Домбровская Юлия Фоминична (1891–1976) — выдающийся советский педиатр, академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Ленинской премии (рис. 2). Ю.Ф. Домбровская опубликовала около 180 научных работ, в том числе 8 монографий, посвященных пато-



Рис. 2. Ю.Ф. Домбровская

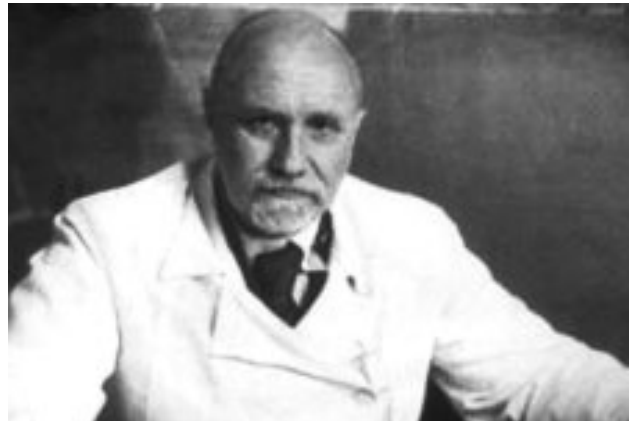


Рис. 3. Д.Д. Лебедев

логии у детей раннего и старшего возраста. Ею был описан ряд особенностей гиповитаминоза В₁, капилляротоксикоза, коллагеновых заболеваний, гипоксий, предложена классификация пневмоний у детей [8–10]. Юлия Фоминична была ответственным редактором 10-томного руководства по педиатрии, учебника «Пропедевтика детских заболеваний» [11], который был переведен на испанский, английский, болгарский и китайский языки и удостоен премии им. Н.Ф. Филатова АМН СССР. Под ее руководством подготовлено около 80 кандидатских и докторских диссертаций.

Лебедев Дмитрий Дмитриевич (1884–1976) — видный советский педиатр, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР (рис. 3). Д.Д. Лебедев опубликовал около 200 научных работ, в том числе 5 монографий, посвященных в основном изучению ревматизма и ревматоидного артрита у детей; в частности, он подтвердил патогенетическую связь ангин и ревматизма. Ряд его работ посвящен изучению детских инфекций, методам борьбы с бациллоносительством, ранней диагностике дифтерии, дифтерийного миокардита и методике его лечения, а также исследованию особенностей течения дифтерии у привитых; вопросам организации охраны здоровья детей, в частности санаторно-курортной помощи. Д.Д. Лебедев один из первых предложил метод рациональной терапии для больных скарлатиной, что позволило значительно сократить сроки лечения. Д.Д. Лебедев впервые в Советском Союзе применил стрептомицин для лечения больных туберкулезным менингитом, положив начало дальнейшей разработке этого вопроса. Он дважды удостоен премии им. Н.Ф. Филатова АМН СССР, в том числе за монографию «Очерки о реактивности организма и ее значение в педиатрии» [12].

Продолжателем идей В.И. Молчанова был Власов Виктор Алексеевич (1886–1970) — советский педиатр, доктор медицинских наук, профессор (рис. 4). Научные труды В.А. Власова посвящены различным проблемам педиатрии. В своей диссертации и монографии «Менингококковая инфекция у детей



Рис. 4. В.А. Власов

раннего возраста» [13] он дал исчерпывающую характеристику клиническим проявлениям менингококковых заболеваний и впервые описал эпендиматиты как их осложнение у детей. Для ранней диагностики этого осложнения им была внедрена в практику методика количественного определения белка в цереброспинальной жидкости. В ряде работ В.А. Власов подробно описал проявления и методы лечения заболеваний пищеварительного тракта у детей [14], а также патогенез, лечение и профилактику гипervитаминоза D. В.А. Власов — автор учебника детских болезней для фельдшеров, который неоднократно переиздавался. Он был соавтором учебника по педиатрии для медицинских вузов. Под его руководством защищены 22 диссертации.

Следует также отметить последовательницу и талантливую ученицу академика В.И. Молчанова Э.А. Горницкую (1892–1972). Эдда Абрамовна Цукерштейн-Горницкая — выдающийся советский педиатр, доктор медицинских наук, основатель и профессор кафедры факультетской педиатрии Первого Ленинградского медицинского института им. И.П. Павлова (рис. 5). Житель блокадного Ленинграда, Э.А. Горницкая запомнилась коллегам как выдающийся педиатр-клиницист. В Ленинграде на протяжении многих лет она была ведущим консультантом по педиатрии в больнице им. К.А. Раухфуса и в больнице им. Н.Ф. Филатова. Ранние научные исследования Эдды Абрамовны посвящены изучению системы свертывания крови при разнообразных, преимущественно инфекционных заболеваниях у детей. Начиная с 30-х годов XX столетия основные научные интересы Эдды Абрамовны сконцентрировались в области изучения реактивности детского организма при различных патологических состояниях,

прежде всего при острых колитах детей раннего возраста и ревматизме. Ее монография «Клиника ревматической инфекции у детей» на протяжении многих лет оставалась настольной книгой для многих педиатров и ревматологов [15]. В период блокады Ленинграда Эдда Абрамовна, как и все педиатры города, не могла пройти мимо проблемы дистрофий у детей. Особого внимания заслуживает ее опыт применения ограниченных плазма- и гемотрансфузий при глубоких формах дистрофий, который спустя многие годы стал предпосылкой к разработке технологии парентерального питания и неспецифической заместительной иммунной терапии. Под руководством Э.А. Горницкой выполнены 4 докторские и 32 кандидатские диссертации.

В годы Великой Отечественной войны В.И. Молчанов занялся изучением изменившейся под влиянием неблагоприятных условий реактивности детского организма. Нельзя не упомянуть в этой связи работы по изучению дистрофии, особенностей течения ревматизма у детей во время войны и в послевоенный период. В результате проведенных наблюдений подтвердилась ранее выдвинутая Молчановым теория о значении реактивности в патогенезе и клинических проявлениях ряда заболеваний, а также о влиянии условий окружающей среды на реактивность организма.

Большое внимание В.И. Молчанов уделял повышению квалификации практикующих врачей. В 1932 г. он организовал Фрунзенское районное общество детских врачей, устраивал выездные конференции в поликлиники других районов Москвы. Знания В.И. Молчанова в различных областях медицины поражали не только педиатров, но и представителей других медицинских специальностей.



Рис. 5. Э.А. Горницкая

В последние годы Василий Иванович возглавлял созданную при АМН СССР комиссию по изменению названий некоторых болезней и медицинской терминологии. Он являлся активным проводником профилактического направления медицины. Еще в дореволюционные годы В.И. Молчанов состоял членом совета Общества борьбы с детской смертностью. В начале 1918 г. он вошел в научный совет Отдела охраны материнства и младенчества при Наркомздраве, совместно с Г.Н. Сперанским принял активное участие в становлении Отдела, а также в реорганизации воспитательного дома, на базе которого вскоре был создан Институт охраны материнства и детства, впоследствии преобразованный в НИИ педиатрии АМН СССР. В.И. Молчанов являлся активным сотрудником многих медицинских журналов на русском и иностранных языках. Он принимал деятельное участие в восстановлении и реорганизации журнала «Педиатрия» в 1921 г., в организации съездов детских врачей в Москве и Ленинграде [1].

Как известно, на протяжении многих лет председателем Московского общества детских врачей был профессор Н.Ф. Филатов. В последующем во главе общества стоял профессор А.А. Кисель. В.И. Молчанов стал председателем общества в 1941 г., а на Всесоюзном съезде детских врачей в 1957 г. он был единогласно избран почетным членом Всероссийского и Всесоюзного обществ детских врачей.

В.И. Молчанов особенно чутко относился к заслугам и приоритету в педиатрии своих предшественников. Он много работал в области истории отечественной педиатрии, писал о выдающейся роли русских ученых, опубликовал монографии «Н.Ф. Филатов» (1947), «Н.А. Тольский» (1940), «История кафедры детских болезней» (1952), статьи о Н.С. Корсакове.

Вся жизнь Василия Ивановича является примером служения благородной цели — воспитанию

здорового подрастающего поколения. В.И. Молчанов был награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, медалями. В трудовую книжку Молчанова в 1927 г. была занесена благодарность от администрации медицинского факультета I МГУ за спасение детей от пожара, возникшего в инфекционных бараках.

Умер Василий Иванович 22 июня 1959 г. в возрасте 90 лет. Похоронен в Москве на Новодевичьем кладбище.

Для многочисленных учеников и сотрудников Василия Ивановича его деятельность была примером беззаветного служения Родине и науке. Все знавшие В.И. Молчанова вспоминали о нем как о скромном и требовательном к себе человеке, всегда доброжелательном, постоянно стремящимся помочь своим сотрудникам в их научных поисках.

В заключение отметим, что В.И. Молчанов был одним из выдающихся ученых первой половины XX столетия; его взгляды, идеи и цели во многом выходят за рамки сегодняшнего дня. Многие идеи ученого опережали уровень развития науки и находят свое подтверждение в последующих исследованиях. Имя академика В.И. Молчанова навсегда останется в истории развития педиатрии, детской неврологии, инфекционных болезней и эндокринологии. Личность ученого, несомненно, стоит в ряду других выдающихся личностей, которые, как драгоценные камни, украшают венец славы мировой медицинской науки. В наши дни педиатры разных стран чтят память о талантливом и целеустремленном враче и патриоте В.И. Молчанове. Образ этого талантливого человека, прославившего отечественную педиатрию далеко за пределами России, привлекавшего при жизни многочисленных учеников, из которых выросла целая школа педиатров, и сейчас является для молодого поколения ярким примером бескорыстного служения науке и отечеству.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Домбровская Ю.Ф., Ковалева Е.В. Жизнь и творчество В.И. Молчанова. Педиатрия 1978; 12: 62–67. [Dombrovskaya Yu.F., Kovaleva E.V. Life and work of V.I. Molchanov. *Pediatrics* 1978; 12: 62–67. (in Russ)]
2. Лебедев Д.Д. Вклад В.И. Молчанова и его школы в развитие учения о детских инфекциях. Педиатрия 1978; 1: 4–9. [Lebedev D.D. Contribution of V.I. Molchanov and his school to the development of the doctrine of children's infections. *Pediatrics* 1978; 1: 4–9. (in Russ)]
3. Молчанов В.И. Дифтерия. М., 1960; 199. [Molchanov V.I. *Diphtheria*. Moscow, 1960; 199 (in Russ)]
4. Молчанов В.И. Скарлатина. М., 1942; 30. [Molchanov V.I. *Scarlatina*. Moscow, 1942; 30 (in Russ)]
5. Молчанов В.И. Расстройства роста и развития у детей. М., 1927; 80. [Molchanov V.I. *Disorders of growth and development in children*. Moscow, 1927; 80. (in Russ)]
6. Молчанов В.И. Ревматизм у детей и борьба с ним. М., 1948; 56. [Molchanov V.I. *Rheumatism in children and the fight against it*. Moscow, 1948; 56. (in Russ)]
7. Молчанов В.И. Пропедевтика детских болезней. 5-е изд. М., 1970; 480. [Molchanov V.I. *Propedeutics of childhood diseases*. 5th ed. Moscow, 1970; 480. (in Russ)]
8. Домбровская Ю.Ф. Витаминная недостаточность у детей. М., 1963; 312. [Dombrovskaya Yu.F. *Vitamin deficiency in children*. Moscow, 1963; 312. (in Russ)]
9. Домбровская Ю.Ф. Пневмонии раннего детского возраста. М., 1955; 192. [Dombrovskaya Yu.F. *Pneumonia of early childhood*. Moscow, 1955; 192. (in Russ)]
10. Домбровская Ю.Ф. Клиника и патогенез гипоксемии растущего организма. М., 1961; 255. [Dombrovskaya Yu.F. *Clinic and pathogenesis of a hypoxemia of a growing organism*. Moscow, 1961; 255. (in Russ)]

11. Молчанов В.И., Домбровская Ю.Ф., Лебедев Д.Д. Пропедевтика детских болезней. М.: Медгиз, 1953; 391. [Molchanov V.I., Dombrovskaya Yu.F., Lebedev D.D. Propaedeutics of childhood diseases. Moscow: Medgiz, 1953; 391. (in Russ)]
12. Лебедев Д.Д. Очерки о реактивности организма и ее значении в педиатрии. М., 1965; 202. [Lebedev D.D. Essays on the body's reactivity and its meaning in pediatrics. Moscow, 1965; 202. (in Russ)]
13. Власов В.А. Менингококковая инфекция у детей раннего возраста. М., 1950; 215. [Vlasov V.A. Meningococcal infection in young children. Moscow, 1950; 215. (in Russ)]
14. Власов В.А. Желудочно-кишечные заболевания у детей раннего возраста. М., 1956; 20. [Vlasov V.A. Gastrointestinal diseases in young children. Moscow, 1956; 20. (in Russ)]
15. Горницкая Э.А. Клиника ревматической инфекции у детей. Ревматизм (сборник). М., 1934; 285. [Gornitskaya E.A. Clinic of rheumatic infections in children. Rheumatism (collection). 1934; 285 (in Russ)]

Поступила: 27.12.18

Received on: 2018.12.27

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.

К истории становления преподавания детских инфекций в Казани

Письмо в редакцию

To the history of teaching children's infections in Kazan

Letter to the editors

Здравствуйте, глубокоуважаемые читатели журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»!

В череде юбилейных дат и памятных событий года принято вспоминать выдающихся ученых, славные научные коллективы, даты основания различных учебных медицинских учреждений и т.п. Это вполне резонно. Ведь история и этапы становления русских (российских) медицинских школ всегда были интересны и потому памятли многим современным читателям журнала. События, что называется, «местного масштаба» редко привлекают внимание широкой аудитории. И все же я рискнул обратиться с письмом в редакцию столь солидного медицинского издания, чтобы вспомнить события, которые с каждым годом становятся от нас все дальше, но при этом имеют (извините за излишний пафос) судьбоносное значение для определенного коллектива, вуза, города. Речь идет о двух памятных для Казанского медицинского университета датах: 100 лет преподавания детской инфекционной патологии в университете и 85 лет основания кафедры детских инфекций.

Несколько слов об истории предшествующих событий. Вначале о далекой истории. В целом экологические и климатогеографические условия Казанской губернии предрасполагали к появлению и распространению инфекционных заболеваний. Губерния и город находятся в месте пересечения торговых путей из Азии в Центральную Россию и в Европу, здесь располагаются бассейны крупных и мелких рек, лесистый ландшафт и т.п. Все это делало Казань «активным участником» эпидемий в прошлые века. Так, эпидемии, точнее, хорошо всем известные с начала XIX века пандемии холеры (1829–1831 гг., 1847–1848 гг., 1892–1894 гг.) не «обошли стороной» город и губернию. Дополняли картину ежегодные (!) эпидемии дифтерии и скарлатины. Дифтерия при этом в народе именовалась повальной горловой болезнью детей, или гнилой жабой. Практически не стихала заболеваемость тифами (брюшным и сыпным), дизентерией, малярией.

Основание в 1804 г. Казанского Императорского университета и открытие в нем в 1814 г. медицинского факультета сформировало в городе активную часть университетского сообщества, способную организовывать противодействие массовой инфекционной заболеваемости еще в первой половине XIX века. Открытия 60–80-х годов позапрошлого века (в первую очередь в области микробиологии) позволили взглянуть на проблемы медицины по-новому. Многое стало понятнее, а потому многое при-

шлось пересмотреть, заново организовать и т.д. Я не стану перечислять хорошо всем известные и вследствие этого достаточно банальные вещи, связанные с событиями в области медицинской науки того времени. Знаковая для нас дата (которой в 2018 г. исполнилось 150 лет) — 1868 г. Создается Казанское общество врачей. Председатель его — известнейший представитель русской терапевтической школы, профессор Николай Александрович Виноградов, однокашник Н.И. Пирогова. Обществом в 1870 г. организуется сбор медико-статистических данных по эпидобстановке в губернии. Эта информация печаталась в «Трудах», «Протоколах», в последующем — в «Дневниках общества», выходивших 1 раз в 2 недели. Разработанные для этой цели регистрационные карточки соответствовали созданным позднее и хорошо известным экстренным извещениям. Похоже, что приоритет в области медстатистики в России принадлежит именно Казани.

Благодаря этим свидетельствам мы имеем возможность представить реальную картину событий того времени. Вот всего лишь один пример: 1880 г. Дифтерия в пригороде Казани (село Куюки). Заболели 86 детей, 42 ребенка умерли. В нескольких семьях умерли все (!) дети. Это только в одном небольшом селе. При обходе врачом констатируются ужасающая антисанитария и скученность в избах. Больных детей при осмотре даже больше, чем здоровых! В этой ситуации изолировать здоровых уже практически невозможно. С этой целью использовали бани, здоровых детей удаляли в бездетные семьи. Тем не менее контакт заболевших со здоровыми, «любопытствующими» детьми (куда деваться — дети) поддерживался. Существовавший тогда порядок передачи вещей умершего здоровым детям способствовал поддержанию заболеваемости. Около домов, где были больные, стали выставять караулы из крестьян, которых, в свою очередь, контролировали 2 полицейских. Однако жители агрессивно реагировали на организацию такого «карантина». Очевидная в данном случае «стигматизация» семей не нравилась и уже в то время воспринималась крайне негативно. Заболеваемость быстро распространилась в город. Управляющий Казанским учебным округом обратился с просьбой к Казанскому обществу врачей выработать правила предупреждения и распространения дифтерии и скарлатины в гимназиях и детских приютах. Этим занялись 16 (!) профессоров университета. Деятели общества прикрепили к детским

учреждениям. Было издано пособие для наставников и классных дам, которые контролировали и обеспечивали изоляцию заболевших, уборку помещений, подворные обходы. Дети не допускались в классы в течение месяца.

Еще одна иллюстрация борьбы с детской смертностью в продолжение начатой темы — 1894 г. Обществом врачей создается комиссия по изучению и оценке способов лечения дифтерии. В ее числе выдающиеся российские профессора Н.М. Любимов, Н.И. Котовщиков, С.В. Левашов, Н.А. Засецкий, П.М. Аргутинский-Долгоруков, А.Н. Казем-Бек, М.Н. Капустин. Председатель комиссии — профессор Николай Федорович Высоцкий, выдающийся русский ученый-медик, организатор борьбы с эпидемиями, коллекционер, археолог и краевед. Он же общественный и политический деятель, в разное время возглавлявший «группу правых профессоров» Императорского Казанского университета, правое крыло «Казанского Союза 17 октября». В 1896 г. по его инициативе в Казани созван съезд по борьбе с дифтерией. В нем участвовали 80 человек из 13 губерний. Анализировался первый опыт организованной борьбы с этой инфекцией. Дифтерийное отделение в губернской больнице Казани открыто за год до этого события, в 1895 г. Заведовал им известный в России профессор-терапевт Алексей Николаевич Казем-Бек. Здесь же стали впервые использовать в лечении антитоксическую сыворотку. В частности, оценивали действия сывороток, полученных из лабораторий Э.А. фон Беринга и П.-Э. Ру. Н.Ф. Высоцкий был у них в Париже и в Марбурге в 1895 г. Летальность по стационарам колебалась в диапазоне от 30 до 60%. С применением сыворотки стала менее 15%.

Не менее значимая фигура в истории русской научной медицинской школы — профессор Иван Григорьевич Савченко в 1905 г. описал скарлатинозный токсин, что позволило начать выпуск противоскарлатинозной сыворотки на базе Бактериологического института университета. Здесь же, в этом институте, массово выпускалась и противодифтерийная сыворотка.

Так, в целом можно охарактеризовать ту ситуацию, которая сложилась к началу XX века в городе и губернии. Не менее (а даже более) серьезным испытанием стали годы Первой мировой войны, революций и Гражданской войны в России. Российскому читателю, как мне кажется, нет смысла в этом письме описывать тяготы и ужасы тех лет. Они хорошо известны. Упомяну лишь один факт, имеющий прямое отношение к университетской жизни Казани. В августе 1918 г. город был взят отрядом белого генерала В.О. Каппеля и legionерами чехословацкого корпуса. Под их властью город находился в течение месяца, и уже в сентябре того же года белые и чехи город покинули. Красная Армия вошла

в Казань. Это, казалось бы, рядовое событие Гражданской войны (так было повсеместно в России тех лет) для города имело немалые последствия. Вместе с белыми и чехами из города ушла большая часть казанской профессуры. Если учесть, что медицинский факультет был самым большим в университете, то такой «массовый исход» (как его именовали в свое время) буквально потряс губернию и город. Среди ушедших профессора А.Н. Казем-Бек, А.Г. Тергулов, И.Г. Савченко, В.К. Меньшиков, А.Г. Агабабов, В.Ф. Орловский, А.И. Тимофеев, Н.Д. Бушмакин, В.В. Чирковский, В.Н. Болдырев, Н.К. Горяев и др. Напомню, что это — терапевты, фармакологи, патологи, педиатры, офтальмологи, психиатры, неврологи, хирурги. И это неполный список медиков, покинувших Казань. Более того, здесь поименованы только профессора (!), а ушло много врачей, доцентов и ассистентов кафедр и т.д.

К чести новой власти нужно отметить, что в том же году были предприняты все возможные усилия и средства для организации учебного процесса. Стали привлекаться к преподаванию врачи и преподаватели, ранее работавшие в университете. Один из них — Андрей Федорович Агафонов, военврач, прослуживший в госпиталях всю Первую мировую. До 1914 г. он работал на кафедре детских болезней у профессора В.К. Меньшикова; с 1918 г. начал читать курс детских инфекций. Именно его мы и считаем основателем нашей кафедры. Как известно, именно в эти годы в стране стали организовываться самостоятельные инфекционные больницы (А.Ф. Агафонов стал первым главным врачом такой больницы в Казани), и дети в них были, главными пациентами.

20-е годы XX века — время тяжелых испытаний не только для здравоохранения, но и страны в целом. Чего стоит только одна опустошительная эпидемия холеры 1921 г. (одновременно с неурожаем и голодом в стране!). Умирали взрослые и дети: «...только за июнь 1921 года на улицах Казани подобрано 240 неопознанных трупов...» (из отчета горздрава Казани). По итогам года летальность от брюшного тифа — 30%, сыпного и возвратного тифов — 10 и 14% соответственно. Летальность среди детей в это время от холеры — 25%, от дизентерии — 30%. Кошмар! Потому и спектр изучаемых в университете детских инфекций в полной мере соответствовал запросам того времени: скарлатина, дифтерия, корь, тифы, менингококковая инфекция и «неэпидемические» менингиты. Из респираторных инфекций — только грипп (испанка), из кишечных инфекций — дизентерия и холера. В 1930 г. факультеты во всем СССР трансформируют в институты. В 1932 г. появляются педиатрические факультеты. И вот в 1933 г., т.е. 85 лет назад, организуется (точнее оформляется приказом ректора) кафедра детских инфекций (возглавлять которую я имею честь к сегодняшнему дню).

С начала 50-х годов XX века кафедрой заведовала профессор Нина Петровна Кудрявцева. Как известно, это время массовых вакцинаций, организованной борьбы с «управляемыми инфекциями». При сохранении объема преподавания дисциплины на факультете значительно изменился спектр нозологий: были практически исключены из преподавания так называемые взрослые инфекции (тифы, природно-очаговые заболевания, паразитозы); преподавание расширено за счет вопросов активной профилактики и новой системы организации противоэпидемического контроля. Преподаваемая дисциплина так и стала называться: «Детские инфекции с частной эпидемиологией».

С 1980 г. кафедрой руководил профессор Александр Дмитриевич Царегородцев. С его именем мы связываем нашу новейшую историю кафедры. Опыт работы с больными менингококковой инфекцией с конца 1960-х годов во многом изменил принципы оказания неотложной помощи инфекционным больным. Это в значительной мере изменило порядок подготовки по дисциплине. Интенсивная терапия была включена в программу подготовки врачей по инфекционным заболеваниям у детей. В «лидеры» летальности вышли острая респираторная патология и кишечные инфекции, чему в большей мере и стало посвящаться аудиторное время. Правда, эпидемия забытой (ликвидированной) дифтерии 1994–1996 гг. в России заставила снова вернуться к традиционным канонам врачебной практики.

Из числа теперь уже современных трендов, оказывающих влияние на развитие инфекционной патологии в мире (увеличение продолжительности жизни населения планеты и его старение, рост коммуникационной активности населения и проч.), к области детских инфекций можно смело отнести появление новых и изменение представлений о традиционных инфекциях на основе новых знаний.

Мы больше стали говорить об ассоциированных с инфекциями процессах и коморбидных заболеваниях, в значительной мере меняющих наши представления о значении возбудителей инфекций в развитии патологии человека. Все больше внимания в практической работе инфекциониста и педиатра стало уделяться хроническим процессам, формирующим широкий спектр как инфекционных, так и неинфекционных (аллергических, неврологических и проч.) заболеваний.

Все большее влияние на клиническую симптоматику, порядок клинико-лабораторной диагностики и спектр используемых в работе лекарственных средств стали оказывать иммунодефицитные состояния. Расширились терапевтические возможности, позволяющие планировать элиминацию ряда инфекционных процессов из спектра заболеваний детского возраста.

Глобализация производства продуктов питания и лекарственных средств для детей принципиально повлияла не только на структуру детской инфекционной заболеваемости, но и на исходы многих болезней. Инфекционная патология и, соответственно, помощь при ней стала более «интегрированной» в общемедицинские каноны, требующие от врача знаний в целом ряде смежных профессиональных дисциплин.

Большое влияние на все разделы работы педиатра и врача-инфекциониста оказывает меняющийся спектр предупреждаемых инфекционных заболеваний в связи с расширением календаря иммунопрофилактики (как национального, так и регионального) и существующим противодействием этому процессу (антивакцинальное лобби, деструктивная активность блогеров Интернета и т.п.). Это тоже стало частью нашей действительности.

И, наконец, процесс преподавания все больше смещается в область цифровых технологий, требующих от преподавательского состава принципиальных изменений в области педагогики, в частности дидактики преподаваемых дисциплин. Мне кажется, это один из главных вызовов современности (как принято сейчас говорить), на который придется ответить коллективу кафедры!

Вот те мысли, которые приходят в голову в год столетнего юбилея преподавания нашей дисциплины в стенах медицинского университета. Я не думаю, что наша история уникальна. По-видимому, большинство кафедр детских инфекций начали свой педагогический путь в это или примерно в это же время. Видя современные тенденции медицинского образования, когда многие педагогические коллективы кафедр детских инфекций уже «влились» или вливаются в состав других кафедр вуза, я счел уместным вспомнить славную историю становления профессии врача-инфекциониста и тот вклад, который внесли детские инфекционисты в этот процесс. Какие славные имена! Какие драматические события!

*С уважением, заведующий кафедрой детских инфекций
Казанского государственного медицинского университета,
профессор Анохин Владимир Алексеевич*

Памяти Юрия Михайловича Белозерова

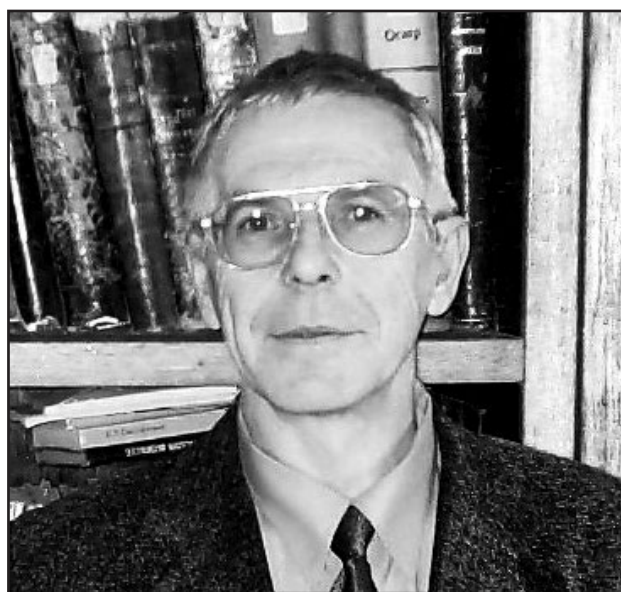
26 февраля 2019 года, в возрасте 65 лет ушел из жизни профессор Юрий Михайлович Белозеров — заслуженный врач России, один из ведущих детских кардиологов страны, крупный ученый.

Ю.М. Белозеров в 1977 г. окончил педиатрический факультет II Московского государственного института им. Н.И. Пирогова. С 1981 г. жизнь Ю.М. Белозерова была связана с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ (ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева), где он прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя отдела патологии сердечно-сосудистой системы, который возглавлял в течение 20 лет (с 1989 г.). С 2009 г. в связи с ухудшением здоровья Юрий Михайлович был переведен на должность главного научного сотрудника и продолжал активную творческую деятельность.

Со студенческой скамьи Ю.М. Белозеров активно занимался научными исследованиями. В 1984 г. он защитил кандидатскую диссертацию, в 1990 г. — докторскую на тему «Онтогенетические и наследственные основы формирования функциональных кардиопатий у детей по данным клинко-электрокардиографических и эхометрических исследований». Ю.М. Белозеровым создано новое научное направление: создание диагностических и прогностических критериев функционального состояния сердечно-сосудистой системы у здоровых и детей с заболеваниями сердца. Он первым в России разработал методы диагностики и лечения детей с наследственными болезнями сердечно-сосудистой системы, занимался проблемами кардиомиопатий, легочной гипертензии, заболеваний сердца с наследственным предрасположением. Юрия Михайловича отличали профессиональная добросовестность, основанная на высоких нравственных принципах, строгая требовательность к своим научным изысканиям.

Под руководством Юрия Михайловича выполнено 5 докторских и 19 кандидатских диссертаций, подготовлены более 300 специалистов по детской кардиологии и ультразвуковой диагностике. В настоящее время практически во всех регионах нашей страны работают его ученики.

Юрий Михайлович — автор 16 монографий, среди которых такие, как «Кардиология детского



возраста», «Наследственные болезни сердца», «Электрокардиография в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей» и др. Эти книги стали настольными справочниками не только для детских кардиологов, но и для педиатров широкого профиля. Юрий Михайлович являлся почетным изобретателем, автором 3 изобретений и более 90 рационализаторских предложений, награжден знаком «Изобретатель СССР», званием «Заслуженный врач Российской Федерации». Энциклопедичность его знаний, высокая эрудиция, широта образования и высокий профессионализм гармонично сочетались с добротой, душевностью и отзывчивостью. Юрий Михайлович был всегда открыт новым идеям, новым направлениям в науке, спектр его знаний поражал каждого общающегося с ним. Несмотря на разные периоды в жизни, тяжелую болезнь, Юрий Михайлович смог найти в себе силы для профессиональной деятельности в последние годы, даже в последние часы жизни он работал над переизданием очень важной для педиатров и детских кардиологов монографии по детской кардиологии.

Юрий Михайлович — человек, общение с которым доставляло радость всем окружающим. Свет его личности навсегда останется с нами. Мы все скорбим вместе с его родными и близкими.

*Сотрудники отдела детской кардиологии
НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева*

*Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»
выражает глубокие соболезнования в связи со смертью профессора Ю.М. Белозерова.
Память о Юрии Михайловиче сохранится в наших сердцах*

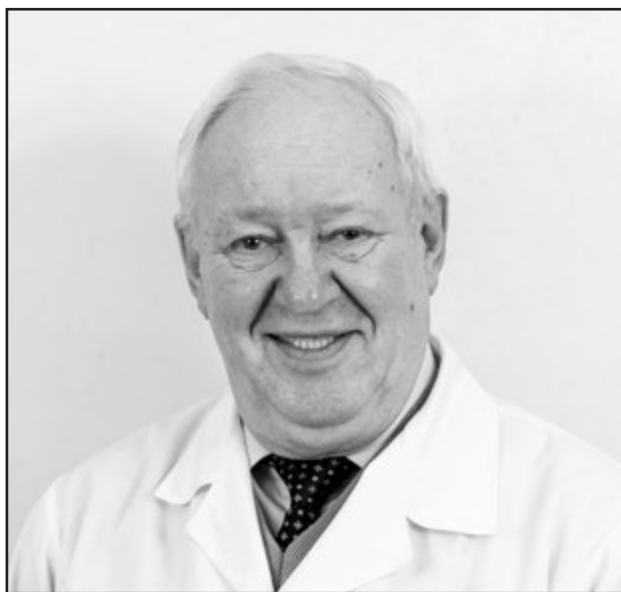
Памяти Владимира Петровича Булатова

20 февраля 2019 года скоропостижно ушел из жизни один из выдающихся педиатров страны, доктор медицинских наук профессор Владимир Петрович Булатов, 31 год заведовавший кафедрой госпитальной педиатрии в Казанском государственном медицинском университете.

В.П. Булатов родился 27 декабря 1946 г. в Казани в семье детского хирурга, что, вероятно, во многом предопределило его выбор профессии. В 1971 г. он окончил педиатрический факультет Казанского государственного медицинского института и в последующие 5 лет проходил обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре факультетской педиатрии. В 1975 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную изучению патогенеза рахита у детей. С 1976 г. В.П. Булатов работал ассистентом кафедры пропедевтики детских болезней. После защиты докторской диссертации на тему «Заболевания билиарной системы у детей» в 1986 г. Владимир Петрович был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой детских болезней, в 2017 г. переведен на должность профессора кафедры госпитальной педиатрии. Научные интересы В.П. Булатова, связанные как с детской гастроэнтерологией, так и с широким кругом других аспектов педиатрии, определили успешное развитие возглавляемой им кафедры как одного из ведущих научно-методических коллективов педиатрического профиля страны.

В.П. Булатов проводил большую консультативно-методическую работу на различных клинических базах города и Республики. До последних дней жизни еженедельно врачи диагностического, пульмонологического, кардиологического, реанимационных и других отделений Детской республиканской клинической больницы Республики Татарстан приглашали профессора для участия в консилиумах. Наиболее сложные и интересные случаи регулярно выносились на клинические разборы под председательством Владимира Петровича.

Под руководством профессора В.П. Булатова выполнено более 25 кандидатских и 3 докторских диссертации, имеется более 350 научных публикаций, в которых получил отражение его большой клинический опыт. В соавторстве с ведущими учеными Российской Федерации опубликованы 2 справочника для врачей, зарегистрированы 3 патента.



В.П. Булатов являлся членом ученых советов, федеральной комиссии и проблемной комиссии Республики Татарстан. Профессор выступал в качестве главного исследователя в более 10 международных многоцентровых клинических исследованиях.

За многолетнюю плодотворную работу В.П. Булатов удостоен звания «Заслуженный врач РФ» (1995 г.), награжден Почетной грамотой КГМУ, медалью «В память 1000-летия Казани», медалью «За доблестный труд».

Владимир Петрович являлся профессионалом высочайшего уровня. В дополнение к исчерпывающим теоретическим знаниям в области педиатрии профессор обладал уникальной способностью найти общий язык с маленькими пациентами и расположить к себе их родителей. Авторитет В.П. Булатова в преподавательской и научной деятельности также был бесспорным. У большинства академических групп профессор лично принимал зачеты, которые студенты всегда ожидали с трепетом.

Профессора отличали отзывчивость, открытость, человечность, мудрость, доброжелательность, умение сплотить коллектив и найти выход из самых сложных рабочих и жизненных ситуаций, готовность помочь словом и делом в любое время дня и ночи. Уход Владимира Петровича — невосполнимая утрата для коллег и близких. Память о Владимире Петровиче Булатове навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив кафедры госпитальной педиатрии.
Казанский государственный медицинский университет
Детская республиканская клиническая больница
Министерство здравоохранения РТ*

*Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»
выражает глубокие соболезнования в связи со смертью профессора В.П. Булатова*



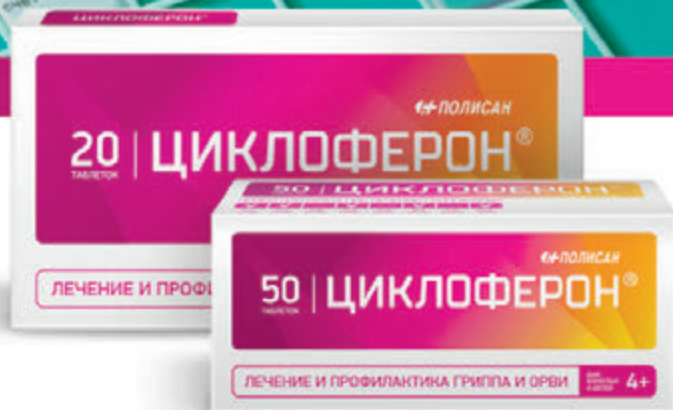
УМНОЕ ЛЕКАРСТВО
для лечения и профилактики
ГРИППА и ОРВИ

ЦИКЛОФЕРОН®

- ✓ обладает прямым противовирусным действием
- ✓ снижает заболеваемость гриппом и ОРВИ в 2,9 раза*
- ✓ сохраняет лечебный эффект даже при частом применении**
- ✓ снижает риск развития осложнений при гриппе и ОРВИ в 9 раз***

4+

разрешен взрослым
и детям с 4 лет



ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ./ФАКС: +7 (812) 710-82-25

Интеллект на защите
здоровья
polysan

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, N 10, 20, 50. P N001049/02 от 12.12.2007.

* Романцов М.Г., Сельнова Е.П., Гаращенко М.В., Семененко Т.А., Шульдяков А.А., Кондратьева Е.И., Тютеева Е.Ю., Коваленко А.Л. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // Антибиотики и химиотерапия, 2009, 54; 9 – 10.

** Л.А. Харитонов, О.Е. Есрафилова, М.Г. Романцов "Коррекция иммунного дисбаланса часто болеющих детей повторными респираторными инфекциями" - Антибиотики и Химиотерапия, 2013, 58; 11-12

*** Доказано клинически (Исаков В.А., Романцов М.Г. и соавт. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. РМЖ 11, 2011).



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
22-24 октября 2019 года состоится

XVIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболкинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

Прием тезисов до 10 июля 2019 года.

2019

Москва, 22-24 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVIII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2019.pedklin.ru



MPT24
СЕТЬ ЦЕНТРОВ МРТ
ДИАГНОСТИКА 24 ЧАСА



СЕСИЛЬ
КЛИНИКА

V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

10 октября 2019 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д.8.



+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86



doc@mrt24.ru
www.neurology-msk.ru