

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 64

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2019

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.И. 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
Малявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
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
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия
Вялькова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Пусаев 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 № 335
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57

18+

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 64

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

3.2019

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

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

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № 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 № 335

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.I., MD, Cand. Med. Sei, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kuchеров 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. Sei, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Chepur'naya 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

Бокерия Е.Л.
Перинатальная кардиология: настоящее и будущее.
Часть I: врожденные пороки сердца

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Сальков В.Н., Худоерков Р.М.
Детский церебральный паралич как следствие пренатального дизонтогенеза головного мозга

Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Суровцева А.В.
Анти-NMDAR аутоиммунный энцефалит у детей и вирус простого герпеса 1-го типа

Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р.
Остеосаркома – на пути к персонализированной терапии. Часть II: персонализированная терапия будущего

Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Бельмер С.В.
Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Масленникова И.Н., Бокерия Е.Л., Казанцева И.А., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н.
Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей

Агарков Н.М., Кича Д.И., Блинков Ю.Ю., Анципов В.Н., Проценко Р.В., Луценко И.В., Пошибайлова А.В.
Информативность анте- и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных

Доброванов А.Е., Кралинский К., Молчан Я., Ковальчук В.П.
Актуальность ультразвукового неонатального скрининга органов мочевыделительной системы

Застрожина А.К., Захарова И.Н., Сычев Д.А., Гришина Е.А., Рыжикова К.А.
Ассоциация полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 с эффективностью противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Захарова Н.И., Янин В.А., Крикунова В.Л., Хлебущкина В.М., Гаврилова О.С.
Аутосомно-доминантный буллезный эпидермолиз дистрофического типа у новорожденного

Подсви́рова Е.В., Балакирева Е.А., Романова Т.А., Чурносов М.И., Рудых Н.А., О.В. Головченко, Юдина Н.Б.
Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней

ОБМЕН ОПЫТОМ

Кириченко И.М.
Применение топической ингаляционной антибиотикотерапии у детей с затянувшимся аденоидитом

Хавкин А.И., Вольнец Г.В.
Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель) в комплексном лечении детей первого года жизни с заболеваниями органов пищеварения

EDITORIAL

5 *Bokerija E.L.*
Perinatal cardiology: the present and the future.
Part I: congenital heart disease

LITERATURE REVIEW

11 *Salkov V.N., Khudoerkov R.M.*
Infantile cerebral palsy as a result of prenatal brain dysontogenesis

17 *Skripchenko E.Yu., Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Surovtseva A.V.*
Anti-NMDAR autoimmune encephalitis in children and herpes simplex virus-1

28 *Rykov M.Yu., Sengapova E.R.*
Osteosarcoma – on the way to personalized therapy.
Part II: personalized therapy of the future

37 *Skidan I.N., Gulyaev A.E., Belmer S.V.*
Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas

ORIGINAL ARTICLES

51 *Maslennikova I.N., Bokerija E.L., Kazantseva I.A., Ivanets T.Yu., Degtyarev D.N.*
Value of the natriuretic peptide level in diagnostics of newborns with heart failure

60 *Agarkov N.M., Kicha D.I., Blinkov Yu.Yu., Antsupov V.N., Protsenko R.V., Lutsenko I.V., Poshivailova A.V.*
Information value of ante- and intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns

68 *Dobrovanov O., Kralinsky K., Molcan J., Kovalchuk V.P.*
Relevance of ultrasound neonatal screening of the urinary system

73 *Zastrozhina A.K., Zakharova I.N., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A.*
Association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of anti-inflammatory therapy in children with bronchial asthma

CLINICAL CASES

78 *Zakharova N.I., Yanin V.A., Krikunova V.L., Khlebushkina V.M., Gavrilova O.S.*
Dystrophic type of autosomal dominant bullous epidermolysis in a newborn

82 *Podsvirova E.V., Balakireva E.A., Romanova T.A., Churnosov M.I., Rudykh N.A., Golovchenko O.V., Yudina N.B.*
Case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16 days child

EXPERIENCE EXCHANGE

87 *Kirichenko I.M.*
Topic inhaled antibiotic therapy in children with prolonged adenoiditis

91 *Khavkin A.I., Volynets G.V.*
Polymethylsiloxane polyhydrate (Enterosgel) in the complex treatment of children of the first year of life with diseases of the digestive system

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Белюсова Е.Д.*
Причины гипердиагностики эпилепсии у детей
- Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф.*
Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей
- Камаев А.В., Трусова О.В., Бутырина У.А., Макарова И.В.*
Повышение эффективности лечения детей с атопическим дерматитом в результате использования комплекса эмолиентов
- Георгиева О.В., Конь И.Я., Пырьева Е.А., Макаркин Д.В., Нefeldов С.С.*
Новый вид консервированных продуктов на мясной основе для питания детей раннего возраста
- Комкова Г.Н., Басова А.В.*
Проблемы определения пола у новорожденных: социальный, медицинский и юридический аспекты

FOR THE PRACTITIONER

- 97 *Belousova E.D.*
Causes of overdiagnosis of epilepsy in children
- 103 *Vakhitov H.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F.*
Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children
- 109 *Kamaev A.V., Trusova O.V., Butyrina U.A., Makarova I.V.*
Improvement of therapy efficacy in children with atopic dermatitis due to emollient complex
- 118 *Georgieva O.V., Kon' I.Ya., Pyryeva E.A. Makarkin D.V., Nefedov S.S.*
A new type of canned meat-based food for infants
- 124 *Komkova G.N., Basova A.V.*
Gender problems in newborns: social, medical and legal aspects

Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца

Е.Л. Бокерия

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

Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease

E.L. Bokerija

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

В статье обсуждается современное состояние проблемы оказания помощи плодам, новорожденным и детям с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы. Рассмотрены особенности пренатальной диагностики пороков сердца и аспекты ведения беременности и родов женщин с указанной патологией у плода. Проведен анализ существующих проблем в диагностике и лечении врожденных пороков сердца и нарушений ритма сердца у детей. Обоснована необходимость введения понятия «перинатальная кардиология» и сформулированы основные вопросы, требующие решения на данном этапе ее развития.

Ключевые слова: плод, новорожденный, врожденный порок сердца, перинатальная кардиология, пульсоксиметрический скрининг.

Для цитирования: Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10

The article discusses the current state of the care level for fetuses, newborns and children with congenital abnormalities of the cardiovascular system. There are considered the features of prenatal diagnostics of heart defects and aspects of the management of pregnancy and childbirth of women with the specified pathology in the fetus. The authors made the analysis of the existing problems in the diagnosis and treatment of congenital heart defects and heart rhythm disorders in children. The article substantiates the introduction of the perinatal cardiology concept and formulates the main issues to be solved at this stage of development.

Key words: fetus, newborn, congenital heart disease, perinatal cardiology, pulse oximetric screening

For citation: Bokerija E.L. Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(3): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10

Структура сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте в последние десятилетия претерпела существенные изменения. Снижение удельного веса ревматических заболеваний и инфекционных поражений миокарда происходит на фоне увеличения числа случаев врожденных пороков сердца, нарушений ритма сердца и проводимости, кардиомиопатий.

Детская кардиология в нашей стране является совсем молодой специальностью с точки зрения ее официального утверждения (приказ МЗ РФ от 07-07-2009 415н) и одновременно имеющей значительный опыт в диагностике и лечении патологии сердечно-сосудистой системы у детей. Среди большого спектра заболеваний, требующих привлечения детского кардиолога, основное место занимает врожденная патология сердца. Распространенность врожденных

пороков сердца высока — 30% от числа всех врожденных пороков развития. Общепринятый минимальный расчетный показатель частоты врожденных пороков сердца — 8 случаев на 1 тыс. живорожденных. Колоссальные научные и технические достижения последних лет позволили детской кардиологии и хирургии стать кардиологией новорожденных и вплотную приблизиться к фетальной кардиохирургии.

Сердечно-сосудистая патология — одна из основных причин смертности независимо от возраста. В структуре младенческой смертности преобладает смертность в неонатальном периоде, составляя более 60% от всех случаев смерти на первом году жизни. Врожденные пороки развития занимают второе место среди причин младенческой смертности. Врожденные пороки сердца и сердечно-сосудистой системы составляют 47% (12,2 на 10 тыс. родившихся живыми) всех причин смерти от пороков развития. Суммарная летальность при врожденных пороках сердца чрезвычайно высока, к концу 1-й недели умирают 29% новорожденных, к 1-му месяцу — 42%, к 1-му году — 87% детей [1]. Очевидно, что возможность оказания помощи при этой патологии определяется ее выявляемостью в первые дни жизни.

© Бокерия Е.Л., 2019

Адрес для корреспонденции: Бокерия Екатерина Леонидовна — д.м.н., советник директора, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-8898-9612

e-mail: e_bokeriya@oparina4.ru

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Современный уровень диагностики и лечения в большинстве случаев позволяет сохранить жизнь детям с врожденными пороками сердца. В Российской Федерации ежегодно рождаются 1700000 – 2000000 детей, около 20 тыс. из которых имеют при рождении пороки сердца. Критические пороки составляют приблизительно 25% всех врожденных пороков сердца. Таким образом, ежегодно около 5 тыс. детей рождаются с пороками сердца, при которых оперативная коррекция показана в первые дни жизни. Однако согласно опубликованной информации кардиохирургическая помощь в неонатальном периоде оказывается 2–2,5 тыс. новорожденным [2]. Следовательно, дальнейшее совершенствование медицинской помощи пациентам с врожденными пороками сердца должно быть в значительной степени направлено на улучшение пре/постнатальной диагностики, оптимизацию сроков и способов оперативной коррекции, разработку вопросов выхаживания и реабилитации новорожденных после кардиохирургических операций.

Значительные успехи неонатологии, расширение диагностических возможностей в целом, развитие детской кардиологии и кардиохирургии привели к значительному увеличению числа детей со сложными врожденными пороками сердца, которые доживают до 18-летнего возраста. Одновременно с этим вектор дальнейшего развития кардиологии все больше смещается в сторону плода и новорожденного ребенка. Выделение понятия «перинатальная кардиология» представляется крайне актуальным, прежде всего вследствие указанной значимости врожденной патологии сердца. Понимание причин формирования врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, основ гемодинамики у плода и новорожденного ребенка позволяет не только своевременно диагностировать имеющуюся проблему, но и оказать терапевтическую и хирургическую помощь.

Пренатальная диагностика врожденных пороков сердца обеспечивает своевременный перевод ребенка в кардиохирургический стационар при критическом пороке или в специализированное кардиологическое отделение для динамического наблюдения и лечения. Широкое внедрение фетального эхокардиографического исследования в практику наблюдения беременности позволило значительно повысить выявляемость сложных и критических форм пороков сердца. Несмотря на интенсивное развитие этой службы, антенатально диагностируется в среднем 34–38% пороков сердца [3, 4]. Колоссальное значение в адекватной диагностике сложных пороков сердца имеют квалификация и опыт врача. Аномалия числа камер сердца выявляется значительно чаще и лучше, чем патология на уровне выводных отделов желудочков и магистральных сосудов.

Однако точность пренатальной диагностики определяется не только квалификацией специалиста и наличием оборудования экспертного класса,

но и тем, какие позиции используются для осмотра структур сердца при двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ). Так, в исследовании Н. Liu и соавт. [5] чувствительность метода пренатальной диагностики составила 68,1%, а специфичность 99,9%. Показано, что чувствительность метода при осмотре только четырехкамерной проекции сердца плода составляет 48,7%, при осмотре четырехкамерной проекции сердца плода и выводных отделов желудочков – 58%, а при осмотре четырехкамерной проекции сердца плода, выводных отделов желудочков и проекции 3 сосудов – 77,1%. В работе М.С. Rossier и соавт. [6] сложные врожденные пороки (варианты единственного желудочка сердца) были диагностированы внутриутробно в 81% случаев, транспозиция магистральных артерий – в 67%. В то же время пороки сердца, при которых требуются наблюдение и лечение после рождения (аортальный стеноз, коарктация аорты, атрезия легочной артерии и аномалия Эбштейна), были выявлены лишь в 26% случаев [6]. Указанная группа пороков сопровождается быстрым развитием гемодинамических нарушений, а отсутствие своевременной пре- и постнатальной диагностики определяет высокую вероятность летального исхода в раннем неонатальном периоде. В настоящее время в нашей стране действующий протокол ультразвукового осмотра плода на 18–21-й неделе беременности включает лишь верификацию четырехкамерного среза сердца. Изменение указанного протокола в сторону обязательного осмотра выводных отделов желудочков сердца и среза через 3 сосуда позволит значительно повысить выявляемость врожденных пороков сердца.

Существует значительное число классификаций врожденных пороков сердца, наиболее важная из которых – разделение пороков с точки зрения критичности ситуации в периоде новорожденности. Следует констатировать, что понятие критического порока сердца после рождения на практике часто подменяется термином «дуктус-зависимый порок». Однако критическим врожденным пороком сердца периода новорожденности считается порок, зависящий от функционирования любых фетальных коммуникаций (как открытого артериального протока, так и открытого овального окна). Пороки сердца, зависящие от функционирования открытого артериального протока, называют дуктус-зависимыми, от функционирования открытого овального окна – форамен-зависимыми.

Нормативным документом, определяющим в нашей стране маршрутизацию беременной женщины с пороком сердца у плода в зависимости от сроков оперативной коррекции порока, служит приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 17.01.2014). В приказе четко сформулированы сроки ультразвукового обследования женщины во время беременности. Ультразвуковой скрининг на 18–21-й неделе беременности призван выявить

«поздно манифестирующие врожденные аномалии плода». Целый ряд пороков сердца могут стать критическими в процессе внутриутробного развития, и в случае пренатального выявления врожденного порока сердца на сроке 20 нед требуется повторный осмотр плода как минимум на сроке 35–36 нед. Выявление форамен-зависимых пороков сердца определяет необходимость экспертного ЭхоКГ плода как минимум 2 раза во время беременности и обязательно на сроке 37–38 нед для прогнозирования необходимости экстренной операции атриосептостомии сразу после рождения ребенка.

В группу врожденных пороков сердца, при которых показан экстренный перевод в кардиохирургический стационар, входит большая часть таких пороков прежде всего дуктус-зависимых. Однако в приказе отсутствует понятие «форамен-зависимые пороки», при которых территориальная близость кардиохирургического стационара или возможность выполнения экстренной кардиохирургической операции в условиях перинатального центра жизненно необходима. Кроме того, один из самых фатальных врожденных пороков сердца — аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола — отнесен в группу врожденных пороков сердца, при которых требуется проведение планового оперативного вмешательства. К этой же группе относится гемодинамически значимый открытый артериальный проток у доношенных, который не является пороком сердца у данной категории пациентов. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток может представлять угрозу для жизни ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении и в части случаев обуславливает необходимость экстренной хирургической коррекции. В группу врожденных пороков сердца, требующих вмешательства в первые 3 мес жизни, отнесены пороки сердца, эволюция которых в процессе внутриутробного развития может привести к критическому состоянию ребенка сразу после рождения. Родоразрешение беременной в этом случае должно осуществляться в акушерском стационаре, территориально не связанном с кардиохирургическим центром. Накопление знаний и улучшение диагностических и лечебных возможностей требует в настоящее время пересмотра ряда положений указанного приказа.

Большинство новорожденных не нуждаются в специализированной кардиохирургической помощи в первые часы после рождения. Вероятность развития того или иного состояния основывается на постнатальных наблюдениях. Пренатальная диагностика порока сердца, при котором требуется экстренная специализированная помощь после рождения или на момент пережатия пуповины, определяет необходимость планирования рождения такого пациента. Согласно рекомендациям Американской ассоциацией

кардиологов (АНА) по диагностике и лечению заболеваний сердца у плода вид порока сердца, его критичность, наличие внутриутробной декомпенсации кровообращения и аритмии, а также сопутствующих аномалий развития определяет тактику ведения беременной женщины [7]. Кроме того, в указанных рекомендациях учитываются форамен-зависимые пороки сердца, определяется перечень лечебно-диагностических процедур, которые могут потребоваться ребенку сразу после рождения, перечень специалистов для их выполнения и способ/срок родоразрешения женщины в интересах плода.

Залог успешного постнатального лечения ребенка с врожденным пороком сердца состоит не только в своевременной внутриутробной диагностике порока, но и в правильном ведении родов и раннего неонатального периода. Только координация работы гинекологов, неонатологов, кардиологов с обеспечением при необходимости интенсивной терапии, экстренного интервенционного или хирургического вмешательства позволяют в полной мере рассчитывать на хороший прогноз. Имеющиеся данные свидетельствуют, что родоразрешение в непосредственной близости от кардиохирургического стационара значительно улучшает состояние ребенка в периоде новорожденности и результаты хирургического вмешательства в случаях критических врожденных пороков сердца. Вероятность катастрофического нарушения кровообращения после рождения при выявленном пороке сердца обуславливает необходимость планирования дальнейшего ведения беременности и четкой схемы действий медицинского персонала в момент родов.

Практика показала, что пролонгирование беременности до 39 нед улучшает выживаемость новорожденных детей с врожденным пороком сердца. Не рекомендуется принимать решение о преждевременном стимулировании родовой деятельности, если речь не идет о жизненных показаниях по состоянию матери или плода. К настоящему времени необходимость или потенциальные преимущества операции кесарева сечения у женщин при выявлении порока сердца у плода убедительно не доказаны (за исключением врожденных пороков сердца с внутриутробной декомпенсацией кровообращения для повышения шанса на выживание) [8]. Тем не менее данные опубликованных исследований позволяют утверждать, что решение о родоразрешении через естественные родовые пути в большинстве случаев принимается в отсутствие информации о наличии врожденного порока сердца у плода. Рекомендации по способу родоразрешения женщины с пороком сердца плода должны найти свое место в следующих редакциях директивных документов по оказанию медицинской помощи пациентам этой категории.

Своевременная пренатальная диагностика врожденной патологии сердца позволяет не только оказать адекватную терапевтическую и хирургическую помощь, но и минимизировать осложнения, возникающие на любом этапе лечения ребенка после рождения. Постнатальная диагностика пороков сердца крайне важна с точки зрения большого вклада этой проблемы в структуру ранней неонатальной и младенческой смертности. В этом аспекте крайне важным представляется выделение критических форм пороков сердца периода новорожденности, определяющих летальность в первые сутки и недели после рождения.

Ретроспективное исследование всех грудных детей с врожденным пороком сердца в Великобритании показало, что стандартное клиническое обследование новорожденного не позволяет выявить половину всех случаев пороков сердца, а в возрасте 6 нед жизни пропускается $\frac{1}{3}$ всех пороков [9]. Трудности в диагностике врожденных пороков сердца обусловлены минимальной клинической картиной на начальном этапе заболевания. Умеренный цианоз у новорожденного может не насторожить даже опытного врача. У детей с умеренной гипоксемией и насыщением кислородом артериальной крови от 80 до 95% отсутствует видимый цианоз кожных покровов и слизистых оболочек [10]. Частота выслушивания шума в сердце во время обследования новорожденного колеблется от 0,6 до 4,2% [11]. Наличие шума в сердце ассоциируется с врожденным пороком сердца в 54% случаев [12]. Однако при сложных пороках шум выслушивается достаточно редко, что особенно характерно для атрезии клапанов, транспозиции магистральных артерий без септального дефекта. Кроме того, шум начинает выслушиваться после падения легочного сопротивления, которое возникает со 2-й недели жизни и происходит вне стационара. Важнейшими факторами, определяющими несвоевременную диагностику врожденных пороков сердца, служат вид порока сердца, компетентность персонала и ранняя выписка из родильного дома [13].

С учетом высокой частоты летальных исходов, обусловленной поздней диагностикой критических форм врожденных пороков сердца, в настоящее время все большее внимание уделяется внедрению неонатального скрининга на выявление указанных видов пороков. В 2009 г. консенсусом Американской ассоциации кардиологов была продемонстрирована высокая эффективность двухзонного пульсоксиметрического скрининга для выявления критических бессимптомных врожденных пороков сердца у новорожденных и опубликован протокол проведения скрининга [14]. Выполненный в 2018 г. систематический обзор специалистами Кохрейновского общества подтвердил необходимость введения двухзонного пульсоксиметрического скрининга у новорожденных [15]. В большинстве североамерикан-

ских штатов, а также в Дании, Финляндии, Швеции и Норвегии пульсоксиметрический скрининг на критические пороки сердца периода новорожденности введен на национальном уровне.

В Москве по инициативе перинатального центра при ГКБ №67 информационное письмо о необходимости скрининга на критические врожденные пороки сердца впервые было опубликовано в 2009 г., а расширенные методические рекомендации — в 2012 г. [16]. Скрининг включал не только проведение двухзонной пульсоксиметрии, но и оценку периферической пульсации и артериального давления. В настоящее время скрининг проводится в акушерских стационарах Москвы, Московской области, Калуги, Уфы, Воронежа, Казани, Екатеринбурга и других городов. Однако следует признать отсутствие унифицированного протокола, единых сроков и объема скрининга. Неонатальный скрининг на критические врожденные пороки сердца не закреплен законодательно приказом Минздрава РФ.

Проведенное в 2016 г. исследование M.S. Engel и соавт. [17] продемонстрировало ограниченность изолированного пульсоксиметрического скрининга в выявлении целого ряда критических врожденных пороков сердца. Так, к врожденным порокам сердца с низкой вероятностью выявления этим методом относятся аортальный стеноз с открытым артериальным протоком, стеноз легочной артерии и полная форма атриовентрикулярной коммуникации. Существует целый ряд пороков сердца, которые НЕВОЗМОЖНО выявить путем пульсоксиметрического скрининга. К ним относятся коарктация аорты без открытого артериального протока, аномалия Эбштейна без право-левого сброса, аортальный стеноз без открытого артериального протока и другие врожденные пороки сердца с лево-правым сбросом крови [17]. Чаще других пропускается коарктация аорты: по данным С. Peterson и соавт. [13], 62% случаев остаются нераспознанными на этапе акушерского стационара. Ложноотрицательный результат скрининга при указанных видах пороков сердца обусловлен особенностями гемодинамики порока, не зависящей от сброса венозной крови в артериальную на постдуктальном уровне, на выявление которой и направлен пульсоксиметрический скрининг. Учитывая изложенное, при введении скрининга в Российской Федерации следует опираться не только на данные двухзонной пульсоксиметрии, но и на оценку системной гемодинамики путем определения периферической пульсации и уровня систолического артериального давления [18].

Опубликованные в настоящее время клинические рекомендации по ведению детей с врожденным пороком сердца рассматривают лишь лечебно-диагностические мероприятия в предоперационном периоде, показания и виды хирургической коррекции. Информация относительно дальнейшего ведения

и наблюдения больных данной категории отсутствует, а преемственность оказания помощи не определена [19, 20]. Относительно невысокий уровень внутриутробной диагностики врожденных пороков сердца и большой вклад патологии в структуру младенческой смертности требует введение тотального неонатального скрининга на критические врожденные пороки сердца. Выявление порока сердца путем пренатальной диагностики и постнатальное оказание высокотехнологичной помощи недостаточны для полноценного выздоровления пациента. Указанным больным требуются длительное диспансерное наблюдение и реабилитация, особенно детям с гемодинамической коррекцией порока. Не разработаны вопросы вскармливания пациентов 1-го года жизни с врожденным пороком сердца, вплоть до настоящего времени не сформулированы единые подходы к физическим нагрузкам в пред- и послеоперационном периоде, отсутствуют унифицированные подходы к амбулаторному наблюдению больных (включая частоту осмотров, регламентацию диагностических процедур).

Еще одна немаловажная проблема — отсутствие регистра больных с сердечно-сосудистой патологией, что не позволяет четко определить необходимый объем кардиологической и кардиохирургической помощи, а также оценить экономические затраты на ее оказание.

В настоящее время в России накоплен значительный опыт диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте, построены перинатальные и кардиохирургические центры, закуплено дорогостоящее высокотехнологичное оборудование. В настоящей статье затронута лишь часть имеющихся проблем. Отдельную тему представляют диагностика

и лечение нарушений ритма сердца и проводимости у детей. Детская аритмология имеет свои достижения и ограничения, сложности и перспективы развития, которые будут рассмотрены в следующей статье.

Для оказания своевременной пре- и постнатальной адекватной медицинской помощи требуются дополнительное образование медицинских работников в вопросах детской кардиологии, принятие целого ряда клинических рекомендаций и протоколов ведения пациентов, адаптация приказов под новые условия работы. Введение понятия «перинатальная кардиология» позволит проводить соответствующее обучение детских кардиологов в рамках последипломного образования, повысив, таким образом, уровень оказания помощи на антенатальном этапе, что в конечном счете позволит добиться снижения перинатальных потерь. В курс обучения детского кардиолога в обязательном порядке должно входить изучение основ гемодинамики плода, особенностей фетального и неонатального кровообращения при различных видах врожденных пороков сердца и их возможной эволюции в процессе внутриутробного развития.

Необходимо подчеркнуть, что проблема требует комплексного решения и взаимодействия большого числа специалистов, включая в первую очередь акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров, а также детских кардиологов. Фетальная и неонатальная кардиология развиваются семимильными шагами, закладывая основы для оказания высококвалифицированной помощи пациентам так же как нормальное развитие плода и новорожденного ребенка определяет будущее полноценное существование человека и здоровое общество.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. Под ред. Л.А. Бокерия, К.В. Шаталова. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016; 24–40. [Pediatric heart surgery: a guide for doctors. L.A. Bokerija, K.V. Shatalov (eds). Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2016; 24–40. (in Russ)]
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016; 228 [Bokerija L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2016; 228. (in Russ)]
3. Frommelt M.A. Challenges and controversies in fetal diagnosis and treatment: hypoplastic left heart syndrome. Clin Perinatol 2014; 41(4): 787–798. DOI: 10.1016/j.clp.2014.08.004
4. Quartermain M.D., Pasquali S.K., Hill K.D., Goldberg D.J., Huhta J.C., Jacobs J.P. et al. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants. Pediatrics 2015; 136(2): e378–e385. DOI: 10.1542/peds.2014–3783
5. Liu H., Zhou J., Feng Q.-L., Gu H.-T., Wan G., Zhang H.M. et al. Fetal echocardiography for congenital heart disease diagnosis: a meta-analysis, power analysis and missing data analysis. Eur J Prev Cardiol 2015; 22(12): 1531–1547. DOI: 10.1177/2047487314551547
6. Rossier M.C., Mivelaz Y., Addor M.C., Sekarski N., Meijboom E.J., Vial Y. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease in regional controlled case study. Swiss Med Wkly 2014; 144: w14068. DOI: 10.4414/sm.w.2014.14068
7. Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Hornberger L.K., Copel J.A., Sklansky M.S., Abuhamad A. et al. Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2014; 129(21): 2183–2242. DOI: 10.1161/01
8. Parikh L.I., Grantz K.L., Iqbal S.N., Huang C.C., Landy H.J., Fries M.H. et al. Neonatal outcomes in fetuses with cardiac anomalies and the impact of delivery route. Am J Obstet Gynecol 2017; 217: e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.049
9. Wu M.H., Chen H.C., Lu C.W., Wang J.K., Huang S.C., Huang S.K. Prevalence of congenital heart disease at live birth in Taiwan. J Pediatr 2010; 156(5): 782–785. DOI: org/10.1016/j.jpeds.2009.11.062
10. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Карпов Н.Ю., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: современные подходы, проблемы, мнения. Детские болезни сердца и сосудов 2015; 4: 29–37. [Karpova A.L., Bokerija E.L.,

Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Karpov N.Yu., Mostovoj A.V., Marasina A.V. Screening blood oxygen saturation as a method for detecting congenital heart defects in newborns: current approaches, problems, opinions. *Detskije bolezni serdca i sosudov* 2015; 4: 29–37. (in Russ)]

11. Mahle W.T., Newburger J.W., Matherne G.P., Smith F.C., Hoke T.R., Koppel R. et al. Role of Pulse Oximetry in Examining Newborns for Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 120: 447–458. DOI: 10.1542/peds.2009-1397
12. Teitel D. Recognition of Undiagnosed Neonatal Heart Disease. *Clin Perinatol* 2016; 43(1): 81–98. DOI: 10.1016/j.clp.2015.11.006
13. Peterson C., Ailes E., Riehle-Colarusso T., Oster M.E., Olney R.S., Cassell C.H. et al. Late Detection of Critical Congenital Heart Disease Among US Infants: Estimation of the Potential Impact of Proposed Universal Screening Using Pulse Oximetry. *JAMA Pediatr* 2014; 168(4): 361–370. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4779
14. Dawson A.L., Cassell C.H., Riehle-Colarusso T., Grosse S.D., Tanner J.P., Kirby R.S. et al. Factors Associated With Late Detection of Critical Congenital Heart Disease in Newborns. *Pediatrics* 2013; 132(3): e 604–611. DOI: 10.1542/peds.2013-1002
15. Plana M.N., Zamora J., Suresh G., Fernandez-Pineda L., Thangaratinam S., Ewer A.K. Diagnostic accuracy of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD011912. DOI: 10.1002/14651858
16. Школьников М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ильин В.Н., Шарыкин А.С. Неонатальный скрининг с целью выявления критических врожденных пороков сердца. Методические рекомендации. М.: М-Арт, 2012; 36. [Shkol'nikova M.A., Bokerija E.L., Degtjareva E.A., Il'in V.N., Sharykin A.S. Neonatal screening to identify critical congenital heart defects. Guidelines. Moscow: M-Art, 2012; 36. (in Russ)]
17. Engel M.S., Kochilas L. Pulse oximetry screening: a review of diagnosing critical congenital heart disease in newborns. *Medical Devices* 2016; 9: 199–203. DOI: 10.2147/med.s102146
18. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скрининговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 2: 40–49. [Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Mostovoj A.V., Marasina A.V. Screening technologies for the detection of congenital heart defects in newborns. *Neonatologija: novosti, mneniya, obuchenie* 2016; 2: 40–49. (in Russ)]
19. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. 2015. <http://www.pediatr-russia.ru> [Federal clinical guidelines for medical care for children with congenital heart disease. Union of pediatricians of Russia, Association of pediatric cardiologists of Russia. 2015. <http://www.pediatr-russia.ru> (in Russ)]
20. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Под ред. Л.А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014; 342. [Clinical guidelines for the management of children with congenital heart disease. L.A. Bokerija (ed.). Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2014; 342. (in Russ)]

Поступила: 20.03.19

Received on: 2019.03.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Детский церебральный паралич как следствие пренатального дизонтогенеза головного мозга

В.Н. Сальков, Р.М. Худоерков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Infantile cerebral palsy as a result of prenatal brain dysontogenesis

V.N. Salkov, R.M. Khudoerkov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Детский церебральный паралич – одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы у детей. Этиология детского церебрального паралича может быть различной, но структурные изменения в головном мозге у детей с этим заболеванием сходны, независимо от его клинической формы. В представленной работе обобщены результаты последних исследований по вопросу структурных изменений, развивающихся в головном мозге при детском церебральном параличе. Анализ источников литературы позволил установить, что сроки воздействия этиологических факторов на развивающийся мозг плода определяют особенности поражения головного мозга и локализацию повреждения, а также характер ответа нервной системы.

Ключевые слова: дети, головной мозг человека, детский церебральный паралич, пороки развития головного мозга, поражение белого вещества головного мозга.

Для цитирования: Сальков В.Н., Худоерков Р.М. Детский церебральный паралич как следствие пренатального дизонтогенеза головного мозга. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 11–16. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-11-16

Infantile cerebral palsy (cerebral palsy) is one of the most common diseases of the nervous system in children. The etiology of cerebral palsy may differ, but structural changes in the brain in children are similar, regardless of clinical form. The paper summarizes the results of the recent studies on structural changes in the brain due to cerebral palsy. The literature sources demonstrate that the term of etiological factors impact on the developing brain of the fetus determines the characteristics of brain damage and localization of the damage, as well as the nature of the response from the nervous system.

Key words: children, human brain, infantile cerebral palsy, brain malformations, damage of the brain white matter.

For citation: Salkov V.N., Khudoerkov R.M. Infantile cerebral palsy as a result of prenatal brain dysontogenesis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(3): 11–16 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-11-16

Среди заболеваний нервной системы, выявляемых у детей, наиболее распространенное – детский церебральный паралич, который характеризуется клинически неблагоприятным течением и ранней инвалидизацией пациентов. Частота этого заболевания составляет 2–2,5 случая на 1000 новорожденных [1, 2]. В настоящее время общая численность больных детским церебральным параличом в мире, по данным литературы, составляет 17 млн [3]. Согласно современным представлениям детский церебральный паралич – это группа перманентных нарушений, ограничивающих развитие двигательных навыков и рефлексов, формирующих позу ребенка, которые связаны с непрогрессирующим повреждением развивающегося головного мозга плода или новорожденного, часто сопровождаются расстройствами чувствительности и восприятия, а также наруше-

ниями познавательной деятельности и поведенческих реакций [4]. Повреждение головного мозга при детском церебральном параличе происходит задолго до рождения ребенка, а регресса симптоматики заболевания не наблюдается на протяжении всей жизни больного, т.е. по-существу, практикующие врачи (педиатры, неврологи, ортопеды и др.) сталкиваются в большинстве случаев с его остаточными проявлениями [5].

В этиологии заболевания ведущую роль отводят гипоксии, пери- и интравентрикулярным кровоизлияниям, перивентрикулярной лейкомаляции, внутриутробной инфекции и родовой травме [6]. Наряду с этим выделяют значительное число факторов риска, способствующих повреждению незрелого мозга плода: во внутриутробном периоде (неинфекционные заболевания у беременной женщины, прием антибиотиков, патология плаценты), при родах (акушерские пособия и кесарево сечение) и в раннем неонатальном периоде жизни ребенка (низкая оценка по шкале Апгар, свидетельствующая об асфиксии у новорожденного, и др.) [7]. Полиэтиологичность заболевания предполагает отсутствие единого подхода к объяснению механизмов его формирования или разнообразие самих механизмов, что косвенно подтверждается полиморфизмом кли-

© Сальков В.Н., Худоерков Р.М., 2019

Адрес для корреспонденции: Сальков Владимир Николаевич – д.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории функциональной морфохимии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-1580-0380, vla-salkov@yandex.ru

Худоерков Рудольф Михайлович – д.м.н., зав. лабораторией функциональной морфохимии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-6951-3918
125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80

нических проявлений детского церебрального паралича: различают спастические, атактическую, дискинетическую и смешанную формы заболевания. Вместе с тем универсальность неспецифических механизмов, лежащих в основе патогенеза заболеваний нервной системы, обусловленная стандартным ответом нервной ткани при ее повреждении, позволяет обнаружить сходные структурные изменения в головном мозге детей с разными клиническими формами церебральных параличей.

Ультразвуковым методом у больных детским церебральным параличом в раннем возрасте в головном мозге выявляют порэнцефалические кисты и увеличенные размеры желудочков. Показано, что эти изменения связаны с кровоизлиянием в полость желудочков мозга [8]. Наряду с этим ультразвуковое исследование головного мозга при детском церебральном параличе позволяет выявить снижение плотности перивентрикулярного белого вещества, что может быть обусловлено не только воздействием гипоксии, но и кровоизлиянием в эту область [9].

По данным литературы, поражение белого вещества в перивентрикулярной области может проявляться в виде фокального кистозного некроза, фокального микрокистозного некроза и диффузных изменений, не имеющих некротического характера [10]. В первом и во втором случаях формируются очаги коагуляционного некроза диаметром от 1 до 6 мм. Микрокистозная форма среди некротических форм составляет 30% и диагностируется при аутопсийном исследовании мозга [11]. Это связано с тем, что кисты диаметром менее 1 мм не обнаруживаются методами магнитно-резонансной томографии (МРТ). В отличие от некротических форм диффузные изменения белого вещества перивентрикулярной области характеризуются селективной дегенерацией клеток — предшественников олигодендроцитов, возникающей в результате оксидативного стресса. Это объясняется тем, что предшественники других типов глиальных элементов и нейробласты более устойчивы к оксидативному стрессу, чем предшественники олигодендроцитов [12]. Вместе с тем на ранних стадиях внутриутробного развития в этой области также выявляют поврежденные нейробласты. Так, антенатальное повреждение нейронов, входящих в состав зоны герминального матрикса (участок перивентрикулярной области, расположенный между эпендимой бокового желудочка и хвостатым ядром), из которой в начале 3-го месяца внутриутробного развития нейробласты мигрируют в корковую пластинку, нарушает их трофические функции и процесс миграции нейробластов [13]. Кроме того, показано, что антенатальное поражение нейробластов, локализованных в перивентрикулярной области, препятствует формированию таламокортикальных синапсов [14].

Методами МРТ установлено, что повреждение перивентрикулярной области возможно как на

ранних этапах внутриутробного развития плода, так и в более поздние сроки [15]. В этом случае так называемое окно уязвимости формируется в III триместре беременности, между 24-й и 34-й неделями внутриутробного развития. Предполагают, что в этом периоде вследствие повреждения свободными радикалами олигодендроцитов, которые локализируются в перивентрикулярной области, нарушается формирование их миелиновых мембран [9].

На основе МРТ было также установлено, что у больных детским церебральным параличом повреждается не только перивентрикулярная область, но и нейронные структуры головного мозга. В зависимости от сроков повреждения при поражении серого вещества головного мозга у больных детей выявляют грубые пороки развития или умеренные дефекты [15].

Пороки развития головного мозга связывают с задержкой пролиферации нейронов, нарушением их миграции, нарушением образования архитектуры клеточных колонок и организации неокортекса. Миграция нейробластов в корковую пластинку (кору больших полушарий) начинается с ранних стадий ее развития. Кора больших полушарий головного мозга человека формируется по типу вертикальных, или радиальных колонок. Длинноаксонные нейроны — клетки пирамидного и веретеновидного типа, составляющие основу этих колонок (на ранних стадиях это нейробласты, мигрировавшие в корковую пластинку), начинают быстро развиваться задолго до дифференцировки коры на слои и миграции в нее короткоаксонных нейронов. Подобный тип развития корковой пластинки позволяет предположить, что вертикальные структуры коры больших полушарий мозга человека формируются раньше горизонтальных — слоев коры [16]. Опережающая дифференцировка вертикальных структур коры может быть обоснована концепцией, согласно которой вертикальная организация коры отличается простотой строения — работает по типу классифицирующей машины и неспособна обучаться [17], что можно сопоставить с такими данными: к рождению ребенка вертикальные структуры коры (совокупность длинноаксонных нейронов) поля 4 характеризуются высокой степенью морфохимической дифференцировки [18], но двигательные условные рефлексы у ребенка еще не вырабатываются. Эти рефлексы начинают формироваться на основе ориентировочных реакций не раньше чем через 1,5 мес после рождения, а произвольные движения — с 3–4-го месяцев жизни. Следовательно, вертикальная колоночная организация сама не способна обеспечить работу коры на должном аналитико-синтетическом уровне. Для этого требуется созревание другой части единой системы — горизонтальной, т.е. слоев коры [16].

У больных детским церебральным параличом чаще выявляют такие пороки развития головного мозга, как голопроэнцефалия, лиссэнцефалия,

шизэнцефалия, пахигирия и полимикрогирия [19, 20]. При голопрозэнцефалии конечный мозг не разделен на полушария и имеет вид полусферы в результате нарушения смыкания медуллярной трубки. Его единственная вентрикулярная полость открыта и свободно сообщается с субарахноидальным пространством [21]. При лиссэнцефалии в полушариях большого мозга отсутствуют борозды и извилины, а корковая пластинка не дифференцирована на отдельные слои. Шизэнцефалия — порок развития центральной нервной системы, характеризующийся расщеплением коры головного мозга, при котором расщелины имеют линейную форму. Эта патология может быть одно- или двусторонней и ее разделяют на два морфологических типа. При первом типе расщелины коры не сообщаются с желудочковой системой, а при втором разделены и заполнены цереброспинальной жидкостью, соединяющей боковые желудочки с подпаутинным пространством. При втором типе шизэнцефалии дефекты имеют двустороннюю локализацию и расположены симметрично [20]. Пахигирия — основные извилины коры головного мозга утолщены, а вторичные и третичные извилины полностью отсутствуют, при этом борозды короткие, мелкие и в основном прямые [21]. Полимикрогирия — это уменьшение объема извилин в коре больших полушарий и увеличение их числа. Подобного рода изменения чаще имеют двустороннюю и симметричную локализацию в правом и левом полушариях головного мозга и сопровождаются нарушением дифференцировки корковой пластинки на отдельные слои (при типичной микрогирии в поперечнике коры различают 4 слоя). Аналогичные пороки развития головного мозга регистрируют у больных, которые перенесли врожденную цитомегаловирусную инфекцию и впоследствии имели клинические проявления детского церебрального паралича [22].

Умеренные дефекты в структурах головного мозга чаще описывают как атрофические изменения различных отделов корковой пластинки и очаги глиоза, которые формируются в III триместре внутриутробного развития. К этому же периоду относят поражения подкорковых ядер [23]. Поражение подкорковых ядер, в частности чечевицеобразного ядра, и минимальные изменения в корковой пластинке обнаруживают при неспастических формах детского церебрального паралича, тогда как генерализованные корково-подкорковые поражения, сопровождающиеся морфологическими изменениями в височной области коры, гиппокампе, подлежащем белом веществе и других образованиях головного мозга, наблюдается при спастических формах этого заболевания, осложненных эпилепсией [24]. Поражения мозжечка у больных детским церебральным параличом регистрируют в виде инфарктов, симметричных и асимметричных атрофических изменений, нередко сочетающихся с увеличением IV желудочка [25, 26].

Кроме того, показано, что в неонатальном периоде наиболее часто структурные изменения в головном мозге определяют в связи с развитием перинатальных артериальных ишемических инсультов, которые в 39% случаев приводят к формированию детского церебрального паралича [27]. Методами МРТ регистрируют инфаркты в области внутренней сонной артерии, передней и средней мозговых артерий [28, 29]. Наряду с этим у больных выявляют глубокие инфаркты серого вещества головного мозга.

Другим типом инфаркта головного мозга, который наблюдается при детском церебральном параличе, является неонатальный венозный перивентрикулярный инфаркт [30]. По распространенности он не только не уступает артериальным ишемическим инсультам, но и превышает их (в соотношении 62 : 44). С этим типом инфаркта связывают формирование гемиплегической формы заболевания.

С помощью МРТ можно получить представление о локализации очага повреждения и наличии атрофии нейронных структур в образованиях головного мозга, но этот метод не позволяет определить объем той или иной структуры у каждого пациента и сопоставить его с аналогичными показателями в контрольной группе [31]. Подобную возможность предоставляет воксел-ориентированная морфометрия — метод компьютерного моделирования, основанный на трехступенчатой процедуре выравнивания, т.е. наложения каждого МРТ-среза на соответствующее сканированное изображение [32]. При помощи этого метода у пациентов с детским церебральным параличом по сравнению с контрольной группой выявили уменьшение объема серого вещества в передней и задней центральных извилинах, парацентральной дольке и зрительной области коры головного мозга [33]. Этим же методом у детей с церебральными параличами регистрировали уменьшение объема серого вещества в островке мозга, таламусе, подкорковых ядрах (чечевицеобразном ядре и оградке) и левой ножке мозга [34].

Вместе с тем для прогнозирования возможных последствий повреждения головного мозга в перинатальном периоде данных, полученных методами функциональной диагностики и МРТ, явно недостаточно, так как они не дают полной картины повреждений. Наиболее объективно процесс повреждения головного мозга отражают патологоанатомическое и патогистологическое исследование аутопсийного материала. На аутопсийном материале у детей с детским церебральным параличом было выявлено поражение большинства образований головного мозга [35]. На макроскопическом уровне это проявлялось уменьшением размеров полушарий большого мозга и полушарий мозжечка, атрофией лобных и затылочных долей, полимикрогирией, истончением мозолистого тела, уменьшением размеров базальных ядер и таламуса, размягчением белого вещества. Морфологические

изменения, определяемые при патологоанатомическом исследовании у больных детским церебральным параличом, существенно отличались от изменений, выявляемых у детей, перенесших черепно-мозговую травму в возрасте 2–3 мес и умерших впоследствии в промежутке от 2,5 года до 17 лет [36]. У последних находили изменения, характерные для вторичной хронической гипоксическо-ишемической энцефалопатии, такие как инфаркты пограничной области, кистозную энцефаломалацию, артериальные инфаркты. У этих детей во всех случаях определяли субдуральные кровоизлияния.

Гистологическое исследование, проведенное у больных детским церебральным параличом, позволило обнаружить в белом веществе перивентрикулярной области цитотоксический отек, вакуолизацию глиальных элементов, пикноз их ядер и набухание аксонов [10]. Кроме того, отмечали реакцию астроглии и макрофагов. Астроглию локализовали при помощи иммуногистохимических реакций на выявление виментина и кислого глиофибрилярного белка GFAP. Астроцитарная реакция выражалась в формировании глиального рубца, отграничивающего очаги лейкодистрофии, и в наличии некроза в белом веществе. Макрофаги определяли реакцией на микроглиальный маркер Iba1 и маркеры макрофагов CD45, CD68 и др. В результате обнаружили, что увеличение числа макрофагов сопровождалось накоплением в них липидов. Клетки микроглии, представляющие собой иммунокомпетентные макрофаги, мгновенно реагируют на мельчайшие изменения в нервной ткани при патологических состояниях, фагоцитируя поврежденные нейроны и сокращая количество аксонов [37].

В двигательной области коры больших полушарий (поля 4 и 6) головного мозга у больных детским церебральным параличом находили очаговое выпадение типичных пирамидных нейронов в III и V слоях и, напротив, сохранение клеточных элементов IV слоя, что нехарактерно для агранулярной коры [35]. Кроме того, в двигательной области коры обнаруживали множественные нейронные гетеротопии. При изучении нейроглиальных взаимоотношений выявляли уменьшение плотности расположения нейронов в области ядер черепных нервов, начиная со второго года жизни. В зрительной области коры (поле 17) во всех слоях корковой пластинки у больных определяли перивентрикулярный отек [38]. У больных детей первого года жизни II–IV слои не были четко дифференцированы и выглядели как сплошной клеточный конгломерат. В I и IV слоях корковой пластинки были выявлены гетеротопии нервных клеток. Плотность расположения нейронов в основных слоях поля 17 зрительной коры у детей с детским церебральным параличом существенно отставала от контроля, тогда как плотность расположения глиоцитов начиная с 3 мес жизни превышала контрольные величины.

Морфологические изменения у детей с детским церебральным параличом, обнаруженные в двигательной и зрительной областях коры головного мозга (недостаточная дифференцировка слоев верхнего этажа корковой пластинки, отставание от нормы показателя плотности расположения нейронов, значительный глиоз), коррелировали с изменениями, выявленными в коре теменной области мозга у детей с тяжелыми формами другого заболевания – врожденной гидроцефалии [39]. Учитывая врожденный характер этих заболеваний, можно предположить, что незавершенность формирования клеточных слоев корковой пластинки в обоих случаях могла быть связана как с морфофункциональной незрелостью нервных клеток, так и с нарушением дифференцировки корковой пластинки на отдельные слои. Указанные изменения могли быть обусловлены воздействием на плод гипоксии или инфекции, т.е., по существу, они отображали неспецифические реакции нервной ткани в ответ на воздействие неблагоприятных факторов.

Недостаточная дифференцировка слоев верхнего этажа корковой пластинки у детей с детским церебральным параличом свидетельствует о повреждении у них головного мозга на этапе дифференцировки поперечника коры на отдельные слои, которое завершается на 25–27-й неделе внутриутробного развития [40], а изменения в местоположении у них нервных клеток (гетеротопия) предполагает нарушение миграции нейронов в плащевой отдел (миграция протекает с 14-й по 23-ю неделю внутриутробного развития) [41].

Таким образом, обобщая изложенное, можно сделать вывод, что при детском церебральном параличе повреждение головного мозга может происходить на разных этапах внутриутробного развития плода. В одних случаях оно наблюдается в период миграции нейронов вдоль отростков радиальной нейроглии в плащевой отдел (нейронные гетеротопии), в других – на этапе развития и дифференцировки нейронов (отставание в размерах тел нейронов). Третий вариант – повреждение головного мозга на этапе дифференцировки поперечника корковой пластинки на отдельные слои (слабая дифференцировка нейронов верхнего этажа коры, сохранение IV слоя в агранулярной коре), четвертый вариант – повреждение на этапе формирования борозд и извилин (признаки корковой дисплазии – лиссенцефалия, шизэнцефалия и др.). В остальных случаях головной мозг у детей поражается в более поздние сроки, чаще в последние месяцы внутриутробного развития, когда ткани плода реагируют воспалительной реакцией в ответ на воздействие неблагоприятных факторов. Следовательно, этап внутриутробного развития, во время которого происходит неблагоприятное воздействие, определяет особенности поражения головного мозга и локализацию повреждения, а также характер ответа нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич – современные представления о проблеме. Российский медицинский журнал 2012; 8: 401–405. [Batysheva T.T., Bykova O.V., Vinogradov A.V. Cerebral palsy – a modern view of the problem. Rossiiskii meditsinskii zhurnal 2012; 8: 401–405. (in Russ)]
2. Longo M., Hankins G.D. Defining cerebral palsy: pathogenesis, pathophysiology and new intervention. Minerva Ginecol 2009; 61: (5): 421–429.
3. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N., Dan B., Lin J.P., Damiano D.L. et al. Cerebral palsy. Nat Rev Dis Primers 2016; 7(2): 15082. DOI: 10.1038/nrdp.2015.82
4. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M., Bax M., Damiano D. et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol Suppl 2007; 109: 8–14.
5. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний 2005; 368. [Ratner A.Yu. Neonatal neurology: acute period and late complications. Moscow: BINOM. Laboratoriya znanii 2005; 368. (in Russ)]
6. Salmeen K.E., Jelin A.C., Thiet M.P. Perinatal neuroprotection. F1000Prime Rep 2014; 6(6). DOI: 10.12703/P6-6
7. Ahlin K., Himmelmann K., Nilsson S., Sengpiel V., Jacobsson B. Antecedents of cerebral palsy according to severity of motor impairment. Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95(7): 793–802. DOI: 10.1111/aogs.12885
8. Kitai Y., Hirai S., Ohmura K., Ogura K., Arai H. Cerebellar injury in preterm children with cerebral palsy after intraventricular hemorrhage: prevalence and relationship to functional outcomes. Brain Dev 2015; 37(8): 758–763. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.12.009
9. Folkert R.D. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. J Child Neurol 2005; 20(12): 940–949. DOI: 10.1177/08830738050200120301
10. Back S.A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. Acta Neuropathol 2017; 134(3): 331–349. DOI: 10.1007/s00401-017-1718-6
11. Buser J., Maire J., Riddle A., Gong X., Nguyen T., Nelson K. et al. Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. Ann Neurol 2012; 71: 93–109.
12. Back S.A., Tuohy T., Chen H., Wallingford N., Craig A., Struve J. et al. Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation. Nature Medicine 2005; 9: 966–972.
13. Kostovic I., Jovanov-Milosevic N. Subplate zone of the human brain: historical perspective and new concepts. Coll Antropol 2008; 32(1): 3–8.
14. Volpe J.J. Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol 2009; 8(1): 110–124. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1
15. Staudt M. Imaging cerebral palsy. Handb Clin Neurol 2013; 111: 177–181. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00017-8
16. Худерков Р.М. К морфо-химической организации коры больших полушарий мозга человека. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1974; 74(12): 1815–1820. [Khudoerkov P.M. Morphochemical organization of the human cerebral cortex. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova 1974; 74(12): 1815–1820. (in Russ)]
17. Берне В.Д. Неопределенность в нервной системе. Москва: Мир, 1969; 252. [Berne V.D. The uncertainty in the nervous system. Moscow: Mir, 1969; 252. (in Russ)]
18. Худерков Р.М. Цитохимическая характеристика развивающихся нервных клеток коры головного мозга человека. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1973; 73(7): 970–978. [Khudoerkov P.M. Cytochemical characteristics of developing nerve cells of the cerebral cortex. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova 1973; 73(7): 970–978. (in Russ)]
19. Kułak W., Sobaniec W., Go cik M., Oleński J., Okurowska-Zawada B. Clinical and neuroimaging profile of congenital brain malformations in children with spastic cerebral palsy. Adv Med Sci 2008; 53(1): 42–8. DOI: 10.2478/v10039-008-0006-z
20. Stopa J., Kucharska-Mi sik I., Dziurzyńska-Białek E., Kostkiewicz A., Solińska A., Zaj c-Mnich M. et al. Diagnostic imaging and problems of schizencephaly. Pol J Radiol 2014; 79: 444–449. DOI: 10.12659/PJR.890540
21. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003; 367. [Skvortsov I.A., Ermolenko N.A. Development of the nervous system in children under normal and pathological conditions. M.: MEDpress-inform, 2003; 367. (in Russ)]
22. Smithers-Sheedy H., Raynes-Greenow C., Badawi N., Reid S.M., Meehan E., Gibson C.S. et al. Neuroimaging findings in a series of children with cerebral palsy and congenital cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets 2014; 14(3): 185–190.
23. Mulkey S.B., Yap V.L., Swearingen C.J., Riggins M.S., Kaiser J.R., Schaefer G.B. Quantitative cranial magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Neurol 2012; 47(2): 101–108. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.009
24. Krägeloh-Mann I. Grey matter injury in cerebral palsy – pallidum for the role of the predicting severity. Dev Med Child Neurol 2015; 57(12): 1089–1090. DOI: 10.1111/dmcn.12822
25. Craig B.T., Olsen C., Mah S., Carlson H.L., Wei X.C., Kirton A. Crossed cerebellar atrophy in perinatal stroke. Stroke 2018; 50: 175–177. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022423
26. Johnsen S.D., Bodensteiner J.B., Lotze T.E. Frequency and nature of cerebellar injury in the extremely premature survivor with cerebral palsy. J Child Neurol 2005; 20(1): 60–64. DOI: 10.1177/08830738050200011001
27. Millichap J.G. Prognosis of neonatal arterial ischemic stroke. Pediatr Neurol Briefs 2015; 29(5): 36. DOI: 10.15844/ped-neurbriefs-29-5-3
28. Chabrier S., Peyric E., Drutel L., Deron J., Kossorotoff M., Dinomais M. et al. Multimodal outcome at 7 years of age after neonatal arterial ischemic stroke. J Pediatr 2016; 172: 156–161. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.01.069
29. Grunt S., Mazenauer L., Buerki S.E., Boltshauser E., Mori A.C., Datta A.N. et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. Pediatrics 2015; 135(5): 1220–1228. DOI: 10.1542/peds.2014-1520
30. Kitai Y., Haginoya K., Hirai S., Ohmura K., Ogura K., Inui T. et al. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology. Brain Dev 2016; 38(3): 267–273. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.09.007
31. Хаймов Д.А., Воронков Л.В., Труфанов А.Г., Ефимцев А.Ю., Фокин В.А., Литвиненко И.В. Воксель-базированная морфометрия на развернутых стадиях болезни Паркинсона. Радиология – практика 2012; 5: 48–57. [Khaimov D.A., Voronkov L.V., Trufanov A.G., Efimtsev A.Yu., Fokin V.A., Litvinenko I.V. Voxel-based morphometry detected in advanced stages of Parkinson disease. Radiology – practice 2012; 5: 48–57. (in Russ)]
32. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н., Цайтц Р.Д. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007; 1(4): 35–42. Kolesnichenko Yu.A., Mashin V.V., Illarioshkin S.N., Zeitz R.J. Voxel-guided morphometry: a new method for assessment of local secondary atrophic changes of the brain. Annaly klinicheskoy I experimental'noy nevrologii 2007; 1(4): 35–42. (in Russ)]

33. Lee J.D., Park H.J., Park E.S., Oh M.K., Park B., Rha D.W. et al. Motor pathway injury in patients with periventricular leucomalacia and spastic diplegia. *Brain* 2011; 134(4): 1199–1210. DOI: 10.1093/brain/awr021
34. Mu X., Nie B., Wang H., Duan S., Zhang Z., Dai G. et al. Spatial patterns of whole brain grey and white matter injury in patients with occult spastic diplegic cerebral palsy. *PLoS One* 2014; 9(6): e100451. DOI: 10.1371/journal.pone.0100451
35. Левченко В.Д., Семенова К.А. Современные представления о морфологической основе детского церебрального паралича. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112(7): 2: 4–8. [Levchenko V.D., Semenova K.A. Contemporary views of the morphological basis of infant cerebral palsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2012; 112(7): 2: 4–8. (in Russ)]
36. Gill J.R., Morotti R.A., Tranchida V., Morhaim J., Mena H. Delayed homicides due to infant head injury initially reported as natural (cerebral palsy) deaths. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11(1): 39–45. DOI: 10.2350/07-02-0236.1
37. Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A. Biology of microglia in the developing brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76(9): 736–753. DOI: 10.1093/jnen/nlx056
38. Сальков В.Н., Художков Р.М. Особенности структурных изменений поля 17 зрительной коры головного мозга детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2007; 143(6): 700–704. [Salkov V.N., Khudoerkov R.M. Structural changes in visual cortex area 17 in children with aftereffects of perinatal injury to the central nervous system. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* 2007; 143(6): 700–704. (in Russ)]
39. Романчук А.А. Исследование коры головного мозга у детей с врожденной гидроцефалией. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН* 2008; 2: 36–38. [Romanchuk A.A. Study of cerebral cortex in children with congenital hydrocephalus. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN* 2008; 2: 36–38. (in Russ)]
40. Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., Малышкина А.И. Морфологические изменения вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса больших полушарий головного мозга у плодов человека и новорожденных с 22-й по 40-ю недели пренатального онтогенеза. *Онтогенез* 2014; 45(5): 349–354. [Protsenko E.V., Vasil'eva M.E., Peretyatko L.P., Malysheva A.I. Morphological changes in ventricular germinal zone and neocortex of the cerebral hemispheres in human fetuses and newborns on Weeks 22–40 of Prenatal Development. *Ontogenez* 2014; 45(5): 349–354. (in Russ)]. DOI: 10.7868/S0475145014050073
41. Годовалова О.С., Савельев С.В. Нейрональная миграция под бороздами и извилинами неокортекса в фетальном периоде онтогенеза человека. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2013; 1: 30–33. [Godovalova O.S., Saveliev S.V. Neuronal migration under sulci and gyri of the neocortex in the human fetuses. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* 2013; 1: 30–33. (in Russ)]

Поступила: 13.03.19

Received on: 2019.03.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анти-NMDAR аутоиммунный энцефалит у детей и вирус простого герпеса 1-го типа

Е.Ю. Скрипченко¹⁻³, Г.Ф. Железникова¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Л.А. Алексеева¹, А.В. Суровцева¹

¹ФГБУ «Детский научно-исследовательский центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Anti-NMDAR autoimmune encephalitis in children and herpes simplex virus-1

E. Yu. Skripchenko¹⁻³, G.F. Zheleznikova¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, L.A. Alekseeva¹, A.V. Surovtseva¹

¹Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Behterova Institute of Human Brain, Saint Petersburg, Russia

Обзор посвящен ранее неизвестному аутоиммунному заболеванию центральной нервной системы – аутоиммунному энцефалиту с антителами к NMDA-рецепторам, описанному в 2007 г. Анти-NMDAR-энцефалит развивается у взрослых и детей в связи с опухолевым процессом и без такового, проявляется характерным синдромом неврологических и психических нарушений. Отдельную группу представляет анти-NMDAR-энцефалит, развивающийся после разрешения энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса 1-го типа. Описаны клинические проявления анти-NMDAR-энцефалита у детей, отмечена эффективность ранней иммунотерапии. В перспективе дальнейших исследований обсуждаются вопросы патогенеза заболевания, а также связи между инфекцией вируса простого герпеса и развитием анти-NMDAR-энцефалита.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный энцефалит, герпетический энцефалит, анти-NMDAR-антитела, вирус простого герпеса 1-го типа, иммунотерапия.

Для цитирования: Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Суровцева А.В. Анти-NMDAR аутоиммунный энцефалит у детей и вирус простого герпеса 1-го типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 17–27. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-17-27

The review focuses on autoimmune encephalitis with antibodies to NMDA receptors, previously unknown autoimmune disease of the central nervous system, described in 2007. Anti-NMDAR encephalitis develops in adults and children, due to the tumor process and without it, it is manifested by characteristic syndrome of neurological and mental disorders. The authors separate anti-NMDAR encephalitis, which develops after the resolution of encephalitis caused by the herpes simplex virus-1. They describe the clinical manifestations of anti-NMDAR encephalitis in children and the effectiveness of early immunotherapy. Prospectively they discuss the pathogenesis of the disease, as well as the connection of herpes simplex virus infection and the development of anti-NMDAR encephalitis.

Key words: children autoimmune encephalitis, herpetic encephalitis, anti-NMDAR antibody, herpes simplex virus-1, children, immunotherapy.

For citation: Skripchenko E. Yu., Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V., Alekseeva L. A., Surovtseva A. V. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis in children and herpes simplex virus-1. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(3): 17–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-17-27

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Елена Юрьевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, доцент кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, зав. детским психоневрологическим отделением Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, ORCID: 0000-0002-8789-4750, e-mail: wwave@yandex.ru

Железникова Галина Федоровна – ст. науч. сотр. отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, ORCID: 0000-0003-2943-7460

Скрипченко Наталья Викторовна – засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7218-9346

Алексеева Лидия Аркадьевна – д.м.н., вед. науч. сотр., рук. отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА

Суровцева Анна Владимировна – к.м.н., мл. науч. сотр. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА
197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Аутоиммунные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) имеют ряд общих черт, свидетельствующих о сходстве патофизиологических механизмов их развития: генетическая предрасположенность, дебют в молодом возрасте, большая подверженность лиц женского пола, склонность к рецидивам и ремиссиям, эффективность иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии [1]. В последние десятилетия круг этих заболеваний значительно расширился за счет описания группы аутоиммунных энцефалитов/энцефалопатий, характеризующихся развитием психиатрических и неврологических симптомов вследствие иммунной атаки против различных внутри- и внеклеточных структур нервных клеток и синапсов. Развитие аутоиммунного энцефалита может быть связано с онкологическим процессом («паранеопластический» аутоиммунный энцефалит) или происходить в его отсутствие («идиопатический» аутоиммунный энцефалит). И те и другие аутоиммунные энцефалиты

характеризуются появлением в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) аутоантител к внутриклеточным нейрональным белкам или мембранным белкам нейронов и синапсов, среди которых наиболее изучены антитела к глутаматному (Glu) рецептору NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) [2]. Анти-NMDAR-энцефалит был впервые описан в 2007 г. J. Dalmau и соавт. [3], которые обнаружили аутоантитела к NMDAR в сыворотке и ЦСЖ у 12 женщин в возрасте от 14 до 44 лет с тератомой яичника и манифестацией острых психиатрических симптомов, снижения памяти, судорожных припадков, дискинезии, вегетативных нарушений и спутанного сознания. В дальнейшем выяснилось, что аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDAR (анти-NMDAR-энцефалит) встречается у лиц мужского и женского пола и в любом возрасте, часто в отсутствие опухоли. Уникальность этого заболевания заключается в тяжести психиатрических и неврологических симптомов с их прогрессированием (вплоть до летального исхода), с одной стороны, и хорошим ответом на своевременную иммунотерапию с большой вероятностью полного выздоровления – с другой. Необходимость ранней диагностики анти-NMDAR-энцефалита послужила толчком к быстрому росту числа исследований в этом направлении. Случаи анти-NMDAR-энцефалита за прошедшие 10 лет описаны во многих странах, в том числе в России [4–6].

Анти-NMDAR-энцефалит у детей

Уже за 8 мес, прошедших после описания этой нозологии [3], в детском госпитале Филадельфии (США) было идентифицировано 32 случая анти-NMDAR-энцефалита у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет, из них 6 мальчиков [7]. Тератома яичника была обнаружена у 9% девочек младше 14 лет и у 31% – от 14 до 18 лет (против 56% у женщин старше 18 лет). При поступлении наиболее частыми симптомами были изменения поведения и речи, стереотипные движения, судорожные припадки, вегетативные нарушения, реже гиповентиляция. После курса иммунотерапии (и удаления опухоли) 74% пациентов полностью выздоровели или имели значительное улучшение, но в 25% случаев позднее возникали неврологические обострения. Позднее испанские исследователи [8] сообщили о 20 случаях анти-NMDAR-энцефалита у детей (из них 6 мальчиков) в возрасте от 8 мес до 18 лет. Только у 2 девочек обнаружена тератома яичника, причем у одной – через год от начала болезни. В дебюте заболевания у 12 пациентов преобладали неврологические симптомы (дискинезии, судорожные припадки), у остальных 8 – психические нарушения. Через 1 мес от начала болезни все дети имели произвольные движения, нарушения поведения и речи. Терапия включала стероиды, иммуноглобулины или плазмаферез, в более тяжелых случаях – ритуксимаб

или циклофосфамид. Исходом болезни у 17 детей было значительное улучшение, у 2 – умеренный или тяжелый дефицит, 1 ребенок умер.

У. Насоhen и соавт. [9] исследовали сыворотки 48 пациентов (26 девочек и 22 мальчика) с диагнозом «возможный аутоиммунный энцефалит», поступивших в 5 педиатрических неврологических центров Лондона за 2007–2010 гг. Сыворотки были тестированы на наличие антител к 10 известным антигенам ЦНС. Аутоантитела были обнаружены у 21 пациента, из которых 13 имели антитела к NMDAR, а 7 – к комплексу VGKS (voltage-gated potassium channel); 27 детей оказались серонегативными, при этом клиническая картина болезни у них была такая же, как у пациентов с антителами (судорожные припадки, изменения поведения, смятение, двигательные нарушения, галлюцинации). Изменения в ЦСЖ наблюдали лишь у $\frac{1}{3}$ больных, отклонения от нормы картины при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – у 37%, изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) – у 70% пациентов. Полное выздоровление наступило у 18 (52%) из 34 больных, получивших иммунотерапию. Однако 4 (28%) из 14 пациентов, не получивших иммунотерапию, тоже выздоровели. По-видимому, клинический синдром при аутоиммунном энцефалите может быть монофазным и разрешаться самопроизвольно. S. Najjar и соавт. [10] тоже описали случай «серонегативного» аутоиммунного энцефалита с дебютом у девочки 15 лет в виде острого психоза и неэффективностью психотропной терапии в течение последующих 6 лет.

Китайские исследователи провели ретроспективное изучение 51 случая анти-NMDAR-энцефалита у детей в возрасте от 4 мес до 14 лет (из них 21 мальчик), выявленного за 2014–2016 гг. [11]. Психиатрические симптомы, симптомы нарушения сна и дискинезии наблюдали у 80–90% больных, реже – судорожные припадки, сниженное сознание, нарушения речи, и только 12 (24%) пациентов имели вегетативную нестабильность. Лишь у одной девочки 14 лет обнаружена тератома яичника. Все больные получили иммунотерапию первой линии: метилпреднизолон, иммуноглобулины (Ig) или плазмаферез, 25 детей – первой и второй линии (ритуксимаб или циклофосфамид). В итоге 44 пациента имели значительное улучшение (0–2 балла по модифицированной шкале Rankin – mRS), тогда как у 7 детей сохранился выраженный неврологический дефицит (3–5 баллов по mRS).

Другая группа китайских исследователей обобщила данные 23 случаев анти-NMDAR-энцефалита у детей в возрасте от 5 мес до 13 лет (13 девочек и 10 мальчиков), диагностированных в 2015–2016 гг. [12]. Авторы сравнили клинические и лабораторные показатели у детей дошкольного (<6 лет, $n=9$) и школьного (>6 лет, $n=14$) возрастов. Психиатрические симптомы (изменения поведения, галлюцинации) преобладали у детей старше 6 лет. Неврологические симптомы

(эпилепсия, судороги, атаксия, дискинезия) отмечены у 20 пациентов, независимо от возраста. В 20 случаях нашли изменения на ЭЭГ, в 10 — картины МРТ мозга. У пациентов младшей группы содержание белка в ЦСЖ было значительно выше, чем в старшей. В целом больные младшей группы имели лучший прогноз и значительно быстрее выздоравливали. А. Yeshokutug и соавт. [13] выделили нарушение походки как типичный инициальный симптом анти-NMDAR-энцефалита у детей младше 3 лет.

Среди пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом, хотя и редко, встречались дети первого года и даже первого полугодия жизни [8, 11, 12]. Описаны также случаи трансплацентарного переноса анти-NMDAR-антител детям, родившимся у матерей, которые перенесли анти-NMDAR-энцефалит во время беременности или незадолго до нее. При этом антитела обнаруживали в пуповинной крови или сыворотке крови новорожденных в сочетании с некоторыми неврологическими симптомами [14].

В четырех детских неврологических центрах Турции за 4 года было идентифицировано 24 случая аутоиммунного энцефалита [15]. У 16 пациентов обнаружены антитела к NMDAR, у 8 — к VGKS. В обеих группах наиболее частыми клиническими проявлениями были генерализованные судороги и когнитивные симптомы, однако двигательные нарушения чаще имели пациенты с анти-NMDAR-антителами, а вегетативные — с анти-VGKS-антителами. Содержание белка, цитоз и индекс антител IgG в ЦСЖ не отличались от нормы у 9 из 15 пациентов с анти-NMDAR-антителами и у 5 из 8 пациентов с анти-VGKS-антителами. Результаты электроэнцефалографии и МРТ были неспецифичны и малоинформативны. Скорость и время выздоровления не зависели от возраста и пола пациентов, остро или подострого начала, типа антител, результатов электроэнцефалографии, МРТ, состава ЦСЖ. Иммуноterapia в течение 3 мес от начала болезни, как правило, приводила к нормализации неврологического статуса. Авторы [15] отметили, что рутинное тестирование ЦСЖ, электроэнцефалография и МРТ менее информативны для диагностики аутоиммунного энцефалита у детей, чем взрослых.

В России первый случай «педиатрического» анти-NMDAR-энцефалита был диагностирован в НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург) у девочки 8 лет [4].

Вопросы патогенеза анти-NMDAR-энцефалита

Наличие генетической предрасположенности к развитию анти-NMDAR-энцефалита подтверждают лишь единичные сообщения. Например, H. Verhelst и соавт. [16] у 3-летнего мальчика с анти-NMDAR-энцефалитом обнаружили микроделецию в локусе хромосомы 6p21.32, включающем гены комплекса HLA II класса: *HLA-DPB1* и *HLA-DPB2*. Позднее корейские исследователи [17] провели

HLA-генотипирование 17 пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом и 11 пациентов с анти-LGII (*leucine-rich glioma-inactivated1*) энцефалитом в сравнении с большой группой контроля (эпилепсия и здоровые лица). Не обнаружены ассоциации между анти-NMDAR-энцефалитом и HLA-генотипом. В то же время в группе с анти-LGII-энцефалитом превалировал гаплотип *DRB1*07:01-DQB1*02:02* и аллели HLA I класса — *B*44:03* и *C*07:06*, с достоверным превышением их частоты в группе контроля. Позднее S. Mueller и соавт. [18] выполнили исследование по всему геному (GWAS) в группах пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом ($n=96$), анти-LGII энцефалитом ($n=54$) и контрольной ($n=1194$). Обнаружили высокодостоверные ассоциации между анти-LGII-энцефалитом и 27 SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) в регионе HLA-II. Идентифицирована сильная ассоциация анти-LGII-энцефалита с гаплотипом HLA-II, включающим аллели *DRB1*07:01*, *DQA1*02:01* и *DQB1*02:02*. Обнаружена также более слабая связь между анти-NMDAR-энцефалитом и аллелем HLA-I *B*07:02*. По-видимому, полиморфизм генов HLA влияет на развитие анти-NMDAR гораздо в меньшей степени, чем анти-LGII аутоиммунного энцефалита.

Преобладает мнение о критической роли аутоантител к NMDAR в патогенезе анти-NMDAR-энцефалита [19]. В образцах аутопсии мозга двух умерших пациентов были обнаружены выраженный микроглиоз и депозиты IgG (но не комплемента) в редких воспалительных очагах, локализованных в гиппокампе, переднем мозге, базальных ганглиях и спинном мозге. При этом клетки с маркерами цитотоксичности встречались очень редко [20]. Однако C. Bien и соавт. [21], исследуя образцы биопсии или аутопсии мозга пациентов с аутоиммунным энцефалитом, не нашли прямых доказательств повреждения нейронов, опосредованных антителами к NMDAR, в отличие от антител к VGKS. Тем не менее в культурах нейронов было показано, что анти-NMDAR-антитела класса IgG, специфичные к внеклеточному домену *GluN1* субъединицы NMDAR, через перекрестное связывание и интернализацию селективно и обратимо снижают плотность NMDAR на поверхности нейронов, в синапсах и постсинаптических дендритах, нарушая синаптические функции нейронов [22, 23].

Синтез анти-NMDAR-антител, полученных из ЦСЖ пациентов с аутоиммунным энцефалитом, не связан с соматической гипермутацией, что сближает их с нормальными аутоантителами [24]. Действительно, антитела такой специфичности обнаруживаются не только при другой патологии (шизофрения, артериальная гипертензия, сахарный диабет), но и у здоровых лиц. Установлено, что все сывороточные антитела к NMDAR, полученные от больных или здоровых доноров,

независимо от класса Ig, в культуре нейронов человека провоцируют интернализацию NMDA-рецепторов, и это делает их потенциально патогенными для мозга в условиях повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [25]. Однако в клинических исследованиях не удалось подтвердить безусловно патогенную роль анти-NMDAR-антител из-за отсутствия корреляций между их титром и клиническими параметрами болезни [6] или из-за отсутствия самих антител при типичном синдроме анти-NMDAR-энцефалита [9, 10]. Хотя быстрое снижение титра анти-NMDAR-антител в ЦСЖ у пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом ассоциировано с более благоприятным исходом болезни, со временем титры этих антител снижаются независимо от ее исхода. Кроме того, в большинстве случаев в сыворотке и ЦСЖ пациентов анти-NMDAR-антитела сохраняются и после клинического выздоровления [26]. Подобные факты наводят на мысль, что в патогенезе анти-NMDAR-энцефалита участвуют аутоантитела другой специфичности и/или еще не установленный клеточный аутоиммунный ответ [10].

Среди единичных сообщений о спектре ответа цитокинов обращают внимание данные F. Leypoldt и соавт. [27], которые определили (в ELISA) концентрации главного хемоаттрактанта В-клеток хемокина CXCL13 в ЦСЖ и сыворотках ретроспективной когорты пациентов ($n=167$) с диагнозом «анти-NMDAR-энцефалит». По сравнению с контролем (невоспалительные заболевания ЦНС) 70% пациентов с ранней фазой анти-NMDAR-энцефалита имели в ЦСЖ (но не в сыворотке) повышенные уровни CXCL13 (>7 пг/мл), в ассоциации с интратекальным синтезом анти-NMDAR-антител, слабым ответом на иммунотерапию и развитием обострений. В образцах биоптатов мозга многие мононуклеары периваскулярных инфильтратов и отдельные клетки паренхимальной микроглии экспрессировали CXCL13. Авторы [27] полагают, что уровень CXCL13 в ЦСЖ больных может быть использован как прогностический маркер ответа на терапию и исхода анти-NMDAR-энцефалита.

J. Vuun и соавт. [28] сравнили содержание 14 цитокинов/хемокинов в ликворе и сыворотке у взрослых больных аутоиммунным энцефалитом с анти-NMDAR-антителами ($n=14$) и анти-LGI1 ($n=10$) в остром периоде болезни до начала иммунотерапии. По сравнению с анти-LGI1 анти-NMDAR-энцефалит ассоциирован с интратекальной продукцией антител, более медленным ответом на терапию и более длительным периодом восстановления. В ЦСЖ пациентов с анти-NMDAR (но не анти-LGI1) энцефалитом были достоверно повышены (относительно контроля) уровни IL-6, IL-17A и CXCL13, тогда как в сыворотке – только IL-2, причем сывороточный уровень IL-2 обратно коррелировал с уровнем IL-6 и IL-17A в ЦСЖ. Авторы [28] предполагают,

что подъем уровня CXCL13, IL-6 и IL-17A в ликворе связан с интратекальным синтезом анти-NMDAR-антител, тогда как рост сывороточного уровня IL-2 отражает системную регуляцию Т-клеточного ответа.

В поиске информативных биомаркеров дифференциальной диагностики иммуноопосредованных и вирусных энцефалитов у детей K. Kothur и соавт. [29] сравнили содержание в ликворе набора цитокины/хемокины (в мультиплекс-тесте) до начала лечения у детей с анти-NMDAR-энцефалитом ($n=11$), острым диссеминированным энцефаломиелитом ($n=16$) и энтеровирусным энцефалитом ($n=16$). У более 75% пациентов всех 3 групп в ЦСЖ был обнаружен подъем уровней цитокинов TNF- α , IL-10, IFN- α , IL-6, а также хемокинов CXCL13 и CXCL10, хемоаттрактантов В- и Т-клеток соответственно. Не установлены корреляции между содержанием цитокинов в ликворе и тяжестью энцефалита или его исходом по шкале недееспособности mRS. В раннюю фазу анти-NMDAR-энцефалита часто отмечали подъем в ликворе уровня цитокинов Th1 (IFN- γ , TNF- α), Treg (IL-10) и хемокинов В-клеток (CXCL13), что отражает участие как Т-, так и В-клеток в развитии данной патологии. Не найдено различий по содержанию цитокинов у пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом и энтеровирусным энцефалитом в подтверждение сходства механизмов воспаления с участием макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. У детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом содержание в ликворе Th1, Th17, Th2 и В-клеток превышало показатели при других энцефалитах, что согласуется с более выраженным иммунным воспалением смешанного профиля [29].

Несколько иные результаты получили Z. Liba и соавт. [30], изучая концентрации цитокинов и хемокинов в ЦСЖ и сыворотке 9 пациентов (7 из них дети 7–18 лет) с идиопатическим анти-NMDAR-энцефалитом в динамике болезни. Установлено, что подъем уровня хемокинов CXCL10 и CXCL13 в ЦСЖ характерен лишь для ранних стадий болезни, в ассоциации с плеоцитозом. В то же время на протяжении всего периода болезни в ЦСЖ пациентов оказался несколько повышенным уровень Т-клеточных цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-17A и IL-15, что, возможно, отражает участие Т-клеток не только в развитии, но и поддержании анти-NMDAR-энцефалита.

На основе имеющихся сведений авторы обзора [19] предполагают, что анти-NMDAR-антитела вырабатываются плазматическими клетками на периферии и проникают в мозг через поврежденный гематоэнцефалический барьер, обратимо снижая активность NMDAR в регионах, экспрессирующих этот рецептор (гиппокамп, ствол мозга и неокортекс). При этом хемокины CXCL10 и CXCL13 привлекают в ЦНС Т- и В-клетки, а цитокины Th17 (IL-17A, IL-6) стимулируют интратекальный синтез анти-NMDAR-антител. В случаях

с тератомой триггером продукции анти-NMDAR-антител служат NMDAR, экспрессируемые нейронами самой опухоли; вне связи с опухолью в запуске процесса могут участвовать вирусные инфекции. Для анти-NMDAR-энцефалита характерен продромальный период, характеризующийся обычными системными и локальными симптомами острой вирусной респираторной или кишечной инфекции [2, 19]. Способность многих вирусов индуцировать образование аутоантител хорошо известна. Аутоантитела разной специфичности обнаруживали у пациентов, инфицированных герпесвирусами: EBV (вирус Эпштейна–Барр), HSV-1 (вирус простого герпеса 1-го типа), VZV (вирус ветряной оспы), CMV (цитомегаловирус) [31]. Большое число наблюдений свидетельствует о связи герпесвирусов (EBV и HHV-6) с другим аутоиммунным заболеванием ЦНС – рассеянным склерозом [32]. Среди распространенных герпесвирусов (HHV-1–6) наиболее тесную связь с анти-NMDAR-энцефалитом имеет HSV-1 (HHV-1), и к настоящему времени описана подгруппа анти-NMDAR-энцефалита, развивающегося после перенесенного вирусного (HSV-1) энцефалита [19, 33].

Постгерпетический анти-NMDAR-энцефалит у детей

Обострение энцефалита (без признаков реактивации вируса) с наличием анти-NMDAR-антител развивается у 14–27% пациентов с герпетическим (HSV-1) энцефалитом через недели или месяцы после его разрешения. При этом клинические симптомы обострения отличаются от типичных для вирусного энцефалита и несколько различны у детей и взрослых. В сравнении с HSV-1-энцефалитом в фазе вторичного анти-NMDAR-энцефалита гораздо чаще проявляются двигательные нарушения и значительно реже – судорожные припадки. У детей значительно короче, чем у взрослых, латентный период между HSV-1-энцефалитом и анти-NMDAR-энцефалитом, чаще проявляются двигательные нарушения (хореоатетоз) и реже – психиатрические симптомы [33, 34]. В сыворотке и ликворе пациентов обычно обнаруживают антитела к NMDAR, но иногда и к другим поверхностным рецепторам: GABAA/BR (gamma-aminobutyric acid A/B receptor), AMPAR (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) и D2R (dopamine-2 receptor) [33].

Группа исследователей из разных стран в обзоре опубликованных до 2013 г. единичных наблюдений суммировала основные отличия аутоиммунного энцефалита, развившегося у детей после HSV-1-энцефалита, от обострения вирусного энцефалита: время развития – 4–6 нед после выздоровления; хореоатетоз как типичный симптом; отсутствие в ликворе ДНК HSV-1 (определяемой методом полимеразной цепной реакции в реальном времени) и новых очагов некроза на МРТ-изображении

мозга; неэффективность противовирусной терапии и улучшение после иммунотерапии [35]. Среди более поздних исследований Т. Argmanguе и соавт. [36] у 4 детей в возрасте от 2 до 28 мес с подобным обострением HSV-1-энцефалита идентифицировали анти-NMDAR-антитела (IgM и IgG), высокий уровень которых в сыворотке и ЦСЖ отмечен через 3–5 нед после клинической манифестации обострения. Ни в одном случае анти-NMDAR-антитела не обнаружены в периоде HSV-1-энцефалита, хотя ранее Н. Prüss и соавт. [37] у 13 (30%) из 44 взрослых пациентов с HSV-1-энцефалитом выявили анти-NMDAR-антитела (IgM, IgA или IgG), причем у 3 пациентов уже на 5–9-е сутки болезни. S. Mohammad и соавт. [38] показали, что у детей с развившейся после HSV-1-энцефалита хореей обнаруживаются антитела не только к NMDAR, но и к другому поверхностному рецептору нейронов – D2R. Позднее было показано, что антитела к D2R, полученные от детей с двигательными и психическими расстройствами, селективно связываясь с внеклеточным N-концевым доменом этого рецептора, значительно снижают экспрессию D2R на поверхности трансфектированных клеток эмбриона человека [39].

Представляют интерес случаи совпадения во времени признаков HSV-1-энцефалита и анти-NMDAR-энцефалита. Так, у 2-месячного мальчика отметили хореоподобные движения уже через 7 дней после начала HSV-1-энцефалита, хотя анти-NMDAR-антитела были идентифицированы в сыворотке и ЦСЖ лишь на 24-й день болезни [36]. У 3-летнего мальчика с типичным синдромом аутоиммунного энцефалита (двигательные нарушения и энцефалопатия) были одновременно обнаружены антитела к NMDAR и признаки HSV-1-инфекции при биопсии мозга. Авторы предполагают, что в некоторых случаях продромальная HSV-1-инфекция клинически проявляется слабо и может быть легко пропущена [40]. Сходный случай описали F. Bashiri и соавт. [41], анализируя данные трех девочек в возрасте 4, 5 лет и 10 мес с диагнозом «анти-NMDAR-энцефалит». Клинические проявления у всех троих были сходными и типичными для анти-NMDAR-энцефалита (судорожные припадки, изменения поведения, регресс речи, дистония и хореоатетоз), но у 10-месячной девочки на МРТ-изображении неожиданно обнаружили признаки HSV-1-энцефалита, несмотря на отсутствие ДНК вируса в ЦСЖ. После курса иммунотерапии в двух первых случаях наблюдали полное восстановление, тогда как у 10-месячного ребенка отметили замедленное развитие моторики и речи. Авторы [41] рекомендуют тестировать пациентов с вышеописанными клиническими проявлениями одновременно на наличие в крови и ЦСЖ анти-NMDAR-антител и HSV-1-инфекции мозга.

В одной из последних публикаций испанские исследователи [42] оценили риск развития аутоим-

мунного энцефалита после HSV-1-энцефалита и возрастные особенности клинической симптоматики и исхода заболевания, используя данные двух когорт пациентов: с HSV-1-энцефалитом ($n=51$, из них 18 детей) и с анти-NMDAR-энцефалитом после HSV-1-энцефалита ($n=48$). В первой когорте у 14 (27%) пациентов имелось обострение в виде аутоиммунного энцефалита, и у всех 14 были обнаружены аутоантитела к NMDAR ($n=9$) или другие антитела ($n=5$). Однако из 37 пациентов, не имевших клинических признаков аутоиммунного энцефалита, у 11 также обнаружены аутоантитела (к NMDAR или другим антигенам). Все пациенты с подтвержденным аутоиммунным энцефалитом (58 из обеих когорт) были разделены на 2 группы по возрасту (младше 4 лет и старше 4 лет). Оказалось, что у детей младше 4 лет ($n=27$) в 2 раза короче интервал между началом HSV-1-энцефалита и аутоиммунного энцефалита (в среднем 26 дней против 44 дней; $p<0,01$); у всех 27 (против 0 из 31) отмечены хореоатетоз, сниженный уровень сознания (96% против 23%; $p<0,001$), чаще наблюдались судорожные припадки (63% против 13%; $p<0,001$), анти-NMDAR-антитела (89% против 64%; $p<0,05$) и неблагоприятный исход через 1 год (4 балла против 2–3 баллов по mRS; $p<0,001$). В целом симптомы аутоиммунного энцефалита после HSV-1-энцефалита напоминают клиническую картину «классического» анти-NMDAR-энцефалита, но прогноз у детей младшего возраста с постгерпетическим аутоиммунным энцефалитом хуже, чем при аутоиммунном энцефалите, не связанном с HSV-1-энцефалитом. Это может быть результатом остаточных нарушений мозговых функций вследствие перенесенного HSV-1-энцефалита.

Вопросы патогенеза постгерпетического анти-NMDAR-энцефалита

В отдельных случаях у взрослых пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом в ликворе обнаруживали ДНК других герпесвирусов: EBV, HHV-6 и CMV [33]. J. Linnoila и соавт. в ликворе у 4 из 77 пациентов с аутоиммунным энцефалитом идентифицировали герпесвирусы (EBV и HHV-6); при этом в ликворе 27 из 100 пациентов с герпесвирусным энцефалитом обнаружили аутоантитела, в том числе неклассифицированные невральные. По-видимому, в ЦСЖ пациентов с энцефалитом часто содержатся одновременно аутоантитела и ДНК герпесвирусов [43]. P. Niehusmann и соавт. (2016) установили, что аутоиммунный энцефалит, связанный с инфекцией HHV-6, может быть обусловлен активацией вируса, интегрированного в хромосомы. Описан также случай появления анти-NMDAR-антител у пациента с индуцированным VZV стволовым энцефалитом (цит. в [33]). Эти факты, по-видимому, отражают наличие общего механизма воздействия разных герпесвирусов на иммунную защиту мозга. Однако HSV-1-энцефалит является

наиболее актуальным триггером параинфекционного аутоиммунного энцефалита, особенно у детей. Можно предположить, что это обусловлено превалярованием HSV-1 среди возбудителей энцефалитов. Но в этиологии герпетических энцефалитов у детей в разные годы могут доминировать другие герпесвирусы — HHV-6 [44] или VZV [45]. Тем не менее случаи анти-NMDAR-энцефалита в связи с инфекцией этими герпесвирусами у детей не описаны.

Каковы же особенности биологии HSV-1, отличающие его от других герпесвирусов и ведущие к развитию анти-NMDAR-энцефалита после перенесенного HSV-1-энцефалита?

В России среди возбудителей вирусных энцефалитов у детей герпесвирусы занимают второе место после вируса клещевого энцефалита. Особенности биологии разных герпесвирусов определяют пути их распространения в ЦНС и различия локализации воспалительного процесса. Так, для энцефалитов, вызванных HSV, характерно поражение коры лобных и височных долей, для вызванных EBV и HHV-6 — белого вещества мозга и сосудов, для CMV — эпендимы желудочков и белого вещества, для VZV — сосудов мозга [46].

Нейротропные герпесвирусы человека HSV-1 и HSV-2 латентно персистируют в спинномозговых ганглиях на протяжении всей жизни хозяина. Инфицирование обычно происходит в первые две декады жизни, чаще в детстве, но с возрастом антитела к HSV-1 приобретают до 90% здоровых лиц популяции. Инфекционный цикл начинается с репликации вируса в клетках эпителия и завершается его трансмиссией в ганглии спинномозговых корешков и нейроны краниальных нервов. Основным местом латенции HSV-1 служат нейроны ганглия тройничного нерва, тогда как HSV-2 — нейроны крестцового ганглия. Недавно установлено, что нейроны ганглия тройничного нерва отличаются от кортикальных нейронов сниженной конститутивной резистентностью к HSV-1. В отличие от кортикальных нейронов нейроны ганглия тройничного нерва требуют предварительной стимуляции через TLR3 или рецепторы $IFN\alpha/\beta$ для индукции антивирусного состояния, что облегчает их инфицирование HSV-1 с установлением латенции вируса [47]. Латентная инфекция характеризуется поддержанием вирусного генома в нейроне без интеграции в клеточный геном и образования новых вирионов, но с сохранением экспрессии генов, ассоциированных с латенцией HSV-1. В очень редких случаях репликация вируса при первичной инфекции или реактивации ведет к развитию некротизирующего энцефалита с летальностью, достигающей без лечения 70%. Возникает вопрос, почему при столь широкой распространенности HSV-1-инфекции среди здорового населения энцефалит, вызванный этим вирусом, развивается лишь в одном случае на 1 млн в год [48]?

HSV-1, как и другие герпесвирусы, обладает множеством механизмов сдерживания иммунных реакций хозяина для пожизненного выживания в состоянии латенции, выгодном для обеих сторон. В частности, HSV-1 кодирует немедленно-ранний протеин ICP0 (infected cell protein 0), обладающий активностью убиквитинсвязывающих энзимов (E3s) семейства RING (really interesting new gene)-domain E3 лигаз (RING E3s). В системе вирус–хозяин RING E3s играют ведущую роль в оркестровке иммунного ответа, достаточного для ограничения репликации вируса без повреждающего действия на чувствительные клетки-мишени. При этом кодируемый HSV-1 ICP0 может регулировать реакции как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [49]. С этих позиций пожизненное существование HSV-1 в организме человека как результат длительной эволюции его взаимодействия с иммунной системой является биологической нормой, чему соответствует бессимптомное инфицирование этим герпесвирусом большинства населения в разных странах. Следовательно, поставленный авторами обзора [48] вопрос можно перефразировать следующим образом: почему HSV-1, не причиняющий вреда абсолютному большинству детей и взрослых, в редких случаях все же вызывает тяжелое, угрожающее жизни заболевание ЦНС? По-видимому, ответ на этот вопрос скрывается в области генетики иммунного ответа на этот вирус.

Поскольку у детей пик частоты заболевания HSV-1-энцефалитом (6 мес – 3 года) совпадает с обычным периодом первичного инфицирования этим герпесвирусом, генетический дефект иммунной защиты может быть связан с механизмами врожденного противовирусного ответа. Действительно, начиная с 2007 г. появились публикации о том, что некоторые дети с HSV-1-энцефалитом имеют дефицит экспрессии Toll-like рецептора-3 (TLR3) клетками врожденного иммунитета, что влечет за собой нарушение продукции интерферонов I типа (IFN I) при HSV-1-инфекции ЦНС [50]. В свою очередь авторы [50] описали мутации гена *TRIF* (Toll/IL-1R /TIR/ domain-containing adaptor inducing IFN- β), известного как первая адапторная молекула TLR3, у 3 детей с HSV-1-энцефалитом в возрасте 1,5, 2 и 4,5 года из Европы, Саудовской Аравии и Ирана. Пациенты с дефицитом *TRIF* не страдали от других инфекций, что свидетельствует об особой важности TLR3-зависимого ответа IFN I при первичной HSV-1-инфекции в детстве.

Позднее Н. Lim и соавт. [51] обнаружили 5 новых очень редких миссенс-мутаций гена *TLR3* у пациентов с HSV-1-энцефалитом. Авторы определили последовательность всех экзонов гена *TLR3* у 110 из 120 детей и юных взрослых с HSV-1-энцефалитом, не имевших уже описанных мутаций генов сигнального пути от TLR3, включая гены самого TLR3, а также *TRIF*, *TRAF3* (TNF receptor-associated factor-3), *UNC93B1*,

трансмембранного протеина, контролирующего трафик TLR3 из эндоплазматического ретикула в эндосомальный компартмент, и киназы *TBK1* (TRAF-interacting protein I-binding kinase 1), связывающей множественные сигнальные пути индукции IFN I. В целом дефицит TLR3 был найден у 6 (5%) из 120 пациентов с HSV-1-энцефалитом, из которых 4 имели по крайней мере одно позднее (через 2–26 лет) обострение болезни. По-видимому, это свидетельствует об установлении неполной латенции вируса и/или сниженном Т-клеточном контроле его реактивации у лиц с дефицитом TLR3 [51].

Таким образом, в некоторых случаях в основе патогенеза энцефалита при первичной HSV-1-инфекции может лежать врожденная недостаточность TLR3-зависимой продукции IFN α/β . Однако причиной особой чувствительности к HSV-1-инфекции также может быть слабый ответ клеток, экспрессирующих рецепторы для IFN α/β и IFN γ (IFN α/β R и IFN γ R), у носителей рецессивной мутации в гене *STAT1* (signal transducer and activator of transcription 1) или слабый ответ на IFN α/β в сочетании с дефицитом продукции IFN γ у носителей мутации в гене *TYK2* (tyrosine kinase 2) [52]. Еще 15 лет назад в эксперименте на мышах с генетическим дефицитом рецепторов IFN I или II типа было показано, что только делеция генов *RIFNs* обоих типов ведет к диссеминации HSV-1 (после введения вируса внутрикожно или интраокулярно) не только во внутренние органы (как делеция только *IFNIR*), но и в мозг со 100%-гибелью мышей [53].

По-видимому, лишь достаточная продукция IFN α/β и IFN γ с адекватным ответом клеток-мишеней надежно препятствует распространению вируса в ЦНС при системной HSV-1-инфекции. IFNs I типа активируют множество IFN-стимулированных генов (ISG), продукты которых совместно устанавливают противовирусное состояние клеток, выполняя различные функции, включая ингибирование экспрессии вирусных белков. Главным источником IFN α/β являются плазматические дендритные клетки, тогда как продуцентами «раннего» IFN γ – нормальные киллеры (NK), эффекторы врожденного клеточного иммунитета. Есть сообщения, что для пациентов с тяжелой HSV-инфекцией характерна сниженная активность NK-клеток. Клетками-эффекторами адаптивного клеточного иммунитета против HSV-1 являются CD8+T-лимфоциты, в основном за счет продукции IFN- γ , тогда как роль антител к HSV-1 в иммунном ответе остается неясной [54]. Механизмы врожденного или адаптивного иммунного ответа эффективно ограничивают репликацию вируса в клетках эпителия при первичной HSV-1-инфекции или ее реактивации. Однако проникновение вируса в ЦНС и инфицирование нейронов лобно-височных долей влечет за собой их иммуноопосредованный невосполнимый клиренс, что вызывает гораздо более тяжелые последствия, чем сама

HSV-1-инфекция [48]. Вероятно, генетический дефект лишь одного из многочисленных факторов иммунной защиты может стать причиной распространения вируса в ЦНС и развития энцефалита при первичной HSV-1-инфекции у детей [50]. Эти редкие и пока мало изученные селективные дефекты врожденного иммунного ответа, способствуя заболеванию HSV-1-энцефалитом, тем самым повышают и риск развития постгерпетического аутоиммунного энцефалита при первичной HSV-1-инфекции у детей.

Каковы же патофизиологические механизмы взаимосвязи между HSV-1-энцефалитом и постгерпетическим анти-NMDAR-энцефалитом? Последний протекает как обострение энцефалита без маркера реактивации вируса (ДНК HSV-1) в ЦСЖ, что позволяет считать HSV-1 лишь пусковым механизмом аутоиммунного процесса, прямо не участвующим в его поддержании. Важно отметить, что это отличает постгерпетический анти-NMDAR-энцефалит от другого аутоиммунного заболевания ЦНС – рассеянного склероза, обострения которого часто сопровождаются реактивацией герпесвирусов, особенно EBV-инфекции, у взрослых и детей [32, 55]. Предложены две альтернативные гипотезы о характере взаимосвязи между HSV-1-энцефалитом и анти-NMDAR-энцефалитом: механизм «молекулярной мимикрии», т.е. структурного сходства между протеинами вируса и NMDAR, или высвобождение NMDAR вследствие воспалительной деструкции нейронов с последующей активацией аутореактивных лимфоцитов и продукцией анти-NMDAR-антител [56].

Однако обязательно ли развитие энцефалита для запуска аутоиммунного процесса при HSV-1-инфекции, или между HSV-1 и анти-NMDAR-энцефалитом существует непосредственная связь, независимо от течения инфекции? С целью разрешения этого вопроса А. Salovin и соавт. [57] провели тестирование на наличие антител класса IgG к HSV-1 сывороток детей (от 1 года до 17 лет) с анти-NMDAR-энцефалитом и (в качестве контроля) другими воспалительными заболеваниями ЦНС в двух когортах: из Филадельфии (16 детей с анти-NMDAR-энцефалитом и 42 с другими заболеваниями) и Барселоны (23 и 26 детей соответственно). В совокупности 19 из 39 пациентов с анти-NMDAR-энцефалитом имели антитела класса IgG к HSV-1 против 14 из 68 пациентов с другими воспалительными заболеваниями (49% против 21%; $p=0,007$). Различий по содержанию антител класса IgG к двум другим герпесвирусам (EBV и CMV) не обнаружено. Эти данные иллюстрируют наличие статистически значимой ассоциации между бессимптомной HSV-1-инфекцией и заболеванием анти-NMDAR-энцефалитом, поддерживая гипотезу о «молекулярной мимикрии» между HSV-1 и NMDAR. Однако пока не получено доказательств структурного сходства эпитопов вируса и NMDAR,

хотя перекрестный иммунный ответ давно установлен в отношении HSV-1 и аутоантигенного сайта α -субъединицы ацетилхолинового рецептора при миастении гравис (Schwimmbeck P. et al., 1989; цит. по [57]).

По-видимому, сама HSV-1-инфекция повышает вероятность заболевания анти-NMDAR-энцефалитом, но в условиях индуцированного вирусом воспалительного процесса в ЦНС ассоциация между HSV-1-инфекцией и развитием анти-NMDAR-энцефалитом становится очевидной. Сходная закономерность отмечена ранее в отношении связи другого герпесвируса (EBV) с рассеянным склерозом. Многие факты свидетельствуют о повышенном риске заболевания рассеянным склерозом при наличии EBV-инфекции, но этот риск увеличивается еще в 2–3 раза у лиц, перенесших острый инфекционный мононуклеоз (первичная EBV-инфекция) [58]. Возможно, данная закономерность отражает неспецифический механизм потери толерантности к аутоантигенам при чрезмерном иммунном ответе (в частности, мощной продукции провоспалительных цитокинов) в случае нарушения его инициации на этапе распознавания герпесвирусов при первичном инфицировании.

По нашим сведениям, ответ цитокинов при постгерпетическом анти-NMDAR-энцефалите у детей не изучался; исключение составляют работы японских авторов [59], которые получили интересные результаты, определив в динамике уровни цитокинов в ЦСЖ пациента (3-летней девочки) в течение HSV-1-энцефалита, в промежуточном (продромальном) периоде и фазе манифестации анти-NMDAR-энцефалита. В продромальном периоде отмечен вторичный подъем в ликворе уровней цитокинов IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , хемокинов CXCL10, CXCL13, CL2 и MIF (migration inhibitory factor) с последующим снижением в начале анти-NMDAR-энцефалита. По-видимому, в фазе перехода от HSV-1-энцефалита к анти-NMDAR-энцефалиту возможно накопление цитокинов в ЦСЖ. Неизвестно, отражает ли этот вторичный подъем уровня цитокинов аутоиммунный ответ, предшествуя клинической манифестации аутоиммунного энцефалита, или он связан с реактивацией HSV-1-инфекции, которую не всегда легко обнаружить [40, 41].

Патогенетическая роль анти-NMDAR-антител при постгерпетическом аутоиммунном энцефалите, как и «классическом», неясна, так как не все пациенты, перенесшие HSV-1-энцефалит и имеющие анти-NMDAR-антитела, заболевают аутоиммунным энцефалитом [42]. Как дети, так и взрослые с постгерпетическим анти-NMDAR-энцефалитом по сравнению с «классическим» анти-NMDAR-энцефалитом имеют худший прогноз в своей возрастной группе. Однако, по некоторым данным, «классический» анти-NMDAR-энцефалит у детей младшего возраста

протекает легче, чем у подростков и взрослых [12], тогда как постгерпетический, напротив, тяжелее [42]. В связи с этими наблюдениями авторы обзора [42] высказывают предположение, что в патогенезе постгерпетического аутоиммунного энцефалита более значительную роль играют механизмы комплемент-зависимой или опосредованной Т-клетками цитотоксичности, но этот вопрос требует отдельного изучения.

Заключение

С момента описания анти-NMDAR-энцефалита прошло чуть более 10 лет, но за этот короткий срок накопилось сравнительно много сообщений о клинических наблюдениях отдельных случаев, а затем и групп детей с этим заболеванием [7–9, 11, 12, 15]. Исследуется вопрос о генетической предрасположенности к развитию данной патологии, однако связь анти-NMDAR-энцефалита с генами системы HLA подтверждают лишь отдельные исследования [16, 18]. Предполагается участие анти-NMDAR-антител в патогенезе анти-NMDAR-энцефалита, однако есть сомнения в их решающем значении [6, 9, 10]. В ликворе больных анти-NMDAR-энцефалитом обнаруживаются хемоаттрактанты как В-, так и Т-клеток (CXCL13 и CXCL10), а также цитокины Th1 (IFN- γ , TNF- α) и Th17 (IL-6, IL-17A), что ставит вопрос об участии в патогенезе заболевания клеточных механизмов иммунного ответа [27–30].

Большое число наблюдений свидетельствует о связи HSV-1-инфекции с анти-NMDAR-энцефалитом, который возникает, по разным данным, у 14–27% реконвалесцентов HSV-1-энцефалита [19, 33]. Выделены маркеры дифференцирования обострений HSV-1-энцефалита и постгерпетического анти-NMDAR-энцефалита у детей [35]. Отмечено более тяжелое течение постгерпетического анти-NMDAR-энцефалита по сравнению с «классическим», особенно у детей младшего возраста [42]. Развитию энцефалита при первичном инфицировании HSV-1 способствуют генетические дефекты TLR3-зависимой продукции IFN α/β и IFN γ или ответа клеток-мишеней IFN α/β и IFN γ [50–52]. Однако не только HSV-1-энцефалит, но и сама HSV-1-инфекция повышает вероятность развития анти-NMDAR-энцефалита [57], что придает особую важность изучению механизмов взаимосвязи между HSV-1 и анти-NMDAR-энцефалитами.

Пока немногочисленные результаты изучения иммунопатогенеза аутоиммунного энцефалита уже дают основу для расширения способов иммунотерапии этих заболеваний. В случаях рефрактерности аутоиммунного энцефалита к терапии первой (метилпреднизолон, иммуноглобулины или плазмаферез) и второй (ритуксимаб или циклофосфамид) линий у детей апробируют ингибитор IL-6 (tocilizumab), ингибитор протеасом (bortezomib) и низкие дозы IL-2 [60].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2015; 70(2):183–187. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Autoimmune Diseases of the Nervous System: Problem Statement and Prospects. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk 2015; 70(2): 183–187. (in Russ)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1311
2. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Аутоиммунные энцефалиты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 4: 95–101. [Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Belyaeva I.A., Martynov M.Yu., Gusev E.I. Autoimmune encephalitis. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova 2015; 4: 95–101. (in Russ)]. DOI: 10.17116/jnevro20151154195-101
3. Dalmau J., Tüzün E., Wu H., Masjuan J., Rossi J., Voloschin A. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007; 61(1): 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050
4. Суровцева А.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Пульман Н.Ф., Конева А.И. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(6):103–105. [Surovtseva A.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Pulman N.F., Koneva A.I. Anti-NMDA receptor encephalitis. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(6): 103–105. (in Russ)].
5. Васенина Е.Е., Левин О.С., Ганькина О.А., Чимагомедова А.Ш., Левиков Д.И. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017; 2: 110–116. [Vasenina E.E., Gankina O.A., Chimagomedova A.Sh., Levikov D.I. Autoimmune anti-NMDA-R encephalitis. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova 2017; 2: 110–116. (in Russ)] DOI: 10.17116/jnevro201711721110-116
6. Кондратьева Е.А., Симаков К.В., Иванов В.В., Кондратьев С.А., Шестов А.В., Рыжкова Д.В. и др. Особенности клинического течения анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита (случаи из практики). Журнал инфектологии 2018; 10(1): 121–130. [Konratyeva E.A., Simakov K.V., Ivanov V.V., Kondratyev S.A., Shestov A.V., Ryzhkova D.V. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (case reports). Zhurnal Infektologii 2018; 10(1): 121–130. (in Russ)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-121-130
7. Florance N., Davis R., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol 2009; 66(1): 11–18. DOI: 10.1002/ana.21756
8. Armangue T., Titulaer M., Málaga I., Bataller L., Gabilondo I., Graus F., Dalmau J. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. J Pediatr 2013; 162(4): 850–856.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.011
9. Hacohen Y., Wright S., Waters P., Agrawal S., Carr L., Cross H. et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84(7): 748–755. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303807

10. *Najjar S., Pearlman D., Devinsky O., Najjar A., Nadkarni S., Butler T., Zagzag D.* Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cogn Behav Neurol* 2013; 26(1): 36–49. DOI: 10.1097/WNN.0b013e31828b6531
11. *Wang Y., Zhang W., Yin J., Lu Q., Yin F., He F., Peng J.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *J Neuroimmunol* 2017; 312: 59–65. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.09.005
12. *Sai Y., Zhang X., Feng M., Tang J., Liao H., Tan L.* Clinical diagnosis and treatment of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single center retrospective study. *Exp Ther Med* 2018; 16(2): 1442–1448. DOI: 10.3892/etm.2018.6329
13. *Yeshokumar A., Sun L., Klein J., Baranano K., Pardo C.* Gait disturbance as the presenting symptom in young children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Pediatrics* 2016; 138(3). DOI: 10.1542/peds.2016-0901
14. *Chourasia N., Watkins M., Lankford J., Kass J., Kamdar A.* An Infant Born to a Mother With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol* 2018; 79: 65–68. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.010
15. *Konuskan B., Yildirim M., Topaloglu H., Erol I., Oztoprak U., Tan H. et al.* Clinical presentation of anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies in children: A series of 24 cases. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(1): 135–142. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.10.009
16. *Verhelst H., Verloo P., Dhondt K., De Paepe B., Menten B., Dalmau J., Van Coster R.* Anti-NMDA-receptor encephalitis in a 3 year old patient with chromosome 6p21.32 microdeletion including the HLA cluster. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(2): 163–166. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.07.004
17. *Kim T., Lee S., Moon J., Sunwoo J., Byun J., Lim J. et al.* Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol* 2017; 81(2): 183–192. DOI: 10.1002/ana.24860
18. *Mueller S., Färber A., Prüss H., Melzer N., Golombek K., Kümpfel T. et al.* Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83(4): 863–869. DOI: 10.1002/ana.25216
19. *Liu C., Zhu J., Zheng X., Ma C., Wang X.* Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 6361479. DOI: 10.1155/2017/6361479
20. *Tüzün E., Zhou L., Baehring J. M., Bannykh S., Rosenfeld M.R., Dalmau J.* Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118(6): 737–743. DOI: 10.1007/s00401-009-0582-4
21. *Bien C., Vincent A., Barnett M., Becker A., Blümcke I., Graus F. et al.* Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain* 2012; 135(5): 1622–1638. DOI: 10.1093/brain/aws082
22. *Hughes E., Peng X., Gleichman A., Lai M., Zhou L., Tsou R., et al.* Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30(17): 5866–5875. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010
23. *Moscato E., Peng X., Jain A., Parsons T., Dalmau J., Balice-Gordon R.* Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014; 76(1): 108–119. DOI: 10.1002/ana.24195
24. *Kreye J., Wenke N., Chayka M., Leubner J., Murugan R., Maier N. et al.* Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain* 2016; 139(10): 2641–2652. DOI: 10.1093/brain/aww208
25. *Castillo-Gómez E., Oliveira B., Tapken D., Bertrand S., Klein-Schmidt C., Pan H. et al.* All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol Psychiatry* 2017; 22(12): 1776–1784. DOI: 10.1038/mp.2016.125
26. *Gresa-Arribas N., Titulaer M., Torrents A., Aguilar E., McCracken L., Leypoldt F. et al.* Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 167–177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5
27. *Leypoldt F., Höftberger R., Titulaer M., Armangue T., Gresa-Arribas N., Jahn H. et al.* Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response. *JAMA Neurol* 2015; 72(2): 180–186. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2956
28. *Byun J., Lee S., Moon J., Jung K., Sunwoo J., Lim J. et al.* Distinct intrathecal interleukin17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neuroimmunol* 2016; 297: 141–147. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.023
29. *Kothur K., Wienholt L., Mohammad S., Tantsis E., Pillai S., Britton P. et al.* Utility of CSF cytokine/chemokines as markers of active intrathecal inflammation: comparison of demyelinating, anti-NMDAR and enteroviral encephalitis. *PLoS One* 2016; 11(8): e0161656. DOI: 10.1371/journal.pone.0161656
30. *Liba Z., Kayserova J., Elisak M., Marusic P., Nohejlova H., Hanzalova J. et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the clinical course in light of the chemokine and cytokine levels in cerebrospinal fluid. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1): 55. DOI: 10.1186/s12974-016-0507-9
31. *Кривицкая В.З.* Аутореактивные антитела в норме и при вирусных инфекциях. *Инфекция и иммунитет* 2013; 3(4): 301–310. [Krivitskaya V.Z. Autoreactive antibodies in a healthy human and in patients with viral infections. *Infektsia i immunitet* 2013; 3(4): 301–310. (in Russ)].
32. *Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Скрипченко Е.Ю.* Герпесвирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 9: 125–135. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovzeva A.V., Skripchenko E.Yu. Herpes viruses and multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2016; 9: 133–143. (in Russ)]. DOI: 10.17116/jnevro201611691133-143
33. *Prüss H.* Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(3): 327–333. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000445
34. *Nosadini M., Mohammad S., Corazza F., Ruga E., Kothur K., Perilongo G. et al.* Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(8): 796–805. DOI: 10.1111/dmcn.13448
35. *Höftberger R., Armangue T., Leypoldt F., Graus F., Dalmau J.* Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol* 2013; 32(4): 251–254. DOI: 10.5414/NP300666
36. *Armangue T., Leypoldt F., Málaga I., Raspall-Chaure M., Marti I., Nichter C. et al.* Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014; 75(2): 317–323. DOI: 10.1002/ana.24083
37. *Prüss H., Finke C., Höltje M., Hofmann J., Klingbeil C., Probst C. et al.* N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2012; 72(6): 902–911. DOI: 10.1002/ana.23689
38. *Mohammad S., Sinclair K., Pillai S., Merheb V., Aumann T., Gill D. et al.* Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-Methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor. *Mov Disord* 2014; 29(1): 117–122. DOI: 10.1002/mds.25623

39. Sinmaz N., Tea F., Pilli D., Zou A., Amatory M., Nguyen T. et al. Dopamine-2 receptor extracellular N-terminus regulates receptor surface availability and is the target of human pathogenic antibodies from children with movement and psychiatric disorders. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4(1): 126. DOI: 10.1186/s40478-016-0397-1
40. Ellul M., Griffiths M., Iyer A., Avula S., Defres S., Baborie A. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a young child with histological evidence on brain biopsy of coexistent herpes simplex virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(3): 347–349. DOI: 10.1097/INF.0000000000001011
41. Bashiri F., Al-Rasheed A., Hassan S., Hamad M., El Khashab H., Kentab A. et al. Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: three case reports. *Paediatr Int Child Health* 2017; 37(3): 222–226. DOI: 10.1080/20469047.2016.1191852
42. Armangue T., Spatola M., Vlaga A., Mattozzi S., Cárceles-Cordon M., Martínez-Heras E. et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17(9): 760–772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8
43. Linnoila J., Binnicker M., Majed M., Klein C., McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3(4): e245. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000245
44. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Егорова Н.Ю. Поражение центральной нервной системы при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95(2): 22–29. [Simonova E.V., Harlamova F.S., Uchaykin V.F., Drozdova I.M., Egorova N.Yu. CNS disorders caused by herpesvirus mono- and mixed infection of type 6 in children. *Pediatria. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2016; 95(2): 22–29. (in Russ)].
45. Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна–Барр при вирусных энцефалитах у детей. *Журнал инфектологии* 2015; 7(1): 70–74. [Goleva O.V., Murina E.A., Osipova Z.A. Serologic markers of Epstein–Barr virus reactivation in the conditions of viral encephalitis in young patients. *Zhurnal infektologii* 2015; 7(1): 70–74. (in Russ)].
46. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Энцефалиты у детей. В кн.: «Нейроинфекции у детей». Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: «Тактик-Студио», 2015; 245–263. [Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. Encephalitis in children. In: *Neuroinfections in children*. N.V. Skripchenko (ed.). Saint-Petersburg: “Taktik-Studio”, 2015; 245–263. (in Russ)].
47. Zimmer B., Ewaleifoh O., Harschnitz O., Lee Y., Peneau C., McAlpine J. et al. Human iPSC-derived trigeminal neurons lack constitutive TLR3-dependent immunity that protects cortical neurons from HSV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(37): E8775–E8782. DOI: 10.1073/pnas.1809853115
48. Steiner I., Benninger F. Update on herpes virus infections of the nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(12): 414. DOI: 10.1007/s11910-013-0414-8
49. Zhang Y., Li L., Munir M., Qiu H. RING-domain E3 ligase-mediated host-virus interactions: orchestrating immune responses by the host and antagonizing immune defense by viruses. *Front Immunol* 2018; 9: 1083. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01083
50. Sancho-Shimizu V., Pérez de Diego R., Lorenzo L., Halwani R., Alangari A., Israelsson E. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 2011; 121(12): 4889–4902. DOI: 10.1172/JCI159259
51. Lim H., Seppänen M., Hautala T., Ciancanelli M., Itan Y., Lafaille F. et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology* 2014; 83(21): 1888–1897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000999
52. Zhang S., Abel L., Casanova J. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. *Handb Clin Neurol* 2013; 112: 1091–1097. DOI: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00027-1
53. Luker G., Prior J., Song J., Pica C., Leib D. Bioluminescence imaging reveals systemic dissemination of herpes simplex virus type 1 in the absence of interferon receptors. *J Virol* 2003; 77(20): 11082–11093. DOI: 10.1128/JVI.77.20.11082-11093.2003
54. Chew T., Taylor K., Mossman K. Innate and adaptive immune responses to herpes simplex virus. *Viruses* 2009; 1(3): 979–1002. DOI: 10.3390/v1030979
55. Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суrowцева А.В., Монахова Н.Е. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей. *Инфекция и иммунитет* 2015; 5(4): 349–358. [Zhelezchnikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V., Monakhova N.E. Cytokines and herpesviruses in children with multiple sclerosis. *Infektsiya i immunitet* 2015; 5(4): 349–358. (in Russ)] DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2015-4-349-358>
56. Dale R., Nosadini M. Infection-triggered autoimmunity: The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(4): e471. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000471
57. Salovin A., Glanzman J., Roslin K., Armangue T., Lynch D., Panzer J. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(4): e458. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000458
58. Ascherio A., Munger K. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J. Neuroimmune Pharmacol* 2010; 5(3): 271–277.
59. Omae T., Saito Y., Tsuchie H., Ohno K., Maegaki Y., Sakuma H. Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Dev* 2018; 40(4): 361–365. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.12.007
60. Stingl C., Cardinale K., Van Mater H. An update on the treatment of pediatric autoimmune encephalitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2018; 4(1): 14–28. DOI: 10.1007/s40674-018-0089-z

Поступила: 24.03.19

Received on: 2019.03.24

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.

Остеосаркома – на пути к персонализированной терапии. Часть II: персонализированная терапия будущего

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 II: personalized therapy of the future

M. Yu. Rykov^{1,2}, E. R. Sengapova¹

¹Blockhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Саркомы костей составляют 7% в структуре злокачественных новообразований у детей, из них 35–50% – остеосаркомы. Значительная часть пациентов выявляется 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 II описаны достижения в области персонализированной терапии, которые 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 II: персонализированная терапия будущего. Рос вестн перинатол и педиатр 2019, 64:(3): 28–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-28-36

Bone sarcomas account for 7% in the structure of malignant tumors in children, osteosarcomas take 35–50% of them. A significant proportion of patients are diagnosed at the spread stages of the disease, dictating the need to search for new approaches to treatment. Herewith the optimal therapeutic strategy is unknown, the results of treatment of children remain unsatisfactory. Part II describes the achievements in the field of personalized therapy, illustrating the vector of development of the principles of treatment of such complex diseases, which were fatal for most patients a few years ago.

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

For citation: Rykov M. Yu., Sengapova E. R. Osteosarcoma – on the way to personalized therapy. Part II: personalized therapy of the future. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 28–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-28-36

В мире разрабатываются новые программы лечения с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, определяющих чувствительность к химиотерапии (ERCC1 к цисплатину, TOP2α к антрациклинам и этопозиду, MGMT к эпигенетической терапии и цисплатину, RFC1 к метотрексату) [1–6], инвазивный и метастатический потенциалы опухоли (маркеров стволовых опухолевых клеток – CD133, OCT4; транскрипционных факторов – p-STAT3, C-MYC; цитокиносо-

цированных сигнальных путей – ErbB2, VEGFR1, VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ) [7–10].

Персонализированная терапия

Q. Cui и соавт. [1, 2] представили результаты исследования определения экспрессии белка MGMT (methylguanine-DNA-methyltransferase) и метилирования гена MGMT у пациентов с остеосаркомой в возрастной группе до 40 лет (средний возраст 17 лет), которым проведено лечение цисплатином в монорежиме, в курсовой дозе 120 мг на 1 м² поверхности тела. Определение экспрессии белка MGMT при иммуногистохимическом исследовании выполнено в биопсийном опухолевом материале у 76 пациентов, метилирование гена MGMT – у 51 пациента. Результат иммуногистохимического исследования считался положительным при высоком уровне экспрессии – более 30% (3+), при среднем уровне экспрессии – 20–30% (2+), при низком уровне экспрессии – 10–20% (1+). Экспрессия белка MGMT выявлена у 52 (68%) пациентов, низкий уровень экспрессии – у 27 (35%), средний уровень – у 18 (24%), высокий уровень – у 7 (9%).

© Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р., 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

Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием экспрессии белка MGMT и увеличением частоты достижения плохого гистологического ответа ($p=0,004$). Уровень экспрессии выше 20% выявлен у 22 (51%) из 43 больных в группе пациентов с 1–2-й степенью лечебного патоморфоза и только у 3 (9%) из 33 пациентов в группе с 3–4-й степенью лечебного патоморфоза.

Метилирование промоторной части гена *MGMT* отмечено у 12 (23,5%) больных из 51, отсутствие экспрессии белка MGMT – у 14 (27,5%). Установлена статистически достоверная взаимосвязь между отсутствием метилирования и наличием экспрессии белка MGMT ($p<0,001$). В группе пациентов с 1–2-й степенью лечебного патоморфоза отсутствие метилирования гена *MGMT* выявлено у 36 (94,7%) из 38 пациентов, с 3–4-й степенью лечебного патоморфоза – у 3 (23%) из 13 ($p<0,001$). Следовательно, полученные данные свидетельствуют о формировании резистентности опухоли к терапии алкилирующим препаратом – цисплатином у пациентов, в биопсийном материале которых выявлены отсутствие метилирования промоторной части гена *MGMT* и наличие экспрессии белка MGMT [1, 2].

A. Pitano-Garcia и соавт. [5] (Spain sarcoma group) провели исследование по определению экспрессии микро-РНК RFC1 (reduced folate carrier 1, трансмембранный белок, обеспечивающий транспорт фолатов и метотрексата в клетку) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в опухолевом субстрате у детей с остеосаркомой. Осуществлен анализ 34 образцов биопсийного опухолевого материала у 14 детей, опухолевого материала метастатических очагов у 20 детей. В 13 (92,9%) из 14 биопсийных образцов и в 11 (68,8%) из 20 метастатических образцов выявлен низкий уровень экспрессии RFC1. Плохой гистологический ответ после неадьювантной химиотерапии (3 курсов внутривенного введения доксорубина в дозе 75 мг/м², 3 курсов внутриаириального введения цисплатина в дозе 105 мг/м², 4 курсов внутривенного введения метотрексата в дозе 14 г/м²) установлен в 45% случаев. Биопсийный опухолевый субстрат в данной группе пациентов характеризовался низким уровнем экспрессии микро-РНК RFC1 в 90% случаев в сравнении с 60% у пациентов с хорошим гистологическим ответом ($p=0,053$). Средний уровень экспрессии в биопсийном материале был статистически достоверно ниже, чем в метастатических опухолевых очагах ($p=0,024$) [5, 11]. Следовательно, в данном исследовании была отмечена тенденция к увеличению частоты выявления низкого уровня экспрессии микро-РНК RFC1 у пациентов с плохим гистологическим ответом.

C.M. Hattinger и соавт. [3] (Italian sarcoma group) представили результаты исследования, целью которого было определение прогностической значи-

мости экспрессии белка ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1) в биопсийном опухолевом материале у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, которым проведено программное лечение ISG/OS-oss и ISG/SSG1. Образец опухоли считался позитивным при наличии score 2–3: score 1 (1–10% позитивных ядер), score 2 (11–50% позитивных ядер), score 3 (более чем 50% позитивных ядер). ERCC1-позитивный вариант опухоли (score 2–3) был выявлен у 30 (30%) больных. При проведении программы ISG/OS-oss в группах пациентов с ERCC1-негативным/score 1 и ERCC1-позитивным (score 2–3) вариантом опухоли 5-летняя общая выживаемость и бессобытийная выживаемость составили 91 и 38%; 57 и 25% ($p=0,001$; $p=0,042$), при проведении программы ISG/SSG1 – 82 и 64%; 69 и 36% ($p=0,022$; $p=0,028$), при проведении обеих программ терапии – 82 и 50%; 62 и 34% ($p<0,001$; $p=0,006$). Следовательно, установлена статистически достоверная взаимосвязь между ERCC1-позитивным вариантом опухоли и более низкими уровнями 5-летней общей выживаемости и бессобытийной выживаемости [3].

A. Nguyen и соавт. [4] представили результаты исследования по определению прогностической значимости экспрессии белка TOP2A (topoisomerase DNA 2 α) и наличия реаранжировки гена *TOP2A* в биопсийном опухолевом материале у 105 детей с остеосаркомой, которым осуществлено лечение по протоколу SFOP OS94. Пациенты с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы составили 17%. После проведения неадьювантной химиотерапии хороший гистологический ответ был выявлен у 56 (53%) больных, плохой гистологический ответ – у 49 (47%). Методом ПЦР в реальном времени амплификация гена *TOP2A* и делеция гена *TOP2A* были выявлены у 21 (21,2%) и 25 (25,3%) пациентов соответственно. У 53 (53,5%) детей реаранжировки гена *TOP2A* не обнаружено. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием реаранжировки гена *TOP2A* (амплификации и делеции) и наличием хорошего гистологического ответа после неадьювантной полихимиотерапии ($p=0,004$). Кроме того, отмечена тенденция к достижению более низких уровней 5-летней общей выживаемости и бессобытийной выживаемости у пациентов, в опухолевых клетках которых была выявлена амплификация гена *TOP2A* ($p=0,09$ и $p=0,06$). Определение экспрессии белка TOP2A проведено у 17 пациентов при иммуногистохимическом исследовании. Средний (2+) и высокий (3+) уровни экспрессии выявлены у всех больных, экспрессия выше 30% – у 12 (70,5%) из 17 детей. Не установлено статистически достоверной взаимосвязи между экспрессией белка TOP2A выше 30% и наличием амплификации или делеции гена *TOP2A* ($p>0,05$) в связи с недостаточным числом наблюдений [4].

Х. Хiao и соавт. [6] представили результаты исследования персонализированного подхода к назначению химиотерапии в зависимости от наличия или отсутствия маркеров лекарственной резистентности у 28 больных с локализованным вариантом остеосаркомы. Средний возраст пациентов составил 20,1 года. Для определения чувствительности к химиопрепаратам применялись следующие маркеры: к доксорубину — экспрессия микро-РНК TOP2A, мутация гена *ABCB1*, мутация гена *GSTP1*; к цисплатину — экспрессия микро-РНК ERCC1, BRCA1, мутация генов *XRCC1-exon6* и *XRCC1-exon10*, к ифосфамиду — мутация *CYP2C9*3*. Высокий уровень чувствительности к ифосфамиду выявлен у всех пациентов, к цисплатину — у 11 (39,2%) из 28, к доксорубину — у 6 (21,4%); средний и высокий уровни чувствительности к цисплатину — у 17 (60,7%) из 28, к доксорубину — у 20 (71,4%). Химиотерапия с учетом чувствительности опухоли к препаратам проведена 8 (28,5%) из 28 больных. В данной группе выявлен только 1 рецидив заболевания, в то время как в остальной группе из 20 пациентов выявлено 4 рецидива, в 1 случае — прогрессирование во время неадекватной химиотерапии и в 1 случае — фатальный исход от токсичности терапии. Средняя продолжительность наблюдения за группами не указана и статистически достоверной разницы не получено в связи с недостаточным количеством наблюдений [6].

Маркеры опухолевых клеток

Особого внимания заслуживает изучение маркеров стволовых опухолевых клеток CD133 (Prominin 1) и OCT4 (Octamer-binding transcription factor 4), а также транскрипционных факторов STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) и C-MYC (myelocytomatosis viral oncogene homolog), которыми определяется инвазивный и метастатический потенциал опухоли [12–14]. Так, в работе А. Не и соавт. [8] была отмечена достоверная корреляция между экспрессией CD133 в опухолевых клетках и более высокой частотой метастатического поражения, более низкой медианой общей выживаемости. CD133-позитивный вариант выявлен у 46 (65,7%) из 70 пациентов, у 6 (37,5%) из 16 в группе с локализованным вариантом остеосаркомы и у 40 (74%) из 54 в группе с первичным метастатическим вариантом ($p=0,002$). Медиана общей выживаемости была статистически достоверно ниже в группе с CD133-позитивным вариантом опухоли ($p=0,000$). При проведении исследования «Transwell invasion» установлен достоверно более высокий инвазивный потенциал CD133-позитивного варианта опухоли ($p<0,05$). Методом ПЦР в реальном времени установлен более высокий уровень экспрессии микро-РНК OCT4 в CD133-позитивном варианте опухоли ($p<0,05$) [8].

J.I. Li и соавт. [15] в экспериментальной модели на клеточных линиях показали, что около 80% клеток в CD133-позитивном варианте опухоли находятся в G0/G1 фазах клеточного цикла ($p<0,01$). Кроме того, методом ПЦР в реальном времени был выявлен достоверно более высокий уровень экспрессии гена множественной лекарственной резистентности (*MDR1*) в CD133-позитивном варианте опухоли ($p<0,05$) [15]. В представленных исследованиях [8, 15] установлены механизмы лекарственной резистентности, инвазии и метастазирования при CD133-позитивном варианте опухоли.

В работах В. Ту и соавт. [10, 16] было отмечено значение активации мезенхимальными стволовыми клетками IL6R/STAT3/p-STAT3tyr705 сигнального пути для повышения метастатического потенциала опухолевых клеток на примере клеточных линий (Saos 2 и U2-OS). Установлена взаимосвязь между повышением экспрессии p-STAT3tyr705 и повышением экспрессии маркеров лекарственной резистентности MRP (multidrug resistance protein) и MDR1. Отмечено также повышение чувствительности к доксорубину, но не к цисплатину при ингибировании данного сигнального пути. G. Han и соавт. [17] на примере клеточных линий (MG63 и SAOS2) показали, что повышение экспрессии C-MYC приводит к активации MEK-ERK сигнального пути и увеличению экспрессии MMP2 и MMP9, которые способствуют усилению инвазивного и метастатического потенциала опухоли.

Х. Wu и соавт. [18] исследовали прогностическую значимость экспрессии C-MYC в биопсийном опухолевом материале у 56 детей с остеосаркомой, которым проведено лечение с применением метотрексата, цисплатина, доксорубина. Экспрессия протеина C-MYC выявлена у 48 (85,7%) из 56 пациентов. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием экспрессии C-MYC и снижением апоптотического индекса ($p<0,05$). Кроме того, в группе больных с C-MYC-позитивным вариантом опухоли и интенсивностью экспрессии на 2+ и 3+ выявлен достоверно более низкий уровень 3-летней общей выживаемости ($p<0,05$) [18]. Следовательно, в работах [10, 16–18] отмечено значение транскрипционных факторов в развитии лекарственной резистентности, инвазии и метастазировании опухоли.

Инновационные терапевтические подходы

Инновационные терапевтические подходы применяются преимущественно у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания. В настоящее время выделяют следующие ключевые направления:

1. Применение препаратов моноклональных антител;
2. Опухольмодифицирующая терапия с применением азотсодержащих бисфосфонатов;

3. Применение химиотерапевтических препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназные ингибиторы, mTOR ингибиторы);

4. Использование препаратов, способствующих активации опухоляссоциированных макрофагов.

V. Rossi и соавт. [9] представили результаты исследования, направленного на определение экспрессии VEGF (vascular endothelial growth factor) в биопсийном опухолевом субстрате и в опухолевом материале после неадьювантной химиотерапии (2 курсов MAP) у 16 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, которым проведено программное лечение по протоколу SSG XIV. Оценивались 4 уровня экспрессии: отрицательный и низкий – при уровне экспрессии <25%, средний – при 25–50% (1+), высокий – при 50–75% (2+), очень высокий – при >75% (3+). Средний и высокие уровни экспрессии VEGF в биопсийном опухолевом материале выявлены у 11 (у 6 – средний, у 5 – высокий) из 16 пациентов. После неадьювантной химиотерапии и удаления первичного опухолевого очага экспрессия VEGF установлена во всех образцах; кроме того, отмечалось увеличение экспрессии в образцах, которые были позитивны при первичном исследовании.

Высокий и очень высокий уровни экспрессии, увеличение экспрессии после неадьювантной химиотерапии статистически достоверно коррелировали с локализацией первичного опухолевого очага в бедренной кости ($p=0,02$), с появлением локального рецидива ($p=0,04$) и/или ранних метастатических очагов в легких ($p=0,04$), с фатальным исходом от рефрактерного течения заболевания ($p=0,04$). Следовательно, наличие экспрессии VEGF в биопсийном материале, увеличение экспрессии VEGF после неадьювантной химиотерапии являются факторами неблагоприятного прогноза заболевания [9]. Но данное исследование требует продолжения в связи с тем, что в него включено небольшое число пациентов.

Кроме того, T. Ohba и соавт. [19] показали в эксперименте *in vivo* с применением клеточных линий остеосаркомы человека (TE85 и 143B) механизм аутокринной стимуляции опухолевой трансформации и пролиферации на примере VEGF/VEGFR-сигнального пути. В данной работе проводилась оценка экспрессии VEGF-A, VEGFR микро-РНК.

В настоящее время накоплен небольшой опыт применения у детей с остеосаркомой препарата бевацизумаб, который представляет собой частично гуманизированное моноклональное антитело к VEGF-A, IgG1, реализующее свою активность через второй тип иммунопатологических реакций (антителоопосредованную комплементзависимую цитотоксичность, антителоопосредованную клеточнозависимую цитотоксичность) [20]. D.C. Turner и соавт. (St. Jude Children's research hospital) представили предварительные

результаты применения бевацизумаба в комбинации с неадьювантной химиотерапией (2 курсами MAP) у 27 детей с остеосаркомой. Препарат применялся в дозе 15 мг на 1 кг массы тела. Предусмотрено 3 введения за время неадьювантной химиотерапии. Установлен удовлетворительный профиль токсичности. Исследование NCT00667342 продолжается [21].

Еще в 1999 г. сотрудники Memorial Sloan-Kettering Cancer Center представили результаты исследования по оценке влияния экспрессии ErbB2 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 2) на характер гистологического ответа после неадьювантной полихимиотерапии и на уровни общей выживаемости и бессобытийной выживаемости. В исследование были включены 53 пациента. Гиперэкспрессия ErbB2 была обнаружена у 42% больных во всей исследуемой группе, у 50% с метастатическим вариантом и у 76% в момент выявления рецидива или рефрактерного течения заболевания; гиперэкспрессия ErbB2 статистически достоверно коррелировала с плохим гистологическим ответом ($p=0,02$) и низкой бессобытийной выживаемостью ($p=0,05$): 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы и ErbB2-позитивным статусом составила 47%, с ErbB2-негативным статусом – 79% [7].

Получены противоречивые данные о прогностической значимости ErbB2-позитивного статуса у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. В 2002 г. японской группой, занимающейся изучением остеосаркомы (Japanese Osteosarcoma Group), опубликованы результаты исследования, в которое с 1984 по 1995 г. были включены 155 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. При этом 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов с ErbB2-позитивным статусом составила 45%, с ErbB2-негативным статусом – 72% [22].

В 2014 г. Американской детской онкологической группой (COG) представлены совершенно иные результаты исследования, в которое с 1999 по 2002 г. включены 135 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. Только у 13% пациентов отмечен ErbB2-позитивный статус. При этом 5-летняя общая выживаемость у пациентов с ErbB2-позитивным статусом составила 73%, с ErbB2-негативным статусом – 72%, 5-летняя бессобытийная выживаемость – 59 и 69% соответственно. Статистически достоверных различий по выживаемости не отмечено [23]. Таким образом, было подтверждено, что ErbB2 может рассматриваться в качестве потенциальной мишени для таргетной терапии при метастатическом варианте, рецидиве и рефрактерном течении заболевания.

Американской детской онкологической группой (COG) представлены результаты II фазы клинических испытаний препарата трастузумаб (герцептин) в комбинации с полихимиотерапией MAPIE у 96 пациентов с первичным метастатическим вариантом

остеосаркомы. Данное исследование проводилось с 2001 по 2005 г. Трастузумаб представляет собой частично гуманизированное IgG1κ моноклональное антитело к ErbB2, которое также реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций (антителоопосредованную комплементзависимую цитотоксичность, антителоопосредованную клеточнозависимую цитотоксичность). Препарат вводился в дозе 4 мг на 1 кг массы тела на 1-й неделе, затем 2 мг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю (всего 34 введения) только у пациентов, в опухолевом субстрате которых выявлена экспрессия ErbB2. Оперативное удаление первичного опухолевого очага выполнялось на 11-й неделе. Аджьювантная химиотерапия начиналась с 13-й недели.

В группе с трастузумабом хороший гистологический ответ выявлен у 56% пациентов, без трастузумаба – у 40%, плохой гистологический ответ – у 44 и 60% соответственно. При этом 3-летняя общая выживаемость и бессобытийная выживаемость в группе пациентов, получивших лечение с трастузумабом, составили 59 и 32%, а в группе пациентов, получивших лечение без трастузумаба, – 50 и 32% соответственно. Следовательно, применение трастузумаба с полихимиотерапией MAPIE привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не к увеличению общей и бессобытийной выживаемости [24].

Особый интерес вызывает опухольмодифицирующая терапия с применением азотсодержащих бисфосфонатов. В настоящее время выявлены следующие механизмы действия этих соединений: активация апоптоза опухолевой клетки по каспазному механизму (опосредованно через протеин Rb и P53) и без участия каспазного механизма (увеличение AIF – апоптоз индуцирующего фактора); увеличение экспрессии TRAIL-DR5 (TNF-related apoptosis-inducing ligand – death receptor 5, TRAIL – индуцированного апоптоза); уменьшение экспрессии RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – лиганда рецептора активации ядерного фактора κB) в клетках остеосаркомы, которое приводит к подавлению пролиферации опухолевых клеток, активности остеокластов, изменению микроокружения опухоли, к снижению резорбции костной ткани и риска метастазирования; активация γδT клеточной цитотоксичности; активация опухольассоциированных макрофагов [25–29]. Кроме того, подтвержден потенцирующий эффект азотсодержащих бисфосфонатов в отношении цисплатина и доксорубицина [30].

Накоплен небольшой опыт применения данных препаратов у детей с остеосаркомой. P.A. Meyers и соавт. [31] опубликовали результаты исследования сочетанного применения памидроната с химиотерапией MAP. В исследование включены 40 пациентов: 32 в возрастной группе моложе 18 лет, 29 – с локализованным вариантом остеосаркомы, 11 – с пер-

вичным метастатическим вариантом. В соответствии с программой памидронат вводился 1 раз в месяц в дозе 2 мг на 1 кг массы тела через 48–72 ч после введения доксорубицина, метотрексата, суммарно 12 введений.

Оперативное удаление первичного опухолевого очага выполнялось на 11-й неделе. Аджьювантная химиотерапия начиналась с 13-й недели. Удаление метастатических очагов проводилось индивидуально на этапе адьювантной терапии. Частота достижения хорошего и плохого гистологического ответа не указаны. Однако получены достаточно высокие уровни 5-летней общей и бессобытийной выживаемости: соответственно 93 и 72% у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, 64 и 45% у пациентов с метастатическим вариантом [24].

Американской детской онкологической группой (COG) были представлены результаты пилотного протокола AOST06P1, направленного на изучение сочетанного применения золедроновой кислоты с полихимиотерапией MAPIE у детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. В данное исследование включены 24 пациента. Золедроновая кислота вводилась в дозе 1,2–3,5 мг на 1 м² поверхности тела в каждом курсе химиотерапии. Установлена максимальная переносимая доза золедроновой кислоты, которая составила 2,3 мг на 1 м² поверхности тела. Уровни 2-летней общей и бессобытийной выживаемости достигли 60 и 32% соответственно [29].

S. Piperno-Neumann и соавт. [30] представили результаты III фазы рандомизированного исследования OS 2006, целью которого было выявление потенцирующего эффекта золедроновой кислоты при сочетанном применении с полихимиотерапией MIE и MAP. В исследование включены 217 детей: 107 в группе контроля и 110 в группе с золедроновой кислотой. Группы пациентов были статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, очагам первичного и метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли. Золедроновая кислота вводилась в дозе 0,05 мг на 1 кг массы тела (максимальной дозе 4 мг) с каждым курсом химиотерапии (IE и AP).

Неадьювантная химиотерапия состояла из 2 курсов IE (ифосфамид (I) 12 г на 1 м² поверхности тела, этопозид 300 мг на 1 м² поверхности тела) и 7 введений высокодозного метотрексата (M) 12 г на 1 м² поверхности тела). Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й неделе. Аджьювантная химиотерапия включала 2 курса MIE в группе с хорошим гистологическим ответом и 5 курсов MAP в группе с плохим гистологическим ответом. Хороший гистологический ответ после неадьювантной полихимиотерапии был достигнут у 73% пациентов. При этом не было отмечено статистически достоверных различий по достижению

хорошего гистологического ответа, по уровням общей выживаемости и бессобытийной выживаемости в группах пациентов, получавших программное лечение с золедроновой кислотой или без нее. Число событий в группе с золедроновой кислотой составило 42% (47/110), в группе без золедроновой кислоты – 31% (34/107). Следовательно, в данном исследовании показана высокая эффективность курсов химиотерапии IE в сочетании с метотрексатом в неадекватном режиме. Наличие потенцирующего эффекта применения золедроновой кислоты не доказано [31].

Рефрактерные формы остеосаркомы

В терапии рефрактерных форм остеосаркомы также используются препараты, влияющие на различные клеточные сигнальные пути. Понимание механизмов опухолевой активации открывает возможность применения мультикиназных и mTOR (mammalian target of rapamycin complex) ингибиторов. N. Peng и соавт. [32] и S. Takagi и соавт. [33] в эксперименте *in vitro* на клеточных линиях (SaOS2, MG63, HOS) показали патофизиологические механизмы цитокининдуцированной опухолевой трансформации и пролиферации через активацию VEGF/VEGFR/PI3K (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase)/АКТ (Protein kinase B) и PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor)/PI3K/АКТ сигнальных путей [32, 33]. Наиболее изученными препаратами из данной группы в настоящее время являются сорафениб (нексавар) и эверолимус (афинитор) [34]. Сорафениб представляет собой неселективный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность различных клеточных сигнальных путей, в частности VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , в то время как эверолимус является mTOR-ингибитором [35].

У. Pignochino и соавт. [36] из Italian Sarcoma Group опубликовали результаты преclinical исследования (*in vitro* и *in vivo*), в котором был отмечен взаимный потенцирующий противоопухолевый эффект эверолимуса и сорафениба в отношении клеточных линий остеосаркомы (KHOS, MNNG-HOS, U2OS). Влияние эверолимуса и сорафениба на mTORC1/mTORC2 проявляется в уменьшении экспрессии mTORC1 и увеличении экспрессии mTORC2, чем обеспечиваются проапоптотический и антипролиферативный эффекты. При сочетанном применении эверолимуса и сорафениба происходит уменьшение экспрессии как mTORC1, так и mTORC2 [36].

С 2008 по 2009 г. G. Grignani и соавт. [37] из Italian Sarcoma Group провели II фазу клинических испытаний препарата сорафениб у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. В исследование включены 35 пациентов старше 14 лет. Частичный ответ был достигнут у 5 (14%) больных, стабилизация заболевания – у 12 (34%). Общая частота ответа составила 48%. При этом 4-месячная

выживаемость без прогрессирования заболевания была 45% (15 из 35) [37].

С 2011 по 2013 г. G. Grignani и соавт. [38] провели вторую фазу клинических испытаний комбинации препаратов эверолимуса и сорафениба у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы после стандартной полихимиотерапии MAP (исследование NCT01804374). В исследование включены 38 пациентов старше 18 лет. Эверолимус вводился в дозе 5 мг 1 раз в день, сорафениб – 400 мг 2 раза в день. Длительность курса химиотерапии составила 28 дней. Частичный ответ был достигнут у 4 (10%) пациентов, стабилизация заболевания – у 20 (53%). Общая частота ответа – 63%. Этот показатель на 15% больше, чем в исследовании, в котором сорафениб применялся в монорежиме. При этом 4-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания составила 58%, 6-месячная – 45% (17 из 38) [38]. Применение комбинации препаратов эверолимус/сорафениб привело к достижению частичного ответа в 35,7% случаев при удовлетворительном профиле токсичности [39].

В настоящее время проведен ряд исследований, направленных на изучение роли опухоль-ассоциированных макрофагов. Активация опухоль-ассоциированных макрофагов может осуществляться за счет применения препаратов липосомальных трипептидов (мифамуртид), препаратов интерферонов (интерферона альфа-2A). Р.А. Meyers и соавт. [40] представили результаты рандомизированного исследования CCG 7921/POG 9351, проведенного с 1993 по 1997 г. В исследование были включены 662 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы.

Особенностью в линии терапии А было применение 2 курсов неадекватной химиотерапии MAP; в линии терапии В – 2 курсов неадекватной химиотерапии MAi, альтернирующие курсы MAP и MAi на этапе адекватной химиотерапии. Оперативное удаление первичного опухолевого очага выполнялось на 10-й неделе. Мифамуртид (МТР) вводился в дозе 2 мг на 1 м² поверхности тела 2 раза в неделю 12 нед, затем 1 раз в неделю 24 нед в соответствии с рандомизацией. Механизм действия МТР заключается в активации моноцитов/макрофагов, обладающих противоопухолевой активностью. Эффект МТР реализуется в результате связывания со специфическими рецепторами TLR4 (toll-like receptor 4) и NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2 receptor) с последующим изменением активности клеточных сигнальных путей (ERK1/2 – extracellular-signal regulated kinase 1/2; NF- κ B – nuclear factor kappa-B, AP1 – adapter protein 1) [41].

После удаления первичного опухолевого очага хороший гистологический ответ в группе А был достигнут у 42% пациентов, в группе В – у 48%, плохой гистологический ответ в группе А – 58%, в группе В – 52%. При этом 6-летняя общая выжи-

ваемость составила 74%, без применения МТР – 70%, с МТР – 78%; бессобытийная выживаемость – 64%, без применения МТР – 61%, с МТР – 67%. В группе А: общая выживаемость без применения МТР – 71%, с МТР – 75%; бессобытийная выживаемость без МТР – 64%, с МТР – 63%. В группе В: общая выживаемость без применения МТР – 71%, с МТР – 75%; бессобытийная выживаемость без МТР – 64%, с МТР – 63%. Добавление МТР к полихимиотерапии привело к статистически достоверному увеличению 6-летней общей выживаемости с 70 до 78% ($p=0,03$), а также отмечена тенденция к увеличению бессобытийной выживаемости, преимущественно в группе В ($p=0,08$) [23].

Т. Kubo и соавт. [42] опубликовали результаты пилотного исследования, в котором определялась прогностическая значимость уровня экспрессии рецепторов интерферона α/β у 40 пациентов с локализованной остеосаркомой, получивших лечение по программе NECO95J. У 45% больных была выявлена экспрессия рецепторов интерферона α/β . При проведении многофакторного статистического анализа была отмечена достоверная связь между экспрессией рецепторов интерферона α/β и 5-летней общей выживаемостью и выживаемостью без метастатического поражения. При этом 5-летняя общая выживаемость при наличии в опухолевом субстрате экспрессии рецептора интерферона α/β составила 81%, в отсутствие экспрессии – 47% ($p=0,043$), 5-летняя бессобытийная выживаемость – соответственно 75 и 41% ($p=0,023$). Данное исследование подтверждает возможность применения препаратов интерферона при лечении пациентов с остеосаркомой с гиперэкспрессией рецепторов интерферона α/β [42].

S.S. Bielack и соавт. [43] представили результаты исследования EURAMOS1 у пациентов с хорошим гистологическим ответом после неадьювантной химиотерапии MAP. В возрастной группе до 30 лет линия терапии MAP проведена 359 пациентам, линия MAP INF- α 2b – 357 пациентам, в возрастной группе

до 20 лет – 333 (92,7%) и 332 (92,9%) соответственно. Группы были статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичного опухолевого очага, наличию метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли.

В соответствии с программой пегилированный INF- α 2b вводился в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела (в максимальной дозе 50 мг) 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем 1 мг на 1 кг массы тела (в максимальной дозе 100 мг) 1 раз в неделю (с 30-й по 104-ю неделю программного лечения). В группе из 630 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы выявлено 135 событий; 72 – у пациентов, получивших линию терапии MAP; 63 – у пациентов, получивших линию терапии MAP INF- α 2b. При этом 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 77 и 80% соответственно. Следовательно, применение INF- α 2b в качестве поддерживающей терапии после MAP у пациентов с хорошим гистологическим ответом не привело к увеличению бессобытийной выживаемости [42].

Заключение

Таким образом, результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания остаются неудовлетворительными. В настоящее время выявлены молекулярно-биологические факторы, определяющие чувствительность к химиотерапии, инвазивный и метастатический потенциалы опухоли, а также прогноз заболевания, среди которых особого внимания заслуживают экспрессия белка MGMT, метилирование промоторной части гена MGMT, экспрессия белков ERCC1, VEGF, CD133, p-STAT3^{tyr705}, C-MYC, экспрессия микро-РНК RFC1 и наличие реаранжировки гена TOP2A. Важно отметить, что не проводилось комплексной оценки значения данных маркеров для гистологического ответа на неадьювантную химиотерапию и показателей выживаемости у пациентов с остеосаркомой.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cui Q., Jiang W., Guo J., Cheng L., Dingfeng L., Xiaohong W. et al. Relationship between hypermethylated MGMT gene and osteosarcoma necrosis rate after chemotherapy. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 587–591. DOI: 10.1007/s12253-010-9354-7
2. Cui Q., Li D., Liu C., Guo G., Liu S., Liu Y. et al. The significance of MGMT protein detection in evaluation of osteosarcoma necrosis rate after cisplatin chemotherapy. *Bosnian J Basic Med Sci* 2011; 11(2): 80–83.
3. Hattinger C.M., Michelacci F., Sella F., Magagnoli G., Benini S., Gambarotti M. et al. ERCC1 protein expression predicts survival in patients with high-grade, non-metastatic osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Histopathol* 2015; 67(3): 338–347. DOI: 10.1111/his.12653
4. Nguyen A., Lasthaus C., Guerin E., Marcellin L., Pancreach E., Gaub M. et al. Role of topoisomerases in pediatric high grade osteosarcomas: TOP2A gene is one of the unique molecular biomarkers of chemoresistance. *Cancer* 2013; 5: 662–675. DOI: 10.3390/cancers5020662
5. Pitano-Garcia A., Zalacain M., Marrodan L., San-Julian M., Sierrasesumaga L. Methotrexate in pediatric osteosarcoma: response and toxicity in relation to genetic polymorphisms and dihydrofolate reductase and reduced folate carrier 1 expression. *J Pediatr* 2009; 154(5): 688–693. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008
6. Xiao X., Wang W., Zhang H., Gao P., Fan B., Huang C. et al. Individualized chemotherapy for osteosarcoma and identification of gene mutations in osteosarcoma. *Tumour Biol* 2015; 36(4): 2437–35. DOI: 10.1007/s13277-014-2853-5
7. Gorlick R., Huvos A.G., Heller G., Aledo A., Beardley G.P., Healey J.H. et al. Expression of HER2/erbB-2 Correlates

- With Survival in Osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2781–2788. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2781
8. He A., Qi W., Huang Y., Feng T. CD133 expression predicts lung metastases and poor prognosis in osteosarcoma patients: a clinical and experimental study. *Exp Therap Med* 2012; 4: 435–441. DOI: 10.3892/etm.2012.603
 9. Rossi B., Schinzari G., Maccauro G., Scaramuzza L., Signorelli D., Rosa M. et al. Neoadjuvant multidrug chemotherapy including high-dose methotrexate modifies VEGF expression in osteosarcoma: an immunohistochemical analysis. *BMC Musculoskeletal Dis* 2010; .gov/pmc/articles/PMC2835659/pdf/1471-2474-11-34.pdf
 10. Tu B., Du L., Fan Q.M., Tang Z., Tang T. STAT3 activation by IL6 from mesenchymal stem cell promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma. *Cancer letters* 2012; 325: 80–88. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.06.006
 11. Yang R., Qin J., Hoang B.H., Healey J., Gorlick R. Polymorphism and methylation of the reduced folate carrier in osteosarcoma. *Clin Orthoped Rel Res* 2008; 466: 2046–2051. DOI: 10.1007/s11999-008-0323-3
 12. Abarategi A., Tornin J., Martinez-Cruzado L., Hamilton A., Martinez-Campos E., Rodrigo J. et al. Osteosarcoma: cells of origin, cancer stem cells, and target therapies. *Stem Cells Inter* 2016; <https://www.hindawi.com/journals/sci/2016/3631764>
 13. Fan H., Liu G., Zhao C., Li X., Yang X. Transcription factor OCT4 promotes osteosarcoma by regulating IncRNAK055347. *Oncol letters* 2017; 13: 396–402. DOI: 10.3892/ol.2016.5400
 14. Posthuma DeBoer J., van Royen B.J., Helder M.N. Mechanisms of therapy resistance in osteosarcoma: a review. *Oncol Discov* 2013; .
 15. Li J.J., Zhong X.Y., Li Z.Y., Cai J.F., Zou L., Li J.M. et al. CD133 expression in osteosarcoma and derivation of CD133 cells. *Mol Med Rep* 2013; 7: 577–584. DOI: 10.3892/mmr.2012.1231
 16. Tu B., Zhu J., Liu S., Wang L., Fan Q., Hao Y. et al. Mesenchymal stem cells promote osteosarcoma cell survival and drug resistance through activation of STAT3. *Oncotarget* 2016; 7(30): 48296–48308. DOI: 10.18632/oncotarget.10219
 17. Han G., Wang Y., Bi W. C-MYC overexpression promotes osteosarcoma cell invasion via activation of MEK-ERK pathway. *Oncol Res* 2012; 20: 149–156. DOI: 10.3727/096504012X1352227232237
 18. Wu X., Cai Z.D., Lou L.M., Zhu Y.B. Expressions of p53, C-MYC, BCL2 and apoptotic index in human osteosarcoma and their correlations with prognosis of patients. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: 212–216. DOI: 10.1016/j.canep.2011.08.002
 19. Ohba T., Cates A.M.M., Cole H.A., Slosky D., Haro H., Ando T. et al. Autocrine VEGF/VEGFR1 signaling in a subpopulation of cell associates with aggressive osteosarcoma. *Mol Cancer Res* 2014; 12(8): 1100–1111. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0037
 20. Han K., Peyret T., Quartino A., Gosselin N. Bevacizumab dosing strategy in pediatric cancer patients based on population pharmacokinetic analysis with external validation. *Brit J Clin Pharmacol* 2015; 81: 148–160. DOI: 10.1111/bcp.12778
 21. Turner D.C., Navid F., Daw N.C., Mao S., Wu J., Santana V. et al. Population pharmacokinetics of bevacizumab in children with osteosarcoma: implications for dosing. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (10): 2783–27924. DOI: 10.1158/1078-0432.
 22. Akatsuka T., Wada T., Kokai Y., Kawaguchi S., Isu K., Yamashiro K. et al. ErbB2 Expression Is Correlated with Increased Survival of Patients with Osteosarcoma. *Cancer* 2002; 94: 1397–404. DOI: 10.1002/cncr.10360
 23. Gorlick S., Barkauskas D.A., Krailo M., Piperdi S., Sowers R., Gill J. et al. HER-2 Expression is Not Prognostic in Osteosarcoma; A Children’s Oncology Group Prospective Biology Study. *Ped Blood Cancer* 2014; 61: 1558–1564. DOI: 10.1002/pbc.25074
 24. Ebb D., Holcombe G., Karen M., Bernstein M., Gorlick R., Lipshultz S. et al. Phase II Trial of Trastuzumab in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Metastatic Osteosarcoma With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(20): 2245–2551. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4546
 25. Akiyama T., Dass C.R., Choong P.F. Novel therapeutic strategy for osteosarcoma targeting osteoclast differentiation, bone-resorbing activity, and apoptosis pathway. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(11): 3461–69. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0530
 26. Clezardin P., Benzaid I., Croucher P.I. Bisphosphonates in preclinical bone oncology. *Bone* 2011; 49: 66–70. DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.017
 27. Lee J.A., Jung J.S., Kim D.H., Lim J.S., Kim M.S., Kong C.B. et al. RANKL Expression Is Related to Treatment Outcome of Patients With Localized, High-Grade Osteosarcoma. *Ped Blood Cancer* 2010; 56: 738–743. DOI: 10.1002/pbc.22720
 28. Li Z. Potential of human $\gamma\delta$ T cells for immunotherapy of osteosarcoma. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 427–437. DOI: 10.1007/s11033-012-2077-y
 29. Goldsby R.E., Fan T.M., Vallaluna D., Wagner L., Isakoff M., Meyer J. et al. Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent chemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report from the Children’s Oncology Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2384–2391. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.03.018
 30. Piperno-Neumann S., Le Deley M.C., Redini F., Pacquement H., Marec-Berard P., Petit P. et al. Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomized, multicenter, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): 1070–1080. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30096-1
 31. Meyers P. A., Healey J.H., Chou A.J., Wexler L.H., Meroia P.R., 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
 32. Peng N., Gao S., Guo X. Silencing of VEGF inhibits human osteosarcoma angiogenesis and promotes cell apoptosis via VEGF/PI3K/AKT signaling pathway. *Amer J Transl Res* 2016; 8(2): 1005–1015.
 33. Takagi S., Ai T., Takami M., Oh-Hara T., Fujita N. Platelets promote osteosarcoma cell growth through activation of the platelet-derived growth factor receptor-AKT signaling axis. *Cancer Sci* 2014; 105(8): 983–988. DOI: 10.1111/cas.12464
 34. Shaikh A.B., Li F., Li M., He B., He X., Chen G. et al. Present advances and future perspectives of molecular target therapy for osteosarcoma. *Inter J Mol Sci* 2016; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2705853>
 35. Kansara M., Teng M.W., Smith M.J., Thomas D.M. Translational biology of osteosarcoma. *Nature Rev Cancer* 2014; 14: 722–735. DOI:10.1038/nrc3838
 36. Pignochino Y., Dell’Aglia C., Basiricò M., Capozzi F., Soster M., Marchio S. et al. The Combination of Sorafenib and Everolimus Abrogates mTORC1 and mTORC2 Upregulation in Osteosarcoma Preclinical Models. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (8): 2117–31. DOI: 10.1158/1078-0432
 37. Grignani G., Palmerini E., Dileo P., Asaifei S.D. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012; 23 (2): 508–516. DOI: 10.1093/annonc/mdr151
 38. Grignani G., Palmerini E., Ferraresi V., Bertulli R., Asaifei S.D., Tamburini A. et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical

- trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 98–107. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2
39. Fedenko A., Senzhapova E., Aliev M. Everolimus/sorafenib combination in the treatment of pediatric osteosarcomas: single center experience. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl): e22501.
40. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D., Healye 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. *Journal of clinical oncology*. 2008; 28 (9): 633–638. DOI: 10.1200/JCO.2008.14.0095
41. Ando K., Mori K., Corradini N., Redini F. Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 285–292. DOI: 10.1517/14656566.2011.543129
42. Kubo T., Shimose S., Matsuo T., Fujimori J., Arihiro K., Ochi M. et al. Interferon- α/β receptor as a prognostic marker in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 519–526. DOI: 10.2106/JBJS.J.00198
43. Bielack S.S., Smeland S., Whelan J.S., Marina N., Jovic G., Hook J.M. et al. Methotrexate, doxorubicin and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon α -2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS1 Good response Randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (20): 2279–2287. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0734

Поступила: 24.12.18

Received on: 2018.12.24

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.

Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания

И.Н. Скидан¹, А.Е. Гуляев^{2,3}, С.В. Бельмер⁴

¹Компания «БИБИКОЛЬ РУС», Мытищи, Россия;

²Центр наук о жизни «Назарбаев Университет», Нур-Султан, Республика Казахстан;

³Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas

I.N. Skidan¹, A.E. Gulyaev^{2,3}, S.V. Belmer⁴

¹BIBIKOL RUS, Mytishchi, Russia;

²Center for Life Sciences "Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

³Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Area – Yugra, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Аксиоматично, что грудное молоко является лучшей пищей для новорожденного, снабжающей его энергией, высококачественными пищевыми нутриентами, а также большим разнообразием биологически активных компонентов, необходимых для адекватного физического и психомоторного развития. Действуя либо в составе сложных биологических структур, либо отдельно, компоненты грудного молока, в том числе персонализированные микробные и иммунные, на молекулярном и клеточном уровне регулируют морфогенез, определяют характер метаболизма, направляют развитие мукозального иммунитета в организме ребенка. Понятно, что однозначно выявить какой-либо компонент грудного молока в качестве основного, определяющего его функциональную активность и обеспечивающего преимущества естественного вскармливания, невозможно. Цель данного обзора – описание роли пребиотиков в грудном молоке и формулах детского питания для формирования и поддержания здоровой микробиоты кишечника ребенка, представляющей ключевое звено формирования нормального пищеварения, функционально состоятельной иммунной системы и обмена веществ.

Ключевые слова: грудное вскармливание, детские адаптированные смеси, олигосахариды грудного молока, инулин, олигофруктоза, Orafiti®Synergy1.

Для цитирования: Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Бельмер С.В. Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 37–50. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–37–50

It is fundamental truth that breast milk is the best food for a newborn, providing it with energy, high-quality nutrients, as well as a large variety of biologically active components necessary for adequate physical and psychomotor development. Acting either as part of complex biological structures or separately, the breast milk components, including personalized microbial and immune, regulate morphogenesis at the molecular and cellular level, determine the metabolism nature, guide the development of mucosal immunity in the child's body. It is impossible to identify any component of breast milk as the main component that determines its functional activity and provides the benefits of natural feeding. The purpose of this review is to describe the role of prebiotics in breast milk and infant formula for the formation and maintenance of a healthy baby intestinal microbiota, which is a key element in the formation of normal digestion, a functionally sound immune system and metabolism.

Key words: breastfeeding, adapted infant formula adapted, oligosaccharides of breast milk, inulin, oligofructose, Orafiti®Synergy1.

For citation: Skidan I.N., Gulyaev A.E., Belmer S.V. Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 37–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–37–50

Грудное вскармливание давно является предпочтительным выбором с установленными краткосрочными и долгосрочными преимуществами. Множество рандомизированных клинических исследований доказывают, что дети на грудном вскармливании менее склонны к развитию инфекций.

В частности, у них снижается риск развития воспалительных заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта, а также среднего отита по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Метаанализ результатов 33 исследований с младенцами, получавшими заменители грудного молока,

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Скидан Игорь Николаевич – к.м.н., рук. научного отдела компании «ООО Бибиколь Рус»;

e-mail: med_adviser@bibicall.ru

141006 Россия, Московская область, Мытищи, Олимпийский пр-т, вл. 29, стр. 2

Гуляев Александр Евгеньевич – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. центра наук о жизни «Назарбаев Университет», вед. науч. сотр. кафедры патофизио-

логии и общей патологии медицинского института Сургутского государственного университета

010000 Республика Казахстан, Нур-Султан, пр-т Кабанбай Батыра, д. 53

Бельмер Сергей Викторович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

продемонстрировал, что тяжелые инфекции в этой группе регистрировались в 3 раза чаще, чем в группе детей, находившихся на исключительно грудном вскармливании как минимум до 4 мес [1]. Исследования выявили и другие преимущества грудного вскармливания, выражавшиеся в том числе в низкой частоте развития синдрома внезапной детской смерти, некротизирующего энтероколита, атопических заболеваний, детского ожирения и улучшенной нейрокognитивной функции [2–4].

Многолетнее изучение влияния грудного вскармливания на формирование здоровья позволило формализовать широкие знания в так называемую концепцию DOHaD (Developmental Origin of Health and Diseases), которую можно представить как систему взглядов на пре- и постнатальное формирования предпосылок для возникновения заболеваний и/или различных состояний здоровья на протяжении всего жизненного цикла человека [5, 6]. Появляется все больше научных доказательств того, что эпигенетические модификации в критические периоды раннего онтогенеза, такие как метилирование нуклеиновых кислот, модификация белков-гистонов или негистоновых белков хроматина, интерференция некодирующих РНК, могут существенно влиять на дальнейшее развитие ребенка и риск возникновения целого ряда заболеваний, в том числе во взрослом возрасте. Рациональному питанию беременных женщин, кормящих матерей, а также детей, особенно раннего возраста, отводят в этом ключевую роль [6]. В научной литературе в связи с этим подчеркивается важность так называемого жизненного курса (life course) — подхода, основанного на концепции «первых 1000 дней». Согласно этой концепции фундамент, на котором будет строиться здоровье взрослого человека, закладывается в момент зачатия, а формирование его продолжается в течение всего периода внутриутробного развития и далее примерно до двухлетнего возраста [7].

В настоящее время научно-медицинское сообщество едино в понимании безусловных преимуществ грудного вскармливания, основанном на следующих доказательствах:

- снижение риска смерти у детей;
- снижение частоты респираторных и желудочно-кишечных инфекций в первые недели жизни;
- улучшение когнитивного развития ребенка, включая эмоционально-коммуникационное и познавательное.

Помимо этих преимуществ грудного вскармливания для ребенка, не стоит забывать о положительном его влиянии на организм матери, в том числе в долгосрочной перспективе:

- снижение риска развития рака молочной железы и яичников;
- снижение риска развития сахарного диабета 2-го типа;

- более быстрая нормализация массы тела после рождения ребенка;
- возможность отказа от гормональной контрацепции;
- снижение риска перелома шейки бедренной кости после менопаузы.

К числу наиболее важных биологически активных/функциональных компонентов грудного молока относят антитела, ферменты, гормоны, нейрорепептиды, факторы роста, пребиотические вещества, стволовые, соматические и бактериальные клетки, нуклеотиды, микроРНК. Установлено влияние многих из этих компонентов на экспрессию генов и участие их в эпигенетическом программировании иммунной системы и метаболизма ребенка. К настоящему времени принято считать доказанным, что грудное молоко не только обеспечивает пассивный иммунитет, но и активно модулирует иммунологическое развитие ребенка, в том числе с помощью разнообразных персонализированных микробных и иммунных факторов, передаваемых от матери [8].

Молоко матери — один из важных источников микроорганизмов, формирующих уникальный качественный и количественный состав микробиоты. Известно о нескольких сотнях видов бактерий, выделенных из грудного молока, большинство из которых являются симбиотиками или так называемыми комменсалами. Из 1 мл молока здоровых женщин высевают 10^3 – 10^4 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц) аэробных бактерий. Ребенок, находящийся на естественном вскармливании, ежедневно с молоком матери потребляет до 800 000 бактерий. В кале младенцев на исключительно грудном вскармливании наиболее часто высевают бифидобактерии следующих видов: *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve* и *B. bifidum*.

Уникальна роль женского молока в становлении мукозального иммунитета, т.е. иммунитета барьерных тканей. Большое значение в развитии иммунной защиты ребенка имеет кишечная микрофлора, формирующаяся под влиянием микробных, иммунных и иных факторов, передаваемых с молоком от матери при тесном взаимодействии с элементами мукозальной иммунной системы желудочно-кишечного тракта новорожденного. Взаимодействие комменсальных микроорганизмов с основными антигенпрезентирующими дендритными клетками в кишечнике — также ключевой элемент формирования пищевой толерантности [9]. С относительно недавнего времени комменсальные микроорганизмы, населяющие кишечник, стали причислять к оси микробиота—кишка—мозг. Это концепция, объясняющая характер их взаимного влияния и взаимодействия, а также наличие корреляции между составом кишечной микробиоты и состоянием центральной нервной системы [10]. Следует подчеркнуть, что компоненты грудного молока могут

дополнять друг друга, создавая эффект синергии, и, следовательно, являются звеньями одной цепи формирования здоровой микробиоты кишечника. Этот сложный процесс — залог нормального пищеварения, функционально состоятельной иммунной системы и здорового обмена веществ, а также эффективной утилизации ксенобиотиков, продуцирования важных для организма метаболитов и даже влияния на процессы, происходящие в высших отделах центральной нервной системы. Однозначно определить какой-либо компонент грудного молока в качестве основного, обеспечивающего преимущества естественного вскармливания, невозможно.

Цель данного обзора — описание роли пребиотических компонентов грудного молока и возможности повторения их эффектов в формулах детского питания.

Лактоза

Изучение углеводного состава молока ведется сравнительно давно:

1583 г. — средневековый алхимик из Базеля Л. Турнейссер предпринял первые попытки выделения «главной соли» молока;

1619 г. — болонский врач Фабрицио Бартолетти первым подробно описал процесс выделения лактозы из молочной сыворотки;

1694 г. — венецианский фармацевт Л. Тести впервые использовал термин «лактоза» (лат. *saccharum lactis*);

1780 г. — шведский химик-фармацевт К. Шееле причислил лактозу по химической природе к группе сахаров.

Потребовалось еще около 150 лет, прежде чем была выделена фракция грудного молока, не содержащая лактозу, а первые олигосахариды были систематически охарактеризованы.

В настоящее время углеводы грудного молока делят на 2 группы: лактоза и олигосахариды. По распространенности среди всех нутриентов грудного молока лактоза занимает первое, а олигосахариды — третье (после жира) место. По химической природе лактоза представляет собой углевод группы дисахаридов, состоящий из двух моносахаридов галактозы и глюкозы, связанных β -1 \rightarrow 4 гликозидной связью. В организме лактоза расщепляется β -галактозидазой (лактазой) — ферментом, связанным с плазматической мембраной дифференцированных энтероцитов тонкой кишки. Два моносахарида — глюкоза и галактоза — являются главными конечными продуктами переваривания молочного сахара (лактозы). В организме они поступают в кровь и через воротную вену попадают в печень.

Лактоза служит одним из основных источников энергии для большинства новорожденных млекопитающих, включая человека. У ребенка на исключительно грудном вскармливании на долю лактозы при-

ходится примерно 40% всей поступающей энергии. Концентрация лактозы в грудном молоке зависит от степени его зрелости: ~4% в молозиве и ~7% в зрелом молоке. В молоке животных концентрация лактозы существенно варьирует: следовые количества — у кенгуру, 1,8% — у китов, 4,6% — у коз, 4,7–5,1% — у коров (в зависимости от породы), 6,9% — у норок и ослиц [11–14].

На первый взгляд может показаться, что превращение глюкозы в галактозу, а затем взаимодействие глюкозы и галактозы с образованием лактозы в организме женщины в процессе лактации или гидролиз лактозы с превращением галактозы обратно в глюкозу в печени ребенка неоптимален с точки зрения затрат энергии. Однако это не так. На самом деле биологическое значение галактозы выходит за рамки ее важности в качестве пищевого нутриента или продукта метаболизма. Похоже, эволюционно это соединение выделено из ряда других, чтобы стать важнейшим структурным элементом синтеза более сложных молекул, таких как олигосахариды. Кроме того, в ходе реакции галактозилирования галактоза служит структурной единицей для образования гликолипидов и гликопротеинов, выполняющих в организме ряд важных функций. В частности, галактоза служит субстратом для синтеза цереброзидов, ганглиозидов и мукопротеинов, необходимых для формирования и нормального функционирования нервной и иммунной систем ребенка.

Активность фермента β -галактозидазы, расщепляющей лактозу, может быть низкой в течение первых недель жизни у многих рожденных в срок детей. По мере созревания желудочно-кишечного тракта в период вскармливания грудным молоком или детскими смесями активность фермента несколько возрастает, в какой-то момент достигает плато, а к концу первого года жизни начинает постепенно снижаться, приближаясь к уровню минимальной активности в течение первых 3–5 лет жизни. Врожденная непереносимость лактозы — очень редкое состояние. При этом у недоношенных и незрелых к моменту рождения детей часто встречается лактазная недостаточность. Подсчитано, что у недоношенных детей от 50 до 70% поглощенной лактозы может достигать толстой кишки. В литературе имеются противоречивые сведения относительно того, что не полностью утилизированная лактоза может служить причиной детского плача и колик [15].

Как правило, лактоза не рассматривается в качестве нутриента, не способного перевариваться и усваиваться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Однако если у индивидуумов активность β -галактозидазы недостаточна для расщепления лактозы в тонкой кишке, то оставшаяся порция последней способна перемещаться в толстую кишку, где она ферментируется с образованием короткоцепочечных жирных кислот (в том числе молочной,

уксусной, муравьиной), газов (в том числе углекислого, метана, водорода). Эти метаболиты могут подавлять развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. То есть лактозу можно рассматривать в качестве компонента, обладающего функциями пребиотиков при условии, что она не оказывает клинически значимого негативного влияния на здоровье человека.

В литературе имеются сообщения, подтверждающие бифидогенный эффект лактозы. Показано, что радиоактивно меченая лактоза ферментируется исключительно бактериями, принадлежащими классу *Actinobacteria*, в который входит род бифидобактерий. Положительное влияние лактозы на состав кишечной микрофлоры обнаружено при исследовании у детей, страдающих аллергией к белкам коровьего молока. Количество бифидобактерий значительно увеличилось, а бактериоидов и клостридий уменьшилось в результате применения лечебных смесей на основе гидролизованного белка, содержащих лактозу (по сравнению с результатами группы, которой назначались смеси на основе гидролизованного белка без лактозы) [16].

Регулярное употребление лактозы в составе молочных продуктов также влияет на микрофлору толстой кишки у взрослого человека. Так, в одной из работ японскими учеными исследовалось влияние лактозы (15 г молочного сахара в течение 6 дней) на состав кишечной микрофлоры у добровольцев с нарушением переваривания лактозы в кишечнике [17]. Установлено изменение количества и соотношения фекальных бактерий, в частности, регистрировалось снижение содержания грамотрицательных анаэробных палочковидных бактерий семейства бактериоидов и спорообразующих бактерий рода клостридий, а также увеличение титра лактобацилл, энтерококков, условно-патогенных грибов и стафилококков. Кроме того, наблюдалось увеличение в кале концентрации некоторых короткоцепочечных жирных кислот, таких как муравьиная и валериановая.

Лактоза может иметь ряд других полезных для детей и взрослых эффектов, в том числе увеличивать абсорбцию кальция, магния, марганца, фосфора, витамина С и др.

Несмотря на то что лактоза в определенных случаях проявляет умеренную пребиотическую активность, за образец «эталонных» пребиотиков грудного молока обычно принимают его олигосахариды — вещества, уникальные благодаря сложности и разнообразию строения, вариативности количества и важности выполняемых в организме ребенка функций.

Олигосахариды грудного молока.

Принято определять пребиотики как функциональные компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но ферментируются микрофлорой

толстой кишки человека, стимулируя ее рост и жизнедеятельность (согласно мнению Всемирной организации гастроэнтерологов — World Gastroenterology Organisation). Согласно самому последнему определению, предложенному Международной научной ассоциацией пробиотиков и пребиотиков (The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) в 2017 г., пребиотики — субстраты, которые избирательно используются микроорганизмами-хозяевами с последующим положительным влиянием на здоровье [18]. Можно выделить следующие эффекты: стимуляция роста и активности полезной микрофлоры, снижение pH, регуляция моторики, ингибирование патогенов, модуляция иммунной функции. Помимо этого, пребиотики повышают биодоступность некоторых минералов и витаминов. Важны также их роль в снижении уровня липопротеидов в крови, их влияние на инсулинорезистентность, а также на функцию головного мозга и когнитивное развитие посредством активных метаболитов.

В грудном молоке, кроме олигосахаридов и лактозы есть и другие компоненты, которые, не являясь пребиотиками, способны выполнять одну или несколько их функций. Так, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, полифенолы, конъюгированные жирные кислоты, полученные из полиненасыщенных жирных кислот, различные гликаны мембраны жировой глобулы молока и др. модулируют развитие микробиоты кишечника. Хотя воздействие этих компонентов нельзя считать определяющим критерием их работы, тем не менее это важный эффект, дополняющий функции олигосахаридов грудного молока.

Известно, что природный синтез олигосахаридов грудного молока осуществляется в ацинарных клетках молочной железы из 5 основных компонентов: лактозы, фукозы, галактозы, сиаловой кислоты и N-ацетилглюкозамина [19]. Синтез олигосахаридов грудного молока генетически детерминирован, а количественный и качественный их составы кодируются определенными генами и зависят от индивидуальной активности гликозил- и фукозилтрансфераз клеток молочных желез. Наиболее изучены различия в выработке олигосахаридов грудного молока в зависимости от генетически детерминированной активности фукозилтрансфераз. Описаны 4 типа олигосахаридов грудного молока [19, 20]. Известно, что активность фермента фукозилтрансферазы (FUT) 2 кодируется геном *Se* и определяет присутствие α 1,2-фукозилированных олигосахаридов грудного молока. На основе системы групп крови по Льюису FUT3 кодируется геном *Le*, который определяет присутствие α 1,4-фукозилированных олигосахаридов грудного молока. Женщины с активным локусом *Se* классифицируются как «секреторы» (*Se+*), тогда как женщины с активным локусом *Le* — «лььюис-положительные» (*Le+*). Напротив, женщины

с неактивным FUT2 или FUT3, в молоке которых отсутствуют α 1,2-фукозиллированные или α 1,4-фукозиллированные олигосахариды грудного молока, классифицируются как «несекреторы» (*Se-*) или «люйс-отрицательные» (*Le-*). Значительный разброс по составу олигосахаридов грудного молока в четырех основных типах женского молока объясняют мутациями в генах *Se* и *Le* [21].

На стадии элонгации за счет присоединения к лактозному ядру простых моносахаридов (галактозы, фукозы), моносахарида с девятиатомной углеродной цепью (сиаловой кислоты), органического соединения лакто-N-биозы или N-ацетилглюкозамина в молочной железе образуются углеводные цепи олигосахаридов различной длины и разной степени разветвленности. Еще 20 лет назад было известно о химической структуре примерно 100 олигосахаридов грудного молока. В современной научной литературе говорится о более 200 их различных структур. Предполагаемое количество разновидностей в грудном молоке – десятки тысяч [19].

В 100 мл грудного молока содержится примерно по 1 г нейтральных (фукозиллированных, включая 2'-фукозиллактозу (2'-FL), и нефукозиллированных, включая лакто-N-неотетраозу (LNnT) и 0,1 г кислых олигосахаридов (сиалированных, включая 3'-сиалиллактозу – 3-SL) и 6'-сиалиллактозу – 6-SL), при этом нейтральные олигосахариды содержатся в молоке примерно в таком же количестве, что и белки [22]. Самым распространенным является олигосахарид 2'-FL, в структуре которого лактоза фукозиллирована в области галактозы по α 1–2-связи. В 85% образцов грудного молока обнаруживали 2'-FL в концентрациях 0,06–4,65 г/л [23].

Молоко или молозиво молочных пород сельскохозяйственных животных содержит разное количество олигосахаридов; например, их количество в козьем молоке (0,25–0,3 г/л) примерно в 4–15 раз выше, чем в коровьем (0,03–0,06 г/л) или овечьем (0,02–0,04 г/л) [24]. Козье молоко характеризуется большим разнообразием олигосахаридов по сравнению с коровьим или овечьим. В литературе имеются сообщения о структурной близости спектра олигосахаридов козьего и грудного молока. В частности, в козьем молоке обнаружены структурные элементы, критичные для реализации биоактивности олигосахаридов грудного молока, участвующие в реакциях фукозиллирования и сиализирования [25]. Прежде всего, отмечено структурное сходство таких олигосахаридов, как 2'-FL, β -3'-галактозиллактоза, β -6'-галактозиллактоза, лактоза-N-гексаоза, 6'-N-ацетилнеураминиллактоза и 3'-N-ацетилнейраминиллактоза. Следует отметить, что в молозиве у коз 6'-SL преобладает над 3'-SL, как и в грудном молоке. Кроме того, обнаружены некоторые различия в профилях олигосахаридов козьего молока, особенно у определенных пород коз, ввиду ряда

присущих этому продукту свойств, приобретенных вследствие генетического полиморфизма [25].

Олигосахариды обнаружены в составе грудного молока достаточно давно. Считается, что химик Ж. Эшбах был первым, кто отметил в 1888 г., что грудное молоко содержит «другой тип лактозы» в отличие, например, от коровьего молока [26]. Позже исследователь Ж. Денигс показал, в чем именно заключается такое отличие, обратив внимание на наличие в грудном молоке дополнительной фракции углеводов, требующей всестороннего изучения. В начале 30-х годов XX века М. Полоновский и А. Леспаньол охарактеризовали ранее неизвестную углеводную фракцию молока. Отличная от лактозы фракция углеводов молока была названа «Gynolactose» и была отмечена ее неоднородность по составу [26, 27]. Позже М. Полоновский, А. Леспаньол и присоединившийся к ним Ж. Монтреем, применяя метод двумерной бумажной хроматографии, впервые в мире идентифицировали два олигосахаридов грудного молока, такие как 2'-фукозиллактоза и 3'-фукозиллактоза [28].

В 50-х годах XX века стали появляться первые работы, в которых в основном в гипотетическом ключе обсуждалась роль олигосахаридов как важных компонентов молока, которые могут положительно влиять на рост и развитие ребенка. О их важности косвенно судили по концентрации в молоке: от 20–25 г/л в молозиве и 5–15 г/л в зрелом грудном молоке. На установление функционального предназначения олигосахаридов грудного молока потребовался не один десяток лет. Считается, что большинство этих структур не переваривается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и поступает в неизменном виде в толстую кишку, где и служит питательным субстратом для некоторых групп микроорганизмов, включая бифидо- и лактобактерии, избирательно стимулируют их рост и/или метаболизм, обеспечивая здоровый состав кишечного микробиоценоза. При этом бифидогенный эффект олигосахаридов был открыт одним из первых, более 60 лет назад [29]. Известно, что почти 50% олигосахаридов грудного молока обнаруживается в неизменном виде в кале детей, находящихся на естественном вскармливании; небольшая часть олигосахаридов всасывается в кровоток в интактном виде и выводится с мочой, что может объяснить их системные эффекты [30]. Недавно обнаружено, что эти структуры обладают противомикробной активностью против стрептококков группы В за счет увеличения проницаемости клеточной стенки. Установлено, что, хотя наличие только фукозы не коррелирует с антимикробной активностью, место и степень фукозиллирования играют ключевую роль в антимикробной активности олигосахаридов грудного молока [31].

2'-FL, как наиболее распространенный в грудном молоке большинства кормящих женщин (с долей

до 30%), наиболее изучен. На международном уровне Европейский союз одобрил использование 2'-FL в детском питании [32]. Доклинические исследования показывают, что 2'-FL имеет множество функций: действует как пребиотик, защищая кишечник от инфекций и воспаления, модулирует иммунную систему, поддерживает развитие мозга и снижает риск развития некротизирующего энтероколита.

Синтезированный 2'-FL структурно идентичен 2'-FL грудного молока. В настоящее время он доступен в некоторых коммерческих формулах для новорожденных. Клинические исследования выявили, что добавление к детской смеси 2'-FL в концентрации 0,2–1,0 г/л безопасно [33]. Синтезированный олигосахарид этого типа абсорбируется и выводится с аналогичной эффективностью, как и 2'-FL грудного молока [34]. Младенцы, которые получали формулу с 2'-FL, имели определенные преимущества в функционировании иммунной системы, у них снижалась частота развития инфекций, в частности респираторных. Вскармливание младенцев грудным молоком с низкой концентрацией 2'-FL и лакто-N-дифукогексаозы (lacto-N-difucohexaose, LDFH-I) приводило к значительно более высокой частоте возникновения диарей, вызванных бактериями рода *Campylobacter* и вирусами рода *Calicivirus* по сравнению с таковой у младенцев, которых кормили молоком с высоким уровнем этих олигосахаридов [35]. Кроме того, в ходе пилотного исследования была проведена оценка взаимосвязи между количеством одного из важных олигосахаридов грудного молока — лакто-N-фукопентаозы II (lacto-N-fucopentaose II, LNF II), используемого в качестве суррогатной точки контроля уровня олигосахаридов, и частотой последующих заболеваний у 49 пар мать—младенец. Оказалось, что младенцы, которые испытывали проблемы с дыханием или желудочно-кишечным трактом в возрасте 6 и 12 нед, получали грудное молоко с более низким уровнем LNF II по сравнению с младенцами, у которых таких проблем не было [36].

Адаптация углеводного компонента детских смесей.

В последние десятилетия все большее внимание уделяется адаптации углеводного состава детских смесей. Для его приближения к составу грудного молока в смеси вносят углеводные компоненты, обладающие пребиотическими свойствами, в том числе галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды (инулиновые фруктаны), лактулозу, полидекстрозу. Основными видами пребиотиков, применяемых в настоящее время в питании детей, можно считать галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды (инулиновые фруктаны) и лактулозу.

Наиболее приемлемое направление в этом смысле — адаптация углеводного компонента детских смесей путем добавления синтетических олигосахаридов, в основном 2'-FL [19]. Такая адаптация, безусловно, представляется инновационным подходом, однако на современном этапе сопряжена с рядом серьезных и пока не решенных трудностей. В целом за последнее десятилетие достигнут прогресс в отношении биокатализа для небольших и относительно простых по строению фукозилигосахаридов. Однако значительными остаются проблемы с более крупными и сложными по структуре соединениями, такими, как фукопентаозы [37].

Другим возможным источником олигосахаридов для детских смесей служит молоко сельскохозяйственных животных. При этом, как известно, козье молоко более предпочтительно, так как его сыворотка оказывает мощное пребиотическое воздействие на микробиоту кишечника. Об этом свидетельствуют результаты исследований, проводимых *in vitro* путем культуральной ферментации фекалий, имитирующей процессы, происходящие в толстой кишке, в течение 48 ч. Эти исследования выявили значительное увеличение количества пробиотических микроорганизмов типа *Bifidobacteria* spp. и *Lactobacillus* [38]. После перорального введения олигосахаридов козьего молока регистрировали их противовоспалительное действие на экспериментальной модели колита у крыс [39, 40]. Очевидно, что олигосахариды козьего молока действуют как пребиотики и поддерживают функцию кишечника у младенцев.

Коммерчески доступную лактозу в виде сухого порошка, часто используемую в качестве ингредиента для детских смесей, получают путем концентрирования и кристаллизации молочной сыворотки. В одном исследовании проанализировано содержание основных олигосахаридов в коммерчески доступном порошке лактозы из молока коров или коз, а именно уровни Neu-5Ac, Neu-5Gc, 3'-N-acetylneuraminyl-D-lactose (3'-sialyllactose, 3'-SL), 6'-N-acetylneuraminyl-D-lactose (6'-sialyllactose, 6'-SL) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Обнаружено, что количество сиализированных олигосахаридов в козьем молоке, особенно 6'-SL, выше, чем в коровьем. Кроме того, заметна разница по содержанию пребиотиков класса галактоолигосахаридов в сухом порошке лактозы, выделенной из козьего молока, по сравнению с коровьим [41]. Эти результаты дают основание предполагать, что порошок лактозы козьего молока может иметь определенные преимущества в качестве источника пребиотиков для детских смесей. В силу большей схожести олигосахаридов козьего молока по качественному и количественному признакам с грудным молоком оно может с успехом применяться в целях разработки инновационных функциональных продуктов питания для детей раннего возраста [42].

Галакто- и фруктоолигосахариды.

Существует внушительная доказательная база по безопасности и клинической эффективности в отношении пребиотиков класса галакто- и фруктоолигосахаридов. Галактоолигосахариды – производные лактозы, получаемые в результате ферментативного трансгалактозилирования с β -галактозидазой из дрожжей или бактерий и лактозы в качестве субстрата. Фруктоолигосахариды – соединения, в основном связанные с фруктозой, олигомеры инулина, получаемые как из природного сырья, так и в результате ферментативного трансфруктозилирования с β -фруктозидазой из дрожжей или бактерий и сахарозы в качестве субстрата. В настоящее время галакто- и фруктоолигосахариды в соотношении 9:1 добавляют в детские смеси, производящиеся в Европейском Союзе. Такое соотношение было выбрано для имитации молекулярно-массового распределения олигосахаридов грудного молока [43]. Наиболее изученным является комплекс scGOS/lcFOS (9:1), который был одобрен Европейским научным комитетом по питанию (Scientific Committee on Food, SCF), Европейской комиссией (European Commission, EC), Европейским агентством по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA). В соответствии с основным нормативным документом "Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции»" (ТР ТС 033/2013), количество галакто- и фруктоолигосахаридов в детских смесях строго регламентировано и должно составлять в сумме не более 8 г/л. Однако в этом документе нет указания на однозначность требований по оптимальному соотношению галакто- и фруктоолигосахаридов или обязательности использования в детских смесях тех или иных пребиотиков [44].

Наиболее убедительный и клинически доказанный эффект от применения детских смесей, содержащих пребиотический комплекс галакто- и фруктоолигосахаридов, – их стимулирующее действие на рост и метаболическую активность бифидобактерий. Имеются сообщения о положительном комбинированном применении 2'-FL и галакто/фруктоолигосахаридов против ротавирусной диареи у новорожденных крысят, что, как считают авторы, может быть основанием для применения такой комбинации пребиотиков в детских смесях для защиты детей от подобного рода инфекции [45].

К сожалению, в научной литературе мало сведений о защитной функции галакто/фруктоолигосахаридов и их потенциальной роли в качестве рецепторов-ловушек, предотвращающих прикрепление патогенов к поверхности слизистой оболочки кишечника и снижающих риск развития инфекций. Кроме того, крайне мало сведений об их влиянии на усиление целостности кишечного барьера. Клиническая оценка подобного

рода эффектов обуславливает необходимость дальнейшего систематического изучения. В то же время наиболее изучен эффект от применения инулина и его производных, таких как олигофруктозы, т.е. фруктоолигосахаридов (в основном инулиновые фруктаны или β 2→1-фруктаны), которые широко используются в составе детских смесей из-за их выраженных пребиотических свойств.

Инулиновые фруктаны (2-1-фруктаны).

История человечества неразрывно связана с отбором животных и растений в качестве источников для своего существования с целью получения пищевого и энергетического субстрата, нутриентов, обладающих полезными для здоровья свойствами, и др. Таким образом, на протяжении многих тысячелетий человек употребляет в пищу углеводы фруктоолигосахариды, содержащиеся в большом количестве в составе многих растений, что доказывает отсутствие как минимум негативного влияния этих соединений на здоровье человека. В индустрии детских смесей фруктоолигосахариды инулинового типа используются в качестве пребиотика. В целом в современной пищевой индустрии фруктоолигосахариды наиболее часто применяются в качестве функциональных пищевых ингредиентов. В зависимости от вкуса, текстуры и других желаемых признаков используются их различные комбинации для включения в состав пищевых продуктов, в том числе напитков на соковой основе и сиропов, фруктовых джемов, йогуртов, печений.

Многочисленные исследования показали, что кишечная микрофлора младенцев, вскормленных грудным молоком, включает более высокие пропорции молочнокислых бактерий семейства *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, чем микрофлора детей, получавших детские смеси с преобладающими титрами бактероидов, энтеробактерий и клостридий. Именно это обстоятельство в последние десятилетия заставляет улучшать детские смеси с помощью инулиновых фруктанов (инулина и олигофруктозы) для имитации, например, бифидогенного эффекта грудного молока. Фруктаны причисляют к классическим пребиотикам, способствующим увеличению числа бифидобактерий в толстой кишке. Средний пребиотический индекс (т.е. прирост абсолютного числа бифидобактерий в расчете на 1 г кала) для инулина составляет $(4,00 \pm 0,82) \cdot 10^8$, а для олигофруктозы – $(3,70 \pm 0,80) \cdot 10^8$ [46]. Обобщенные данные свидетельствуют, что ежедневное употребление 2,5–5 г пребиотиков инулинового типа способствует проявлению бифидогенного эффекта у взрослых [47]. Инулин и олигофруктоза естественным образом встречаются в овощах, злаках, фруктах (в 36 000 растений по всему миру), при этом наиболее высокие концентрации отмечаются в корне цикория, агаве, бананах, луке, топинамбуре, спарже, пшенице, ржи, ячмене.

Фактически большая часть исследований по олигосахаридам, обладающим пребиотическими свойствами, проведена с использованием комбинации высокомолекулярного инулина и низкомолекулярной олигофруктозы, которая в научной литературе носит название «инулин, обогащенный олигофруктозой», или «Synergy» (из англ. «синергизм», «синергетический эффект»). Инулин входит в группу фруктанов с концевой α -D-глюкопиранозой, присоединенной β -(2,1)-связью. Нативный инулин представляет собой экстракт цикория, содержащий смесь фруктанов с различной степенью полимеризации, которая изменяется от 2 до 60 структур в составе одной молекулы.

Олигофруктоза — олигомер, получаемый путем частичного ферментативного гидролиза инулина со степенью полимеризации от 2 до 10. При синтезе из сахарозы олигофруктоза производится путем ферментативного переноса фруктозильных групп при участии фруктозидазы с образованием β -(2,1)-связи.

Ввиду наличия β -(2,1)-связи инулин не усваивается пищеварительными ферментами в тонкой кишке. Поступая в толстую кишку, он служит питательным субстратом для микроорганизмов, ферментирующих его до короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа и других метаболитов [48, 49].

Физиологические эффекты β 2→1-фруктанов (высокомолекулярного инулина и низкомолекулярной олигофруктозы) существенно различаются [50]. Так, короткоцепочечная олигофруктоза всасывается в верхних отделах, а длинноцепочечный инулин — в нижних отделах толстой кишки, а при их комбинировании можно обеспечить пребиотический эффект по всей длине толстой кишки. На рисунке схематически представлен каскад физиологических эффектов, вызываемых отдельно инулином и олигофруктозой или в комбинации друг с другом в сочетании с микроорганизмами кишечника, обладающими пробиотическими свойствами, с целью получения симбиотического эффекта.

Сущность концепции — направленное изменение микробиоты кишечника путем стимулирующего воздействия пребиотиков детских смесей на потенциально полезные группы бактерий и угнетающего воздействия на патогенные. Как стандарт пребиотика, имитирующего в этом отношении олигосахариды грудного молока, используется *Orafti®Synergy1* — субстанция, представляющая собой коммерческую комбинацию β 2→1-фруктанов, т.е. короткоцепочечных фруктоолигосахаридов и длинноцепочечного инулина в соотношении 50:50 [50].

β 2→1-Фруктаны считаются наиболее известными, используемыми и изученными соединениями, соответствующими всем современным ключевым критериям, определяющим термин «пребиотик» [48, 50]. Потенциальные положительные эффекты

для здоровья человека от сочетанного применения инулина и олигофруктозы могут быть следующими: стимуляция роста и активности полезной микрофлоры, влияние на моторику и снижение pH кишечника, нормализация стула, уменьшение количества токсичных соединений типа аммиака и сокращение активности нежелательных бактериальных ферментов; повышение всасывания кальция и других минералов; улучшение гликемических показателей, липидного состава крови, антиоксидантного статуса; способствование развитию и нормальному функционированию иммунной системы и защита организма от патогенов; способствование синтезу биологически активных веществ (в том числе пептидов) эндокринными клетками системы пищеварения [49].

На заре применения оставались некоторые опасения по безопасности добавления фруктанов в детские смеси. Однако первые же рандомизированные клинические испытания продемонстрировали безопасность и высокую эффективность введения комбинации инулина, обогащенного олигофруктозой, в детские смеси. В последующих исследованиях с использованием уже непосредственно смесей с добавлением коммерческого пребиотического комплекса *Orafti®Synergy1* была показана их хорошая переносимость и эффективность [51]. В ходе анализа смесей с *Orafti®Synergy1* (0,8 г/л) были оценены антропометрия, водный баланс, параметры крови, частота и характеристики стула и микробиота кала. Через 4 мес после начала клинических испытаний оказалось, что у детей, получавших смеси с *Orafti®Synergy1*, микробная композиция кишечника ближе к композиции младенцев на грудном вскармливании с тенденцией к увеличению количества микробных представителей рода бифидобактерий, более мягким стулом по сравнению с группой контроля, в которой дети получали смеси без пребиотика. Метаанализ 11 исследований ($n=1459$) подтвердил, что пребиотически дополненная формула хорошо переносится новорожденными [52]. Она увеличивает количество колоний бифидобактерий и лактобактерий, дает такую же частоту стула, как у младенцев на грудном вскармливании, не влияя на чрезмерное увеличение массы тела ребенка. Положительное влияние смеси, обогащенной β 2→1-фруктанами (1,5 г инулина /100 мл), было зафиксировано у грудничков младше 3 мес. Уже после 3 нед применения такой смеси повысился титр бифидо- и лактобактерий, стул детей стал более мягким, а частота его увеличилась [53].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что пероральный прием комплекса инулин/олигофруктоза модулирует иммунную систему человека и лабораторных животных. Считается, что бифидо- и лактобактерии, а также грамположительные анаэробные бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* в норме присутствующие в толстой кишке, оказывают влияние в том числе на иммунную

систему человека, улучшая ее функцию [54]. Потенциальный механизм действия $\beta 2 \rightarrow 1$ -фруктанов связывают с функцией селективного увеличения/снижения количества бактерий в кишечнике, способных изменять локальную продукцию цитокинов

и других биологически активных веществ. Например, метаболиты, продуцируемые после ферментации $\beta 2 \rightarrow 1$ -фруктанов комменсальными кишечными бактериями (короткоцепочечные жирные кислоты), служат лигандами для рецепторов, сопряженных

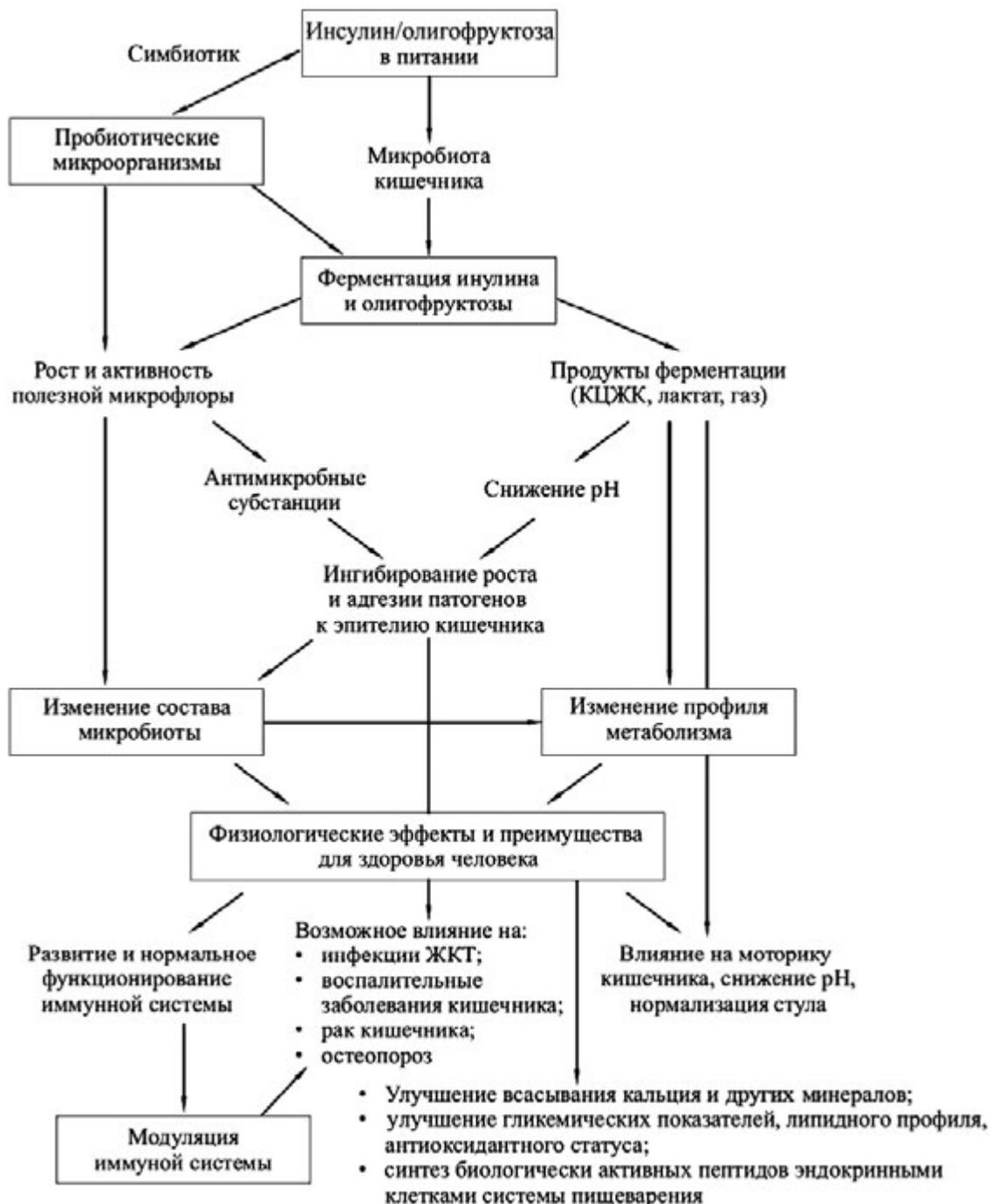


Рисунок. Физиологические эффекты, вызванные раздельным употреблением низкомолекулярной олигофруктозы и/или высокомолекулярного инулина или комбинации указанных пребиотиков и пробиотиков, в которой пре- и пробиотики оказывают синергетическое воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека [49]. КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират); ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Figure. Physiological effects caused by the separate consumption of low molecular weight oligofructose and/ or high molecular weight inulin, or a combination of these prebiotics and probiotics, in which pre and probiotics have a synergistic effect on the physiological functions and metabolic processes in the human organism [49]. SCFA, short chain fatty acids (acetate, propionate, butyrate); GIT – gastrointestinal tract.

с G-белком (GPR41, GPR43 и GPR109A), экспрессируемыми на различных типах иммунных клеток. Выраженный эффект такого процесса — ослабление воспаления в кишечнике [56]. В опытах *in vitro* продемонстрировано, что $\beta 2 \rightarrow 1$ -фруктаны могут активировать Toll-подобные рецепторы (*Toll-like receptor*), расположенные на мембранах, эндосомах или в цитоплазме клеток млекопитающих, в том числе человека, формируя первую линию защиты от патогенов [57].

Результаты российских исследований также подтвердили безопасность и высокую эффективность смесей с *Orafiti®Synergy I*. В частности, продемонстрировано, что на фоне применения адаптированной казеиндоминирующей смеси на основе цельного козьего молока с *Orafiti®Synergy I* нормализуются частота и консистенция стула, снижается выраженность функциональных нарушений в органах пищеварения у детей первого года жизни [57, 58]. Отмечено улучшение параметров микробиоценоза кишечника что выражается в сокращении числа детей со сниженным титром бифидо-и лактобактерий и повышенным титром условно-патогенных бактерий. При этом на фоне применения смеси на основе цельного козьего молока с *Orafiti®Synergy I* не отмечалось возобновления запоров [57]. В другом клиническом исследовании использование аналогичной смеси в питании грудных детей способствовало их нормальному физическому развитию и уменьшению частоты функциональных запоров и других нарушений функции желудочно-кишечного тракта [59].

Несколько исследований описывали другие эффекты этого пребиотика у детей разного возраста и взрослых. В одном клиническом исследовании изучали влияние обогащенного олигофруктозой инулина на гомеостаз железа у детей, не страдающих анемией, и подростков с целиакией [60]. На 2 группы были рандомизированы 34 пациента, получавшие пребиотик *Synergy I* (10 г/сут) или плацебо (мальтодекстрин) в течение 3 мес. Найдены свидетельства улучшения абсорбции железа при применении данного пребиотика. В другом исследовании при оценке общего анализа крови в динамике у детей, получавших смесь на основе цельного козьего молока с *Orafiti®Synergy I*, не было отмечено случаев развития гипохромной анемии, что авторы объясняют не только адекватной дозой железа в смеси, но и хорошей его биодоступностью [57]. Кроме того, было оценено влияние длительного применения инулина, обогащенного олигофруктозой, на характеристики и метаболизм кишечной микробиоты у детей с целиакией [62]. Анализировались количественные характеристики микробиоты кишечника и концентрации короткоцепочечных жирных кислот. После назначения пребиотика количество бифидобактерий значительно увеличилось ($p < 0,05$) в группе *Synergy I* на фоне общего роста уровня короткоцепочечных жирных кислот (ацетат и бутират) в кале (на 31% выше базового уровня).

Считается, что концентрация циркулирующих аминокислот служит показателем потребления белка и метаболического статуса. Проведено исследование влияния обогащенного олигофруктозой инулина (*Synergy I*, 10 г/сут), вводимого в течение 3 мес детям с целиакией, на концентрации аминокислот в плазме и моче [62]. Увеличение циркулирующих аминокислот в крови и повышение экскреция их с мочой, наблюдаемые в группе *Synergy I*, объясняют более высокой абсорбцией или усиленным метаболизмом аминокислот, что положительно влияет на состояние слизистой оболочки кишечника при лечении детей с целиакией.

Для этого же комплекса пребиотиков было показано, что он улучшает абсорбцию некоторых питательных веществ, включая витамины. В пилотном исследовании оценивали влияние *Synergy I* на активность жирорастворимых витаминов, паратгормона и связанных с кальцием элементов у детей с целиакией [63]. Определено, что у пациентов, получавших *Synergy I*, концентрация витамина D достоверно увеличилась на 42%, а витамина E — на 19%. На основании этих результатов авторы предлагают считать применение комплекса инулин/олигофруктоза новым дополнительным методом борьбы с дефицитом жирорастворимых витаминов в педиатрии.

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором в рацион детей в возрасте от 8 до 17 лет с сахарным диабетом 1-го типа вводили пребиотик *Synergy I*, свидетельствуют о возможности улучшать гликемический контроль путем изменения кишечной микробиоты и проницаемости кишечника [64]. Аналогичный эффект при введении данного комплекса достигался и в группе женщин с сахарным диабетом 2-го типа, у которых также отмечались нормализация липидного профиля и антиоксидантного статуса, значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, интерферона- γ и высокочувствительного C-реактивного белка [65, 66].

Известны также результаты рандомизированного контролируемого исследования, изучавшего влияние обогащенного олигофруктозой инулина (8 г/сут) на состав кишечной микробиоты, маркеры воспаления, желчные кислоты, в течение 16 нед у детей с избыточной массой или ожирением (против плацебо в виде мальтодекстрина) [67]. К концу исследования у группы, получавшей пребиотический комплекс, отмечалось значительное снижение массы тела и процентного содержания жира в организме по сравнению с группой плацебо. Было зафиксировано значительное снижение уровня интерлейкина-6 и триглицеридов в сыворотке крови. Определено повышение титра бифидобактерий и уменьшение титра грамотрицательных анаэробных бактерий вида *Bacteroides vulgatus*

в кале. У детей 11–12 лет с избыточной массой тела или ожирением употребление пребиотика по сравнению с плацебо приводило к значительному повышению чувства насыщения и снижению объема потребляемой пищи, снижению аппетита при завтраке «шведский стол» в течение 16 нед [68].

Обогащенный олигофруктозой инулин в дозе 15 г/сут у взрослых пациентов с язвенным колитом в 77% случаев обеспечивал клинический ответ в форме прекращения обострения (против 33% в группе контроля; $p=0,04$) [69].

Пребиотический комплекс *Orafti®Synergy1* эффективно ликвидирует дефицит кальция и магния у женщин в постменопаузе [70]. Есть результаты исследования, показавшие очевидный, сохраняющийся в течение 4 ч эффект обогащенного олигофруктозой инулина (5 г/сут) на настроение и когнитивные характеристики здоровых взрослых добровольцев. Результаты опроса показали, что в день употребления пребиотика участники отмечали нормализацию аппетита и реже страдали расстройством

желудка, по сравнению с днями приема плацебо. Следует отметить, что употребление *Orafti®Synergy1* ассоциировалось с большей точностью выполнения задач на память и распознавание [71].

Таким образом, к настоящему времени есть основания утверждать, что использование *Orafti®Synergy1* позволяет сделать существенный шаг в направлении приближения состава и функциональности молочных смесей к грудному молоку. Учитывая все преимущества состава козьего молока и очевидную большую приближенность олигосахаридов козьего молока к грудному молоку по сравнению с коровьим молоком, следующим шагом в движении к имитации женского молока закономерно можно считать более широкое использование козьего молока как основы для детских формул. По сравнению с прочими формулами детские смеси на основе козьего молока, содержащие *Orafti®Synergy1*, выглядят наиболее перспективно (примером могут служить детские адаптированные смеси «НЭННИ» на основе цельного новозеландского козьего молока).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krusevec J. et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475–490. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
2. Hauck F.R., Thompson J.M., Tanabe K.O., Moon R.Y., Vennemann M.M. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: A meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128: 103–110. DOI: 10.1542/peds.2010-3000
3. Quigley M.A., Hockley C., Carson C., Kelly Y., Renfrew M.J., Sacker A. Breastfeeding is associated with improved child cognitive development: A population-based cohort study. *J Pediatr* 2012; 160: 25–32. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.06.035
4. Horta B., Victora C. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization, 2013; 74.
5. Gluckman P.D., Hanson M.A., Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis* 2010; 1(1): 6–18. DOI: 10.1017/S2040174409990171
6. Bianco-Miotto T., Craig J.M., Gasser Y.P., van Dijk S.J., Ozanne S.E. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *J Dev Orig Health Dis* 2017; 8(5): 513–519. DOI: 10.1017/S2040174417000733
7. Woo Baidal J.A., Locks L.M., Cheng, E.R., Blake-Lamb T.L., Perkins M.E., Taveras E.M. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med* 2016; 50(6): 761–779. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012
8. Goldman A.S. Future research in the immune system of human milk. *J Pediatr* 2019; 206: 274–279. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.11.024
9. Martin R., Nauta A.J., Ben Amor K., Knippels L.M., Knol J., Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes* 2010; 1(4): 367–382. DOI: 10.3920/BM2010.0027
10. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(11): 735–742. DOI: 10.1038/nrmicro2876.
11. Bremel R.D. University of Wisconsin and from Handbook of Milk Composition. Academic Press, 1995; 344.
12. Park Y.W., Juarez M., Ramos M., Haenlein G.F.W. Physicochemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Res* 2007; 68: 88–113. DOI: org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.013
13. Messer M., Mossop G.S. Milk carbohydrates of marsupials. I. Partial separation and characterisation of neutral milk oligosaccharides of the Eastern grey kangaroo. *Aust J Biol Sci* 1977; 30: 379–388. DOI: 10.1071/B19770379
14. Urashima T., Arita M., Yoshida M., Nakamura S., Arai I., Saito T. et al. Chemical characterisation of the oligosaccharides in hooded seal (*Cystophora cristata*) and Australian fur seal (*Arctocephalus pusillus doriferus*) milk. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2001; 128(2): 307–323. DOI: org/10.1016/S1096-4959(00)00327-4
15. Vandenas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24 (Suppl 1): 9–13. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.02
16. Venema K. Intestinal fermentation of lactose and prebiotic lactose derivatives, including human milk oligosaccharides. *Int Dairy J* 2012; 22(2): 123–140. DOI: org/10.1016/j.idairyj.2011.10.011
17. Ito M., Rimura M. Influence of lactose on faecal microflora in lactose maldigesters. *Microb Ecol Health Dis* 1993; 6: 73–76. DOI: org/10.3109/08910609309141564
18. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
19. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97(4): 152–160. [Makarova E.G., Netrebenco O.K., Ukrainzev S.E. Oligosaccharides of breast milk: history of opening, structure and protective functions. *Pediatrics* 2018; 97(4): 152–160. (in Russ)]
20. Blank D., Dotz V., Geyer R., Kunz C. Human milk oligosaccharides and Lewis blood group: Individual high-throughput

- sample profiling to enhance conclusions from functional studies. *Adv Nutr* 2012; 3: 440–449. DOI: 10.3945/an.111.001446
21. Prieto P. Profiles of human milk oligosaccharides and production of some human milk oligosaccharides in transgenic animals. *Adv Nutr* 2012; 3: 456–464. DOI: 10.3945/an.111.001529
 22. Хавкин А.И. Влияние пребиотиков на иммунную систему. Эффективная фармакотерапия. 2014; 42: 34–39. [Khavkin A.I. Impact of prebiotics on immune system. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 42: 34–39. (in Russ)]
 23. McGuire M.K., Meehan C.L., McGuire M.A., Williams J.E., Foster J., Sellen D.W. et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 1086–1100. DOI: 10.3945/ajcn.116.139980
 24. Oliveira D.L., Wilbey R.A., Grandison A.S., Roseiro L.B. Milk oligosaccharides: A review. *Inter J Dairy Technol* 2015; 68(3): 305–321. DOI: 10.1111/1471-0307.12209
 25. Meyrand M., Dallas D.C., Caillat H., Bouvier F., Martin P., Barile D. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize α 1-casein. *Small Rumin Res* 2013; 113(2–3): 411–420.
 26. Montreuil J. The saga of human milk glycolactose. In: B. Renner, G. Sawatzki (eds). *New Perspectives in Infant Nutrition*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1992; 3–11.
 27. Polonovski M., Lespagnol A. Sur deux nouveaux sucres du lait de femme, le glycolactose et l'allolactose. *Compte Rendu de l'Academie des Sciences* 1931; 192: 1319–1320.
 28. Polonowski M., Montreuil J. Etude chromatographique des polysides du lait de Femme. *C R Acad Sci Paris* 1954; 238: 2263–2264.
 29. Gyorgy P., Norris R.F., Rose C.S. Bifidus factor. I. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor. *Arch Biochem Biophys* 1954; 48(1): 193–201.
 30. Goehring K.C., Kennedy A.D., Prieto P.A., Buck R.H. Direct evidence for the presence of human milk oligosaccharides in the circulation of breastfed infants. *PLoS ONE* 2014; 9: e101692. DOI: 10.1371/journal.pone.0101692
 31. Craft K.M., Thomas H.C., Townsend S.D. Interrogation of human milk oligosaccharide fucosylation patterns for antimicrobial and antibiofilm trends in group B streptococcus. *ACS Infect Dis*. 2018; DOI: 10.1021/acinfedcis.8b00234
 32. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017 establishing the Union list of novel foods in accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council on novel foods. *Off J Eur Union* 2017; 351: 72–201.
 33. Kajzer J., Oliver J., Marriage B. Gastrointestinal tolerance of formula supplemented with oligosaccharides. *FASEB J* 2016; 30: 671.
 34. Marriage B.J., Buck R.H., Goehring K.C., Oliver J.S., Williams J.A. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 649–658. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000889
 35. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M., Guerrero M.L., Meinen-Derr J.K., Farkas T. et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr* 2004; 145: 297–303. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.04.054
 36. Strepans M.B., Wilhelm S.L., Hertzog M., Rodehorst T.K., Blaney S., Clemens B., et al. Early consumption of human milk oligosaccharides is inversely related to subsequent risk of respiratory and enteric disease in infants. *Breastfeed Med* 2006; 1: 207–215. DOI: 10.1089/bfm.2006.1.207
 37. Guan N., Chen R. Recent Technology Development for the Biosynthesis of Human Milk Oligosaccharide. *Recent Pat Biotechnol* 2018; 12(2): 92–100. DOI: 10.2174/1872208311666170531110721
 38. Thum C., Roy N.C., McNabb W.C., Otter D.E., Cookson A.L. In Vitro Fermentation of caprine milk oligosaccharides by bifidobacteria isolated from breast-fed infants. *Gut Microbes* 2015; 6(6): 352–363. DOI: 10.1080/19490976.2015.1105425
 39. Daddaoua A., Puerta V., Requena P., Martínez-Férez A., Gaudix E., de Medina F.S. et al. Goat milk oligosaccharides are anti-inflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J Nutr* 2006; 136(3): 672–676. DOI: 10.1093/jn/136.3.672
 40. Lara-Villoslada F., Debras E., Nieto A., Concha A., Gálvez J., López-Huertas E. et al. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clin Nutr* 2006; 25(3): 477–488. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.11.004
 41. Kim H.-H., Yun S.-S., Oh C.-H., Yoon S.S. Galactooligosaccharide and sialyllactose content in commercial lactose powders from goat and cow milk. *Korean J Food Sci Anim Resour* 2015; 35(4): 572–576. DOI: 10.5851/kosfa.2015.35.4.572
 42. Скидан И.Н., Казначеев К.С., Кирилова А.В., Гуляев А.Е. Функциональные пищевые нутриенты в составе детских адаптированных смесей на основе цельного козьего молока. Вопросы практической педиатрии 2015; 4: 38–48. [Skidan I.N., Kaznacheev K.S., Kirillova A.V., Gulyaev A.E. The functional dietary components in infant formulas from goat milk. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii* 2015; 4: 38–48. (in Russ)]
 43. Knol J., Scholtens P., Kafka C., Steenbakkens J., Gro S., Helm K. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 36–42.
 44. Технический Регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013). <http://24.rospotrebnadzor.ru/links/NormMetodObesp/Teh-RegTS/>.
 45. Azagra-Boronat I., Massot-Cladera M., Knipping K., van't Land B., Stahl B., Garssen J. et al. Supplementation with 2'-FL and scGOS/lcFOS ameliorates rotavirus-induced diarrhea in suckling rats. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 372. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00372
 46. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007; 137(3,2): 830–837. DOI: 10.1093/jn/137.3.830S
 47. Kelly G. Inulin-type prebiotics – a review: part 1. *Altern Med Rev* 2008; 13(4): 315–329.
 48. Firmansyah A., Chongviriyaphan N., Dillon D.H., Khan N.C., Morita T., Tontisirin K. et al. Fructans in the first 1000 days of life and beyond, and for pregnancy. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25(4): 652–675. DOI: 10.6133/apjcn.092016.02
 49. Vos A., M'Rabet L., Stahl B., Boehm G., Garssen J. Immunomodulatory effects and potential working mechanisms of orally applied nondigestible carbohydrates. *Crit Rev Immunol* 2007; 27: 97–140.
 50. Mensink M.A., Frijlink H.W., van der Voort Maarschalk K., Hinrichs W.L. Inulin, a flexible oligosaccharide I: Review of its physicochemical characteristics. *Carbohydr Polym* 2015; 130: 405–419. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.05.026
 51. Closa-Monasterolo R., Gispert-Llaurado M., Luque V., Ferre N., Rubio-Torrents C., Zaragoza-Jordana M. et al. Safety and efficacy of inulin and oligofructose supplementation in infant formula: results from a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2013; 32(6): 918–927. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.02.009
 52. Rao S., Srinivasjois R., Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(8): 755–764. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.94
 53. Kim S. H., Lee D. H., Meyer D. Supplementation of baby formula with native inuline has a prebiotic effect in formula-fed babies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 172–177.
 54. Lomax A.R., Calder P.C. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2009; 101(5): 633–658. DOI: 10.1017/S0007114508055608

55. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., Michaud M., Galini C.A., Bohlooly-Y. M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–573. DOI: 10.1126/science.1241165
56. Vogt L., Ramasamy U., Meyer D., Pullens G., Venema K., Faas M.M. et al. Immune modulation by different types of β 2 \rightarrow 1-fructans is toll-like receptor dependent. *PLoS One* 2013; 8: e68367. DOI: 10.1371/journal.pone.0068367
57. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Скидан И.Н., Чеганова Ю.В. Влияние молочной смеси с пребиотиками на основе новозеландского козьего молока на формирование здорового пищеварения у детей первого года жизни. *Лечащий врач* 2015; 9: 37–41. [Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F. Skidan I.N., Cheganova Y.V. Influence of milk mixture based on goat's milk with prebiotics on forming healthy digestion in children in their first year. *Lechashii Vrach* 2015; 9: 37–41. (in Russ)].
58. Богданова С.В., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ильенко Л.И., Ревакина В. А., Тарасова О.В., Черняки О.О. Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенситизации при различных видах вскармливания у здоровых детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 5: 135–142. [Bogdanova S.V., Sentsova T.B., Denisova S.N., P'enko L.I., Revyakina V. A., Tarasova O.V., Chernyaki O.O. The metabolic activity of the enteric microflora and the pattern of sensitization in different types of feeding in healthy infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(5): 135–142. (in Russ)].
59. Белоусова О.Ю., Ганзий Е.Б. Опыт применения смеси «НЭННИ 1 с пребиотиками» у детей первого полугодия жизни с функциональными запорами. *Здоровье ребенка* 2018; 13(2.1): 7–15. [Belousova O.Yu., Ganziy E.B. Experience in the use of a mixture of «NANNI 1 with prebiotics in children of the first half of the year of life with functional constipation. *Zdorov'e rebenka* 2018; 13(2.1): 7–15. (in Russ)].
60. Feruś K., Drabińska N., Krupa-Kozak U., Jarocka-Cyrta E. Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial to Evaluate the Effect of Supplementation with Prebiotic Synergy 1 on Iron Homeostasis in Children and Adolescents with Celiac Disease Treated with a Gluten-Free Diet. *Nutrients* 2018; 10(11): E1818. DOI: 10.3390/nu10111818
61. Drabińska N., Jarocka-Cyrta E., Markiewicz L.H., Krupa-Kozak U. The Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Faecal Bacterial Counts and Microbiota-Associated Characteristics in Celiac Disease Children Following a Gluten-Free Diet: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2018; 10(2): E201. DOI: 10.3390/nu10020201
62. Drabińska N., Krupa-Kozak U., Ciska E., Jarocka-Cyrta E. Plasma profile and urine excretion of amino acids in children with celiac disease on gluten-free diet after oligofructose-enriched inulin intervention: results of a randomised placebo-controlled pilot study. *Amino Acids* 2018; 50(10): 1451–1460. DOI: 10.1007/s00726-018-2622-7
63. Drabińska N., Krupa-Kozak U., Abramowicz P., Jarocka-Cyrta E. Effect of oligofructose-enriched inulin on vitamin D and E Status in children with celiac disease on a long-term gluten-free diet: A preliminary randomized, placebo-controlled nutritional intervention study. *Nutrients* 2018; 10(11): E1768. DOI: 10.3390/nu10111768
64. Ho J., Reimer R.A., Doulla M., Huang C. Effect of prebiotic intake on gut microbiota, intestinal permeability and glycaemic control in children with type 1 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1): 347. DOI: 10.1186/s13063-016-1486-y
65. Aliasgharzadeh A., Khalili M., Mirtaeheri E., Pourghassem Gargari B., Tavakoli F., Abbasalizad Farhangi M. et al. Combination of prebiotic inulin and oligofructose improve some of cardiovascular disease risk factors in women with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Adv Pharm Bull* 2015; 5(4): 507–514. DOI: 10.15171/apb.2015.069
66. Dehghan P., Pourghassem Gargari B., Asghari Jafar-abadi M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2014; 30(4): 418–423. DOI: 10.1016/j.nut.2013.09.005
67. Nicolucci A.C., Hume M.P., Martinez I., Mayengbam S., Walter J., Reimer R.A. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterol* 2017; 153(3): 711–722. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.055
68. Hume M.P., Nicolucci A.C., Reimer R.A. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 105(4): 790–799. DOI: 10.3945/ajcn.116.140947
69. Valcheva R., Koleva P., Martinez I., Walter J., Gänzle M.G., Dieleman L.A. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. *Gut Microbes* 2018; 5: 1–24. DOI: 10.1080/19490976.2018.1526583
70. Holloway L., Moynihan S., Abrams S.A., Kent K., Hsu A.R., Friedlander A.L. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2007; 97: 365–372. DOI: 10.1017/S000711450733674X
71. Smith A.P., Sutherland D., Hewlett P. An investigation of the acute effects of oligofructose-enriched inulin on subjective wellbeing, mood and cognitive performance. *Nutrients* 2015; 7(11): 8887–8896. DOI: 10.3390/nu7115441

Поступила: 11.04.19

Received on: 2019.04.11

Конфликт интересов:

И.Н. Скидан является руководителем научного отдела компании «БИБИКОЛЬ РУС», эксклюзивного дистрибьютора детских адаптированных смесей на основе цельного козьего молока в Российской Федерации; А.Е. Гуляев и С.В. Бельмер подтверждают отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

I.N. Skidan is the head of the scientific department of Bibicall-RUS Company, the exclusive distributor of infant adapted formulae based on whole goat milk in the Russian Federation; A.E. Gulyaev and S.V. Belmer confirm the absence of conflict of interests and financial support, which must be reported.



СМЕСИ НЭННИ® - это единственные полностью адаптированные молочные смеси, которые сохраняют все полезные природные свойства цельного козьего молока.

Производятся в Новой Зеландии.

Смеси НЭННИ - это единственные в мире формулы на основе козьего молока для детей раннего возраста, которые прошли полномасштабные клинические исследования в России и за рубежом и получили одобрение Европейской комиссии по безопасности пищевых продуктов (Заключение EFSA 2012; 10(3):2603). Их эффективность и безопасность клинически доказаны.

Смеси НЭННИ рекомендованы:

- Здоровым детям при невозможности грудного вскармливания
- Детям с функциональными нарушениями пищеварения
- Детям из группы риска по развитию пищевой непереносимости и аллергии
- Детям с аллергией к белкам коровьего молока на этапе расширения рациона

Противопоказания:

- Подтвержденная аллергия к белкам козьего молока
- Лактазная недостаточность

БИБИКАШИ® производятся в Германии из круп, имеющих европейский сертификат **ORGANIC**.

Добавление полезного новозеландского козьего молока и смеси НЭННИ оптимизирует состав и повышает пищевую ценность БИБИКАШ. Содержат природные пребиотики козьего молока - олигосахариды и добавленный комплекс растительных пребиотиков - инулина и олигофруктозы. БИБИКАШИ не содержат коровьего молока и подходят детям с непереносимостью белков коровьего молока.

ДЕТСКИЕ ПЮРЕ БИБИКОЛЬ® С КОЗЬИМ ТВОРОЖКОМ

Производятся в Германии из овощей, фруктов и ягод, выращенных в фермерских хозяйствах с добавлением козьего творожка.

Уникальное сочетание фруктов и творога из козьего молока обеспечивает организм ребенка высококачественным натуральным белком и жиром, пищевыми волокнами, витаминами, минералами и создает более длительное чувство насыщения. Европейский сертификат **ORGANIC** гарантирует полное отсутствие пестицидов.

горячая линия 8 800 200 888 0
www.bibicall.ru

Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей

И.Н. Масленникова¹, Е.Л. Бокерия^{1,2}, И.А. Казанцева², Т.Ю. Иванец², Д.Н. Дегтярев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Value of the natriuretic peptide level in diagnostics of newborns with heart failure

I.N. Maslennikova^{1,2}, E.L. Bokerija^{1,2}, I.A. Kazantseva², T.Yu. Ivanets², D.N. Degtyarev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russia, Moscow

В статье приведены первые данные о корреляции уровня N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в сыворотке крови у доношенных новорожденных с сердечной недостаточностью и синдромом персистирующей легочной гипертензии, при этом N-концевой фрагмент натрийуретического пептида может служить маркером недостаточности кровообращения у новорожденных детей. Результаты исследования показывают, что определение этого пептида в динамике позволяет также оценить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, N-концевой фрагмент натрийуретического пептида, сердечная недостаточность, новорожденные.

Для цитирования: Масленникова И.Н., Бокерия Е.Л., Казанцева И.А., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н. Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 51–59. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-51-59

The article contains the first-ever data on correlation of the level of N-terminal fragment of natriuretic peptide in the serum of full-term newborns with circulatory failure and persistent pulmonary hypertension syndrome; while the N-terminal fragment of natriuretic peptide can serve as a marker of circulatory failure in newborns. The study demonstrates that the dynamics of this peptide allows us to evaluate the effectiveness of the therapy.

Key words: brain natriuretic peptide, N-terminal fragment of the natriuretic peptide, heart failure, newborn.

For citation: Maslennikova I.N., Bokerija E.L., Kazantseva I.A., Ivanets T.Yu., Degtyarev D.N. Value of the natriuretic peptide level in diagnostics of newborns with heart failure. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(3): 51–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-51-59

Согласно данным D. der Linde в мире каждый восьмой ребенок из 1000 имеет врожденный порок сердца; таким образом, пороки сердца – самая

распространенная группа врожденных аномалий развития [1]. Хроническая сердечная недостаточность, возникающая у детей с врожденными пороками сердца в периоде новорожденности, представляет собой одно из жизнеугрожающих осложнений, приводящих к неблагоприятным исходам [2]. В зависимости от вида порока сердца можно с высокой вероятностью прогнозировать сроки развития сердечной недостаточности. Группа «критических пороков сердца», при которых острая сердечно-сосудистая недостаточность развивается в первые часы или сутки жизни, обуславливает необходимость перевода ребенка в специализированное кардиохирургическое отделение для неотложного оперативного вмешательства в кратчайшие сроки после рождения. Резкая декомпенсация кровообращения после рождения у таких детей связана с развитием критического состояния, вызванного закрытием фетальных коммуникаций.

К врожденным порокам сердца с быстрой декомпенсацией кровообращения в первые часы жизни относятся дуктус- и форамен-зависимые пороки: коарктация аорты, критический стеноз легочной артерии, синдром гипоплазии левого сердца, атрезия

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Масленникова Ирина Николаевна – аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

ORCID: 0000-0002-4428-5410

e-mail: imaslennnikova@gmail.com

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

Бокерия Екатерина Леонидовна – д.м.н., советник директора, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-8898-9612

Казанцева Ирина Алексеевна – к.м.н., неонатолог, педиатр, детский кардиолог, врач отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №2 Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

Иванец Татьяна Юрьевна – д.м.н., рук. клинико-диагностической лаборатории Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

Дегтярев Дмитрий Николаевич – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, зав. кафедрой неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-8975-2425

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

аорты, перерыв дуги аорты, транспозиция магистральных артерий. В течение первой и последующих недель жизни сердечная недостаточность развивается при пороках сердца с шунтированием крови слева направо и приводящих к легочной гипертензии: септальные дефекты (дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок), полная форма атриоventрикулярного канала, открытый артериальный проток и т.д. В данном случае скорость развития сердечной недостаточности зависит от анатомических особенностей порока, размеров дефекта и индивидуальных особенностей ребенка.

Своевременная диагностика сердечной недостаточности позволяет назначить необходимый объем терапии, компенсировать течение заболевания, что улучшает прогноз, дает возможность выиграть время для подготовки и выбора оптимального срока проведения оперативной коррекции порока, а в некоторых случаях и предотвратить операцию. Классическими методами диагностики сердечной недостаточности у новорожденных служат сбор анамнеза матери (учет особенностей внутриутробного развития плода), клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография грудной клетки. Использование лабораторных маркеров, таких как концентрация тропонинов, активность креатинфосфокиназы (фракция MB), аспартатаминотрансферазы и миоглобинов не дает достоверных сведений о сократительной функции миокарда [3].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению сердечной недостаточности признанным стандартом лабораторной диагностики сердечной недостаточности у взрослых является определение концентрации натрийуретического пептида в плазме крови. По данным последних исследований, он имеет высокую диагностическую точность и обладает статистически значимой прогностической способностью [3].

Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide – BNP) – полипептидный нейроморфон, который состоит из 32 аминокислот, синтезируется в миокарде желудочков и выделяется в кровоток в ответ на дилатацию желудочков сердца и повышенную нагрузку давлением [4]. Основными органами-мишенями служат почки, надпочечники и сосуды, действуя на которые мозговой натрийуретический пептид оказывает диуретический, натрийуретический, вазодилатирующий и гипотензивный эффекты. В кардиологии, как правило, используется определение не самого пептида, а его концевого фрагмента (NT-proBNP – N-terminal fragment). Основные преимущества определения концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида обусловлены длительным периодом полувыведения (от 70 до 120 мин), стабильностью в плазме и отсутствием зависимости от циркадных ритмов [5].

Данные о диагностической и прогностической информативности уровня натрийуретического пептида в крови у новорожденных и детей раннего возраста ограничены [6–8]. В реферативной базе данных Scopus зарегистрированы единичные публикации, посвященные опыту использования данного теста у детей с сердечной недостаточностью, развившейся в неонатальном периоде [9–11].

Целью нашего исследования стала оценка диагностической и прогностической значимости теста на определение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови у новорожденных детей с врожденными пороками сердца при раннем развитии сердечной недостаточности.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови новорожденных детей с врожденными пороками сердца проводилось с января по июль 2018 г. на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее Центр). Все пациенты с перинатально диагностированными врожденными пороками сердца родились в акушерском стационаре Центра и в зависимости от тяжести состояния поступали из родильного блока в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных или на пост интенсивного наблюдения в отделение новорожденных. Постнатальную верификацию диагноза врожденного порока сердца проводили путем экспертного эхокардиографического исследования в первые 3 сут жизни. После стабилизации состояния в возрасте 2–14 сут жизни детей переводили в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, в котором выполняли данное исследование.

В исследование были включены 54 новорожденных с врожденными пороками сердца. Структура выявленных у детей пороков сердца представлена на рис. 1. Все дети были доношенными (гестационный возраст 37–40 нед). Масса и длина тела новорожденных соответствовали сроку гестации.

На основании данных объективного осмотра и результатов клинико-инструментального обследования оценивали степень выраженности сердечной недостаточности в динамике. Диагноз сердечной недостаточности 1-й степени ставил при появлении одышки и тахикардии только при нагрузке; сердечная недостаточность 2А степени устанавливали при тахикардии в покое до 30% от нормы, одышке в покое до 50% в минуту и увеличении печени до 3 см ниже края реберной дуги. Если перечисленных признаков не наблюдалось, делали вывод об отсутствии недостаточности кровообращения. Дети с признаками сердечной недостаточности 2В и 3-й степени

не были включены в исследование, так как при прогрессирующем нарастании недостаточности кровообращения в первые 2 сут жизни новорожденных переводили в НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева для выполнения неотложного хирургического вмешательства. Консервативная терапия детей с сердечной недостаточностью 1-й и 2А степени включала назначение диуретической (спиронолактон, например, верошпирон, при недостаточной эффективности – фуросемид) и инотропной (дигоксин) терапии.

С учетом наличия или отсутствия сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли новорожденные дети с клиническими признаками сердечной недостаточности 1–2А степени ($n=38$); 2-ю группу, или группу сравнения ($n=16$) – новорожденные с врожденными пороками сердца без клинических признаков недостаточности кровообращения (табл. 1).

У 6 детей с врожденными пороками сердца помимо симптомов сердечной недостаточности были выявлены клинично-инструментальные признаки персистирующей легочной гипертензии, вследствие чего этих детей выделили из 1-й группы в самостоятельную подгруппу. Сопоставление типов врожденных пороков сердца (в процентах от общего числа наблюдений) у пациентов 1-й и 2-й групп представлено на рис. 2.

В отделение патологии новорожденных и недоношенных детей больные поступали в возрасте 2–14 сут жизни (в среднем на 6-е сутки жизни); 31 ребенок переведен из отделения новорожденных в возрасте от 2 до 5 сут жизни, 23 ребенка – из отделения реанимации и интенсивной терапии ново-

рожденных, из них в возрасте 2–7 сут жизни – 17, в возрасте 8–14 сут – 7. Первичное исследование концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови на 1-й неделе жизни выполнено в 38 случаях, на 8–14-е сутки жизни – в 16. Повторное исследование проведено через 7–10 дней у 16 детей, из них в 15 случаях – у детей с сердечной недостаточностью 1–2-й степени на фоне терапии. Детям с врожденными пороками сердца, у которых не были выявлены клинические признаки сердечной недостаточности, повторное исследование N-концевого фрагмента натрийуретического пептида не проводили за исключением одного ребенка, у которого на 3-и сутки жизни была выявлена высокая концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида, не ассоциированная с развитием сердечной недостаточности. Исследование выполняли в клинично-диагностической лаборатории НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова методом электрохемилюминисценции на иммунохимическом анализаторе Cobas E411.

Математический анализ полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ статистической обработки данных NCSS, версия 12.0.2 с использованием параметрических методов описательной статистики, метода множественной линейной регрессии.

Результаты

Результаты статистической обработки данных по концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови у детей с врожденными пороками сердца основной группы (наличие сердечной недостаточности, 1-я группа) и группы сравнения (отсутствие сердечной недостаточности,

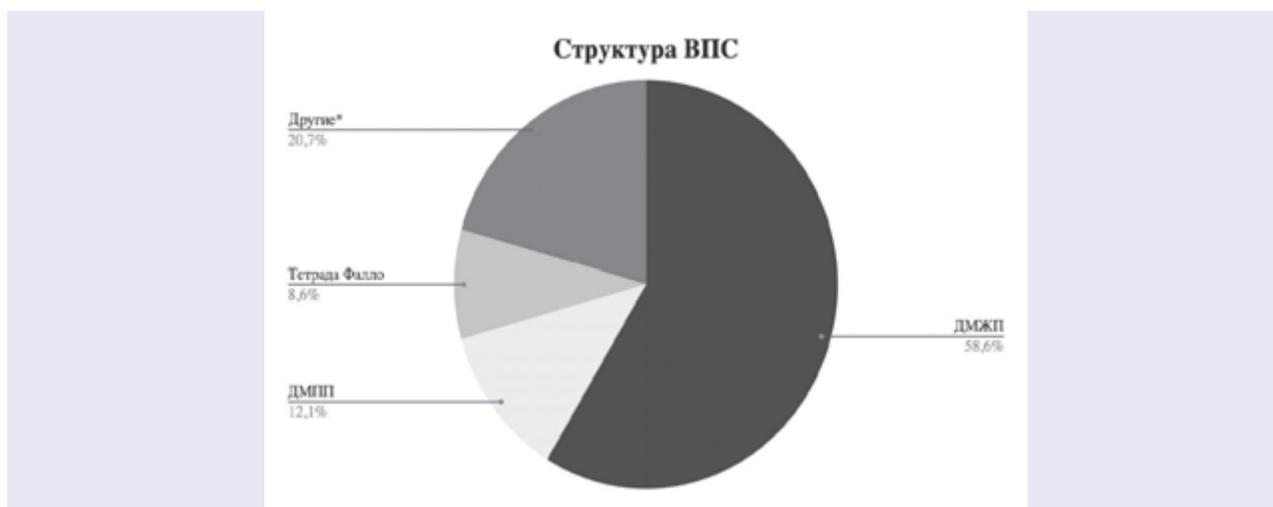


Рис. 1. Структура врожденных пороков сердца, выявленных у новорожденных детей за период исследования
ВПС – врожденные пороки сердца; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки. *Атриовентрикулярный канал, коарктация аорты, умеренная гипоплазия перешейка аорты, единственный желудочек сердца, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, аномалия Эбштейна, общий артериальный ствол 1-го типа, корригированная транспозиция магистральных сосудов в сочетании с перимембранозным дефектом межжелудочковой перегородки.
Fig. 1. Structure of congenital heart defects detected in newborns during the study period

2-я группа) при первичном исследовании, в зависимости от возраста, представлены в табл. 2. Как следует из представленных данных, при первичном измерении выявлены достоверно более высокие (более чем в 2 раза; $p=0,01$) уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у детей 1-й группы по сравнению с таковыми у детей 2-й группы как в 1-ю, так и во 2-ю недели жизни (рис. 3).

Кроме того, обращало внимание снижение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови у детей 1-й группы после 7 сут жизни. Вероятно, такая динамика отражает эффективность проводимой терапии. Вместе с тем, принимая во внимание малое число исследований на 2-й неделе жизни у детей 2-й группы, а также общее малое число наблюдений, следует при-

знать, что для получения более точных данных требуется продолжение исследования.

Необходимо отметить, что индивидуальные значения концентраций N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у детей с врожденными пороками сердца, осложнившимися сердечной недостаточностью (1-я группа), характеризуются существенным разбросом как в раннем, так и позднем неонатальном периоде. По нашему мнению, на это влияет тяжесть состояния новорожденного ребенка. Так, у детей с недостаточностью кровообращения 2А степени и синдромом персистирующей легочной гипертензии либо нуждающихся в переводе для оперативной коррекции порока выявлены более высокие, чем у других детей данной группы, концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида.

Таблица 1. Характеристика новорожденных детей в группах
Table 1. Characteristics of newborns in the groups

Группа	Число детей	Пол, м/ж	Гестационный возраст, нед	Средняя оценка по шкале Апгар, баллы	Масса тела, г	Длина тела, см
1-я	38	19/19	38,7±1	8/8	3399±477	49±1,2
2-я	16	10/6	39,1±1	8/9	3362±505	49±2,1

Таблица 2. Результаты первичного исследования концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP)

Table 2. The results of the initial study of the concentration N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)

Группа	Концентрация NT-proBNP, пг/мл	
	на 2–7-е сутки жизни	на 8–14-е сутки жизни
1-я	7156 (923–61283)*	3821 (773–17573)*
2-я	3498 (760–9311)	1534 (848–3042)

Примечание. * Различие со 2-й группой достоверно ($p=0,01$).

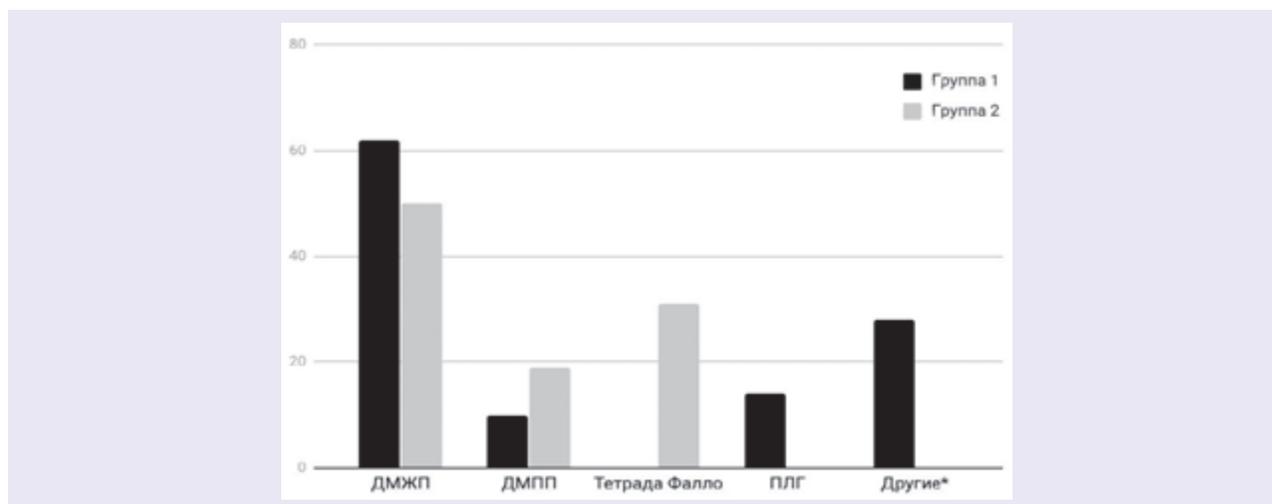


Рис. 2. Сопоставление процентного распределения типов врожденных пороков сердца у новорожденных детей 1-й и 2-й групп ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ПЛГ – персистирующая легочная гипертензия. * Атриовентрикулярный канал, коарктация аорты, умеренная гипоплазия перешейка аорты, единственный желудочек сердца, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, аномалия Эбштейна, общий артериальный ствол 1-го типа, корригированная транспозиция магистральных сосудов в сочетании с перимембранозным дефектом межжелудочковой перегородки.

Fig. 2. Comparison the percentage distribution of types of congenital heart disease in newborns of groups 1 and 2

Во 2-й группе также отмечалось снижение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида после 7 сут жизни, что соответствует окончанию периода адаптации сердечно-сосудистой системы и закрытию фетальных коммуникаций. Несмотря на отсутствие сердечной недостаточности у детей этой группы, полученные нами результаты были выше, чем установленные A. Nig и соавт. [6] у здоровых новорожденных (см. рис. 3, б), в связи с наличием у наших пациентов врожденных пороков сердца.

Из 38 детей 1-й группы, отдельно были выделены данные 6 пациентов (подгруппа 1А), у которых порок сердца помимо сердечной недостаточности осложнился персистирующей легочной гипертензией. В этой подгруппе новорожденных (табл. 3) отмеча-

лись значительно более высокие (более чем в 4 раза) концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида, чем у детей только с сердечной недостаточностью (подгруппа 1Б). В ходе нашего исследования было установлено, что концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в значительной степени зависит от наличия у ребенка персистирующей легочной гипертензии и сердечной недостаточности, и оба этих фактора способствуют повышению уровня маркера.

У 16 детей концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида была проанализирована в динамике терапии, проводимой по стандартной схеме. Согласно данным, представленным на рис. 4, при адекватно подобранной терапии на фоне ком-

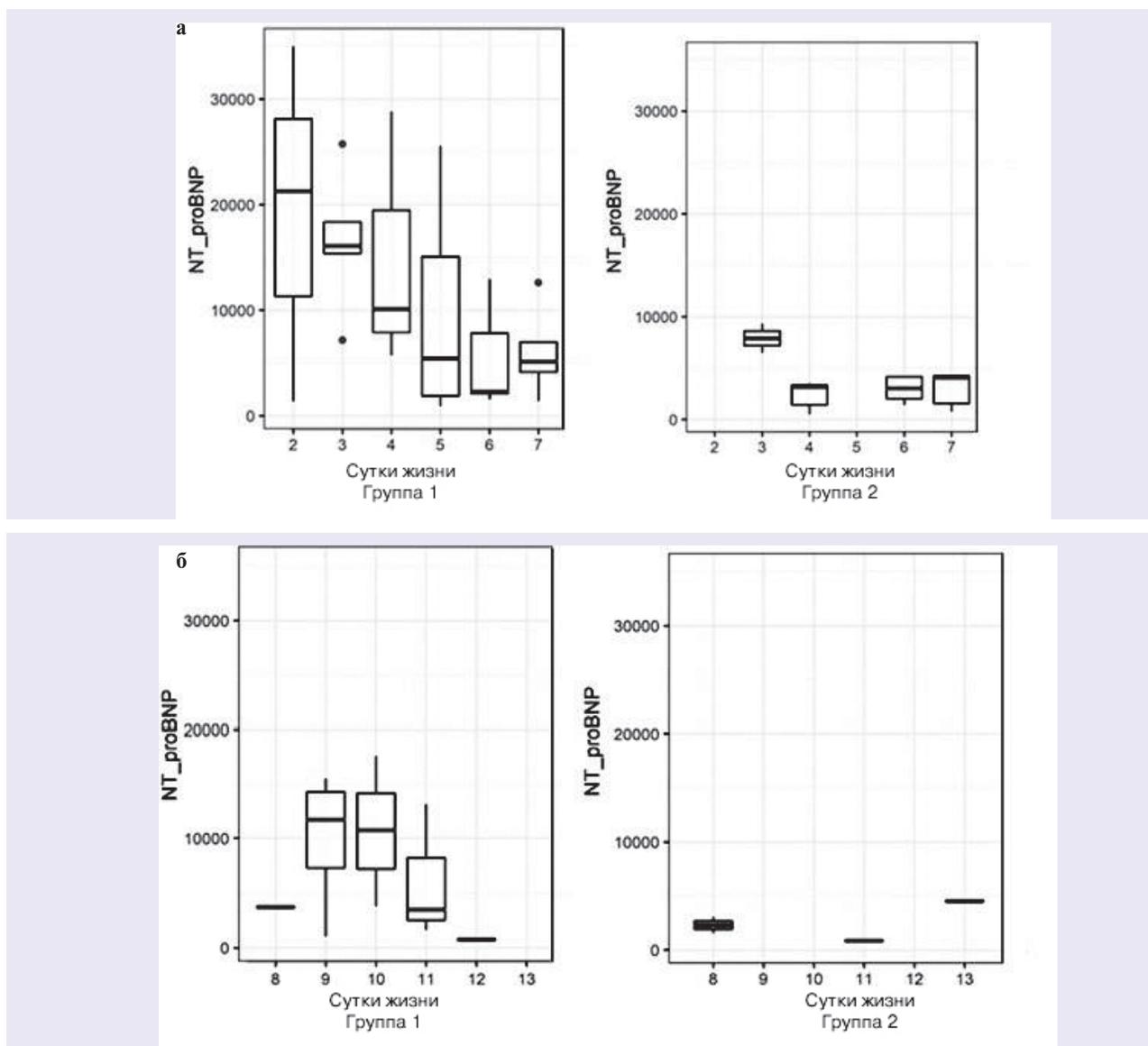


Рис. 3. Концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови (пг/мл) у детей 1-й и 2-й групп наблюдения на 2–7-е (а) и 8–14-е (б) сутки жизни.

• – различие со 2-й группой статистически достоверно ($p < 0,05$).

Fig. 3. Concentration of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in plasma (pg/ml) in groups 1 and 2 at 2–7 (a) and 8–14 (б) days.

Таблица 3. Сравнительные результаты исследования концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) у детей 1-й недели жизни с врожденными пороками сердца и сердечной недостаточностью, осложнившимися персистирующей легочной гипертензией (подгруппа 1А) и без таковой (подгруппа 1Б)

Table 3. Comparative results of the study of the concentration of the n-terminal fragment of the natriuretic peptide (NT-proBNP) in in newborn of the first week of life with congenital heart defects and heart failure complicated by persistent pulmonary hypertension (subgroup 1A) and without it (subgroup 1B)

Подгруппа	Число больных	Концентрация NT-proBNP, пг/мл
1А	6	22767 (11824–61283)*
1Б	32	5414 (1002–25595)

Примечание. * Различие с подгруппой 1Б достоверно ($p < 0,05$).

пенсации сердечной недостаточности отмечалось снижение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида.

В связи с длительным нахождением нескольких пациентов в стационаре из-за сложностей индивидуального подбора терапии сердечной недостаточности, в 3 случаях динамику концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови удалось проследить по трем временным точкам. Полученные результаты были сопоставлены со степенью выраженности и динамикой клинических проявлений сердечной недостаточности (рис. 5). Анализируя эти наблюдения, можно сделать вывод, что на фоне эффективной терапии, приводящей к субкомпенсации сердечной недостаточности, отмечалось существенное снижение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови. В отсутствие эффекта концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида оставалась на прежнем уровне либо увеличивалась. Далее приводим более подробное описание наблюдения указанных 3 пациентов.

У первого больного с постнатально установленным диагнозом врожденного порока сердца – перимембранозного подаортального дефекта межжелудочковой перегородки – отмечалось нарастание

симптомов сердечной недостаточности на 2-е сутки жизни. Данному пациенту потребовался длительный подбор терапии сердечной недостаточности, и субкомпенсация симптомов наступила через 7 дней, а концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида составила 12 404 пг/мл. На момент выписки к 16-м суткам жизни при полной компенсации симптомов сердечной недостаточности уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пептида составил 10 580 пг/мл. По данным эхокардиографии также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров дефекта межжелудочковой перегородки.

У второго пациента – новорожденного мальчика с пренатально установленным и верифицированным в 1-е сутки жизни диагнозом двойного отхождения сосудов от правого желудочка, множественных дефектов межжелудочковой перегородки на момент перевода в отделение концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида составила 25 726 пг/мл и отмечались явления сердечной недостаточности 2А степени. При контроле уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пептида на фоне терапии уменьшился до 8704 пг/мл. Однако с учетом торпидного течения сердечной недостаточности (потребность в постоянном увеличении объема

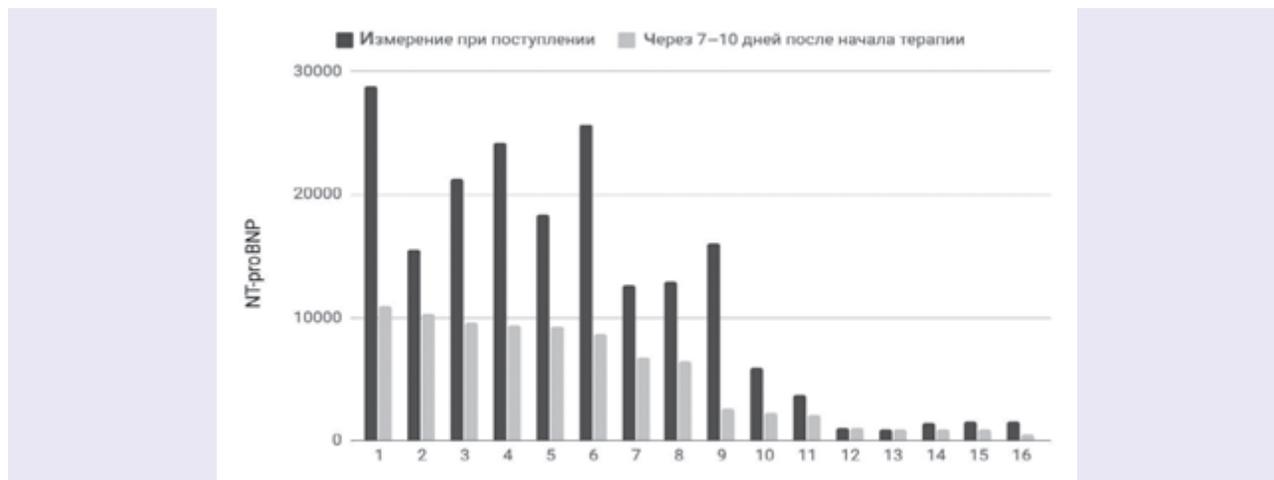


Рис. 4. Динамика концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови (пг/мл) у 16 пациентов на фоне терапии.

Fig. 4. Levels N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration in plasma (pg/ml) on the therapy.

мочегонной терапии), появления и нарастания степени легочной гипертензии ребенок был переведен в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для выполнения первого этапа оперативной коррекции порока. К моменту перевода концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови составила 9768 пг/мл.

У третьего ребенка с диагнозом корригированной транспозиции магистральных артерий, большого дефекта межжелудочковой перегородки, дефекта межпредсердной перегородки, недостаточности трикуспидального (артериального) клапана и сопутствующей высокой легочной гипертензией на момент поступления отмечались явления сердечной недостаточности 2А степени, уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пептида составил 25 242 пг/мл. При контроле через 7 сут выявлено увеличение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови до 29 314 пг/мл. Принимая во внимание торпидное течение сердечной недостаточности, данные лабораторного обследования и прогрессивное увеличение уровня N-концевого фрагмента натрийуретического пептида, ребенку назначили внутривенное введение фуросемида. На этом фоне отмечались субкомпенсация симптомов сердечной недостаточности и снижение к 20-м суткам жизни концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида до 9772 пг/мл. Однако у пациента нарастала недостаточность трикуспидального (артериального) клапана в сочетании с легочной гипертензией, что потребовало перевода для оперативной коррекции в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Описанные клинические наблюдения свидетельствуют о возможности использования концентрации

N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови для оценки эффективности терапии сердечной недостаточности у новорожденных.

Обсуждение

Полученные нами данные указывают на то, что увеличение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови соотносится с развитием у новорожденного ребенка сердечной недостаточности. Несмотря на малое число наблюдений, в нашем исследовании выявлено изменение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в зависимости от суток жизни, наличия или отсутствия у ребенка сердечной недостаточности. Кроме того, выявлено, что при развитии у ребенка персистирующей легочной гипертензии значительно увеличивается концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида. В ряде случаев нам удалось проследить динамику роста концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида при разных стадиях подбора терапии. Наблюдалась реакция концентрации пептида в плазме крови на течение сердечной недостаточности в зависимости от стадии: от субдо полной компенсации признаков.

В настоящее время определение уровня в крови N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в практике неонатолога для оценки состояния сердечно-сосудистой системы не принято, но результаты немногочисленных работ как отечественных, так и зарубежных авторов отражают возможность и успешность использования этого показателя [8, 9, 12, 13]. Уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пептида может стать дополнительным и важным критерием в диагностике сердечной недо-

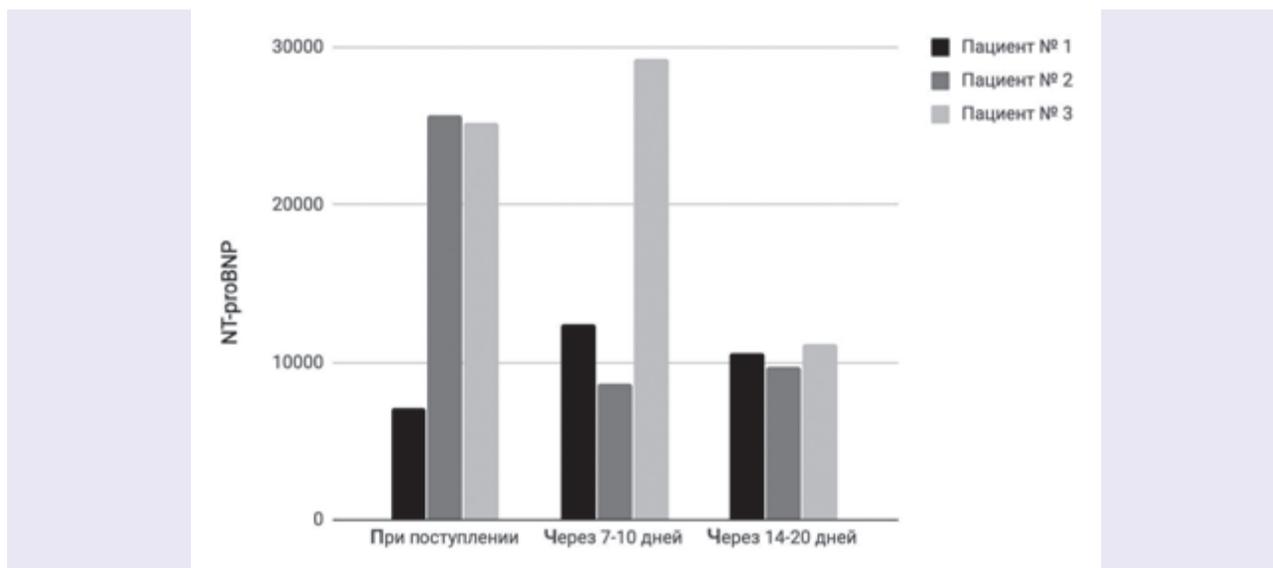


Рис. 5. Изменение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови (пг/мл) у 3 больных на фоне терапии.

Fig. 5. The change the concentration of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in plasma (pg/ml) on the therapy.

статочности у новорожденных детей. Согласно полученным в нашей работе результатам повышенный уровень данного пептида в 1-е сутки жизни позволяет выявить детей с высоким риском развития сердечной недостаточности, которым с большой вероятностью потребуются назначение терапии. Выявление значительного (более чем 3 раза) прироста содержания N-концевого фрагмента натрийуретического пептида дает возможность выделить группу новорожденных с таким тяжелым осложнением, как персистирующая легочная гипертензия.

Подбор терапии для новорожденных детей с сердечной недостаточностью представляет определенные трудности. Наши клинические наблюдения свидетельствуют, что N-концевой фрагмент натрийуретического пептида может быть использован для объективного контроля за эффективностью лечения.

Вместе с тем к существенному увеличению концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови помимо сердечной недостаточности приводит развитие персистирующей легочной гипертензии у новорожденных детей с врожденными пороками сердца. S. Cohen и соавт. [14] выявили, что концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в группе грудных детей с сердечной недостаточностью и персистирующей легочной гипертензией значительно выше (среднее значение 18 452 нг/л), чем в группе детей с заболеваниями легких без сердечной недостаточности (медиана 311 нг/л). Результаты нашего исследования сопоставимы с приведенными данными. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о перспективности использования определения концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в плазме крови для ранней диагностики персисти-

рующей легочной гипертензии, что ранее было отмечено в исследованиях S. Kayali и соавт. и S. Amdani и соавт. [15, 16].

Заключение

Таким образом, уровень в крови N-концевого фрагмента натрийуретического пептида – высокочувствительный показатель состояния сердечно-сосудистой системы и, в частности, маркер недостаточности кровообращения у новорожденных детей. Концентрация N-концевого фрагмента натрийуретического пептида коррелирует со степенью сердечной недостаточности и наличием персистирующей легочной гипертензии. Измерение концентрации пептида в динамике позволяет сопоставить клинический статус ребенка и лабораторные показатели при сердечной недостаточности, проводя по сути дифференциальную диагностику имеющегося заболевания. Снижение концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида на фоне медикаментозной компенсации признаков сердечной недостаточности может служить дополнительным критерием эффективности базисной терапии.

В связи с полученными данными возникает вопрос, может ли высокий уровень N-концевого фрагмента натрийуретического пептида быть предиктором сердечной недостаточности у новорожденных детей? Кроме того, целесообразно определить экстракардиальные факторы, влияющие на концентрацию пептида в крови. Чтобы делать окончательное заключение о значении определения концентрации N-концевого фрагмента натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности у новорожденных детей, требуется продолжение исследования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Van der Linde D., Konings E., Slager M., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(21): 2241–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
2. Bernier P., Stefanescu A., Samoukovic G., Tchervenkov C.I. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010; 13: 26–34. DOI: 10.1053/j.pcsu.2010.02.005
3. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M. et al. 2013 ACCF/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(6): 776–780. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
4. Wu J.-R., Chen I.-C., Dai Z.-K., Hung J.-F., Hsu J.-H. Early Elevated B-Type Natriuretic Peptide Levels are Associated with Cardiac Dysfunction and Poor Clinical Outcome in Pediatric Septic Patients. *Acta Cardiol Sin* 2015; 31: 485–493. DOI: 10.6515/ACS20141201E
5. Teixeira R.P., Neves A.L., Guimarães H. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2017; 6(2): e060219. DOI: 10.7363/060219
6. Nir A., Lindinger A., Rauh M., Bar-Oz B., Laer S., Schwachtgen L. et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(1): 3–8. DOI: 10.1007/s00246-008-9258-4
7. Cantinotti M., Walters H.L., Crocetti M., Marotta M., Murzi B., Clerico A. BNP in children with congenital cardiac disease: Is there now sufficient evidence for its routine use? *Cardiol Young* 2015; 25(3): 424–437. DOI: 10.1017/S1047951114002133
8. Moriuchi A., Cho K., Mizushima M., Furuse Y., Akimoto T., Yamada T. et al. B-type natriuretic peptide levels at birth predict cardiac dysfunction in neonates. *Pediatr Int* 2012; 54(1): 89–93. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03500
9. Lowenthal A., Camacho B., Lowenthal S., Natal-Hernandez L., Liszewski W., Hills N.K. et al. Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as Biomarkers for Heart Failure in Young Children

- With Single Ventricle Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2012; 109(6): 866–872. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.10.049
10. Sahingozlu T., Karadas U., Eliacik K., Bakiler A., Ozdermir Karadas N., Kanik M.A. et al. Brain natriuretic peptide: the reason of respiratory distress is heart disease or lung disease? *Am J Emerg Med* 2015; 33(5): 697–700. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.02.005
 11. Villafañe J., Feinstein J.A., Jenkins K.J., Vincent R.N., Walsh E.P., Dubin A.M. et al. Hot Topics in Tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(23): 2155–2166. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.100
 12. Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В., Гогова Л.М., Громова О.И., Байкова И.Е. и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело* 2016; 3: 78–84. [Alieva A.M., Nikitin I.G., Starodubova A.V., Gogova L.M., Gromova O.I., Baikova I.E. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Natriuretic Peptides in Cardiac Patients. *Lechebnoe delo* 2016; 3: 78–84. (in Russ)]
 13. Саидова В.Т., Сабирова Д.Р., Немировская Е.М., Булатов В.П., Миролюбов Л.М. Прогностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в детской кардиохирургии. *Казанский медицинский журнал* 2015; 4: 635–641. [Saidova V.T. Sabirova D.R., Nemirovskaya E.M., Bulatov V.P., Mirolubov L.M. Prognostic value of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide in pediatric cardiac surgery. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 4: 635–641. (in Russ)]
 14. Cohen S., Springer C., Avital A., Perles Z., Rein A., Argaman Z. et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005; 115: 1347–1350. DOI: 10.1542/peds.2004-1429
 15. Kayali S., Ertugrul I., Yoldas T., Kaya O., Ozgür S., Orün U.A. et al. Sensitive Cardiac Troponins: Could They Be New Biomarkers in Pediatric Pulmonary Hypertension Due to Congenital Heart Disease? *Pediatr Cardiol* 2018; 39(4): 718–725. DOI: 0.1007/s00246-018-1811-1
 16. Amdani S.M., Mian M.U.M., Thomas R.L., Ross R.D. NT-proBNP – a marker for worsening respiratory status and mortality in infants and young children with pulmonary hypertension. *Congenital Heart Disease* 2018; 13: 499–505. DOI: 0.1111/chd.12601

Поступила: 21.03.19

Received on: 2019.03.21

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.

Информативность анте- и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных

Н.М. Агарков¹, Д.И. Кича², Ю.Ю. Блинков³, В.Н. Анцупов⁴, Р.В. Проценко¹, И.В. Луценко⁵, А.В. Пошибайлова⁶

¹ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Курск, Россия;

²ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

⁴Комитет здравоохранения Курской области, Курск, Россия;

⁵ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

⁶Перинатальный центр ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иосафа», Белгород, Россия

Information value of ante- and intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns

N.M. Agarkov¹, D.I. Kicha², Yu. Yu. Blinkov³, V.N. Antsupov⁴, R.V. Protsenko¹, I.V. Lutsenko⁵, A.V. Poshivailova⁶

¹Southwest State University, Kursk, Russia;

²Peoples' friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

⁴Health Committee of Kursk region, Kursk, Russia;

⁵Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

⁶Perinatal Center of St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

Цель исследования. Выделение ведущих анте- и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии на основе анализа их распространенности и информативности.

Материал и методы. Проведено проспективное наблюдение за 124 младенцами гестационного возраста менее 32 нед с классической формой бронхолегочной дисплазии (основная группа). Контролем служили 119 новорожденных со сроком гестации менее 32 нед без бронхолегочной дисплазии. На основе анкетирования проведен опрос родителей сравниваемых групп с последующей оценкой распространенности и информативности анте- и интранатальных факторов риска.

Результаты. Ведущими анте- и интранатальными факторами риска развития бронхолегочной дисплазии служат присоединение острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й (3 балла и менее) и 5-й (5 баллов и менее) минутах, масса тела при рождении менее 1400 г, длина тела при рождении менее 36 см, выполнение кесарева сечения, безводный промежуток более 6 ч.

Заключение. Сочетание указанных интра- и антенатальных факторов дает основание отнести новорожденных к высокой группе риска формирования бронхолегочной дисплазии.

Ключевые слова: дети, новорожденные, недоношенные, бронхолегочная дисплазия, антенатальные факторы риска, интранатальные факторы риска, информативность.

Для цитирования: Агарков Н.М., Кича Д.И., Блинков Ю.Ю., Анцупов В.Н., Проценко Р.В., Луценко И.В., Пошибайлова А.В. Информативность антенатальных и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 60–67. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–60–67

Aim of the study. To identify the leading antenatal and intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia based on the analysis of their prevalence and information content

Materials and methods. We performed a prospective follow-up of 124 infants of gestational age of less than 32 weeks with the classical form of bronchopulmonary dysplasia (study group). The control group included 119 newborns with gestational age of less than 32 weeks without bronchopulmonary dysplasia. The parents of the compared groups were questioned, with the following assessment of the prevalence and informative value of antenatal and intranatal risk factors.

Results. The leading antenatal and intranatal risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia are: acute respiratory viral infection in II-III trimester, threatened miscarriage, intrauterine growth retardation, Apgar score at the 1st (3 or less) and 5th minute (5 or less), body weight of less than 1400g at birth, body length less than 36 cm at birth, cesarean section, more than 6-hours waterless period.

Conclusion. The combination of these intranatal and antenatal risk factors can be attributed to a group with high risk of bronchopulmonary dysplasia.

Key words: children, newborns, preterm newborns, bronchopulmonary dysplasia, antenatal risk factors, intranatal risk factors, information value.

For citation: Agarkov N.M., Kicha D.I., Blinkov Yu. Yu., Antsupov V.N., Protsenko R.V., Lutsenko I.V., Poshivailova A.V. Information value of ante- and intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 60–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–60–67

Внастоящее время бронхолегочная дисплазия рассматривается как мультифакторное заболевание [1–3]. По определению XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (Екатеринбург) [1], бронхолегочная дисплазия – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и (или) пневмонии.

Клиническая картина и естественное течение бронхолегочной дисплазии за последнее десятилетие значительно изменились под влиянием современных технологий и новых подходов, реализуемых в области перинатальной помощи и неонатальной респираторной терапии. Бронхолегочная дисплазия стала регистрироваться у младенцев, не получавших длительную оксигенотерапию и не имевших респираторного дистресс-синдрома [4]. В связи с этим в последнее десятилетие различают классическую и новую формы бронхолегочной дисплазии [5, 6]. Степень дыхательных расстройств у детей с новой формой бронхолегочной дисплазии меньше, респираторный дистресс-синдром менее тяжелый либо отсутствует, среднее давление в дыхательных путях и процент кислорода во вдыхаемой смеси ниже, а рентгенографические изменения выражены минимально. У детей с новой формой бронхолегочной дисплазии отмечается положительный эффект на введение экзогенных сурфактантов, что проявляется в быстром улучшении респираторной функции [6–8].

В настоящее время бронхолегочная дисплазия встречается в основном у детей, родившихся ранее 32 нед гестации [9–11]. Однако информация о распро-

страненности заболевания среди детей, рожденных до 32 нед, и на сроке 32 нед гестации и более, противоречива – показатель варьирует в различных странах мира у детей с массой тела менее 1500 г при рождении в широком диапазоне – от 5 до 97% [12]. В США у детей, родившихся с очень низкой (от 1500 до 1000 г) и экстремально низкой массой тела (менее 1000 г), по данным Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD), бронхолегочная дисплазия выявляется в 22–23% случаев [13]. Вместе с тем было установлено, что частота формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей зависит от массы тела при рождении: у детей, родившихся с массой тела 1250–1500 г, болезнь диагностирована в 6% случаев, при 1001–1240 г – в 14%, при 750–1000 г – в каждом 3-м случае, при 501–750 г – в 45% случаев [13]. В США бронхолегочная дисплазия считается вторым по частоте хроническим заболеванием в детском возрасте после бронхиальной астмы [14]. Частота бронхолегочной дисплазии у недоношенных пациентов гестационного возраста 22–28 нед колеблется от 29 до 49%, а у детей, родившихся на сроке ранее 28 нед гестации, возрастает до 67% [15]. В Швеции заболевание встречается у 73% младенцев гестационного возраста менее 27 нед [16], а в Японии среди детей с очень низкой массой тела при рождении – у 28–33% [17].

Согласно данным российских исследователей частота формирования бронхолегочной дисплазии составляет в среднем 20% среди всех детей, нуждавшихся в проведении искусственной вентиляции легких, с колебаниями от 5 до 68%, и в большей степени зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста [18]. По данным литературы, частота развития бронхолегочной дисплазии составляет 70% в группе детей с массой тела при рождении менее 1000 г, 40% – в группе детей с массой тела 1000–1499 г и не более 20% – у новорожденных с массой 1500 г и более [11].

При изучении распространенности бронхолегочной дисплазии исследователями помимо массы тела новорожденных рассматриваются и другие факторы риска. Последние классифицируются на эндо- и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые, ante-, neo- и интранатальные [18]. Наиболее известными факторами риска, способствующими развитию бронхолегочной дисплазии, считаются хронический гастроэзофагеальный рефлюкс, гиповитаминозы А и Е, дефицит сурфактанта, инфекция, отек легких, легочная гипертензия, наследственная предрасположенность [9, 11, 14, 19]. Несмотря на достаточное количество факторов риска развития бронхолегочной дисплазии, большинство из них трудно определяемы в клинической практике и обладают низкой прогностической способностью [12]. Остается нерешенной проблема оценки клинически значимых факторов риска этого заболевания [20].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Агарков Николай Михайлович – д.м.н., проф. кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета,

ORCID: 0000-0002-4821-3692

e-mail: vitalaxen@mail.ru

Проценко Роман Викторович – аспирант кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета

305040 Курск, ул. 50 лет Октября, д. 94

Кича Дмитрий Иванович – д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Российского университета дружбы народов,

ORCID.org/0000-0001-6529-372X

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Блинков Юрий Юрьевич – д.м.н., проф. кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета

305041 Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Анцупов Владимир Николаевич – глава комитета здравоохранения Курской области

305000 Курск, Красная площадь, д. 6

Луценко Илья Владимирович – студент Белгородского государственного национального исследовательского университета

308015 Белгород, ул. Победы, д. 85

Пошибайлова Александра Валерьевна – врач-неонатолог Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иосафа

308007 Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

На формирование бронхолегочной дисплазии как мультифакторной патологии наибольшее влияние могут оказывать антенатальные и интранатальные факторы. Однако в проведенных ранее исследованиях названные факторы анализировались фрагментарно и без оценки информативности, что не позволяет выделить ведущие и второстепенные факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии.

Цель исследования: выделение ведущих антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии на основе анализа их распространенности и информативности.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное наблюдение за новорожденными, проходившими лечение в Белгородском областном перинатальном центре в 2012–2016 гг. В основную группу наблюдения включены 124 младенца гестационного возраста менее 32 нед, у которых развилась классическая форма бронхолегочной дисплазии, а новая форма этого заболевания служила критерием исключения из исследования. Методом случай–контроль сформирована контрольная группа, представленная 119 новорожденными со сроком гестации менее 32 нед без бронхолегочной дисплазии. Основная и контрольная группы недоношенных новорожденных не имели достоверных различий ($p > 0,05$) по гестационному возрасту, средней массе и длине тела: $28,9 \pm 2,2$ и $30,2 \pm 1,9$ нед, 1348 ± 330 и 1295 ± 310 г и $37,8 \pm 2,5$ и $38,6 \pm 2,8$ см соответственно. Соотношение мальчиков и девочек в основной группе составило 64,5 и 35,5%, а в контроле – 58,8 и 41,2%. Степень тяжести бронхолегочной дисплазии определялась с учетом состояния кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 нед гестации) или при выписке со второго этапа выхаживания на основании анамнестических данных (легкая кислородозависимость – дыхание комнатным воздухом, среднетяжелая – потребность в кислороде менее 30%, тяжелая – потребность в кислороде более 30% и/или искусственная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры – НСРАР), клинических признаков (выраженность симптомов дыхательной недостаточности, бронхообструкции) и рентгенологических признаков (наличие/выраженность вздутия легких, повышение прозрачности, фиброзные и буллезные изменения) [1]. По степени тяжести новорожденные с классической формой бронхолегочной дисплазии распределились следующим образом: легкая степень – 15,3%, среднетяжелая – 39,5% и тяжелая 45,2%.

По специально разработанной программе сбора материала проведен опрос родителей основной и контрольной групп. Анкета содержала соответствующие вопросы с вариантами ответов, не вызы-

вающих двусмысленного понимания, которые в последующем кодировались. Полученные в ходе анкетирования данные дополнялись выкопировкой необходимых сведений из историй развития ребенка (форма №112/у), медицинских карт стационарного больного (форма №003/у), медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма №025/у).

Из антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии в основной и контрольной группах учитывали следующие факторы: присоединение урогенитальной инфекции у матери во время беременности, ОРВИ в I и II–III триместрах беременности, обострение пиелонефрита, развитие анемии, преэклампсии при беременности, многоводие, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Из интранатальных факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии учитывали способ родоразрешения (кесарево сечение), длительность безводного промежутка, осложнения в родах, массу и длину тела новорожденного, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах.

Информативность изученных факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии рассчитывали по методике, предложенной Е.В. Гублером [21]:

$$J = 10 \lg 0,5 \cdot (P_1 - P_2), \text{ где}$$

J – информативность фактора риска,

P_1 – распространенность фактора риска в контрольной группе,

P_2 – распространенность данного фактора риска у больных с бронхолегочной дисплазией.

При статистической обработке полученных данных использовали прикладной пакет программы Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения данных выполняли с применением критерия Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности различий использовали непараметрические критерий Т Уайта, критерий χ^2 и параметрический критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Среди антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у матерей детей основной группы в более чем 50% случаев встречались присоединение урогенитальной инфекции во время беременности, обострение пиелонефрита, преэклампсия (табл. 1). Несмотря на то что названные факторы имели высокую распространенность и в контрольной группе, они репрезентативно чаще встречались в основной группе. Кроме того, в основной группе достоверно чаще выявлялись угроза прерывания настоящей беременности, задержка внутриутробного развития плода.

Перечисленные антенатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии имели высокую распространенность. В антенатальном периоде

у матерей детей изучаемых групп установлены репрезентативные различия по частоте развития анемии и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты ($p < 0,05$). Однако не обнаружено существенных различий между группами матерей по частоте острой респираторной вирусной инфекции в I триместре беременности и возникновению многоводия.

Расчет меры информативности для антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии выявил, что наиболее высокой прогностической информативностью у женщин, родивших до завершения 32-й недели беременности, обладают угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода и присоединение острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре (табл. 2). При этом величины информативности угрозы прерывания беременности и присоединения острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре данной беременности практически одинаковы, но несколько ниже, чем для задержки внутриутробного развития плода. Названные антенатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии являются ведущими и заняли соответственно 3, 2 и 1-е ранговые места. Среди других антенатальных факторов риска высокая информативность установлена для преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, наличия преэклампсии, обострения пиелонефрита и анемии беременных. Наиболее низкая информативность установлена для многоводия и присоединения острой респираторной вирусной инфекции в I триместре беременности.

Анализ интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии выявил очень высокую распространенность в основной группе следующих

факторов (табл. 3): масса тела новорожденных менее 1400 г, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла и менее, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте 5 баллов и менее и родоразрешение посредством кесарева сечения. Распространенность названных факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии репрезентативно выше у пациентов основной группы. При этом максимальная частота среди указанных факторов установлена для оценки по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла и менее и на 5-й минуте 5 баллов и менее. Почти в 50% случаев в основной группе зарегистрирован безводный промежуток более 6 ч ($p < 0,001$).

Исследование показало, что интранатальные факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии характеризуются в большинстве случаев высокой прогностической информативностью (табл. 4) и это свидетельствует об их ведущей роли в формировании данного заболевания. Наибольшая информативность установлена для оценки состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах его жизни и, следовательно, ассоциируется с высоко достоверной вероятностью развития бронхолегочной дисплазии. Указанные факторы риска необходимо отнести к наиболее значимым для бронхолегочной дисплазии.

Высокой информативностью среди интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных также обладают масса тела при рождении менее 1400 г и безводный промежуток в родах более 6 ч. Далее в порядке убывания информативности и ранговых мест располагаются проведение кесарева сечения при родоразрешении и длина тела новорожденного ребенка при рождении менее 36 см.

Таблица 1. Частота антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у матерей детей основной и контрольной групп (на 100 обследованных)

Table 1. Frequency of antenatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia among mothers of the main and control groups (per 100 examined women)

Антенатальный фактор риска	Частота фактора риска, %	
	основная группа	контрольная группа
Присоединение урогенитальной инфекции во время беременности	58,9±4,4*	45,3±4,6
Присоединение ОРВИ в I триместре беременности	16,1±3,3	17,6±3,5
Присоединение ОРВИ во II–III триместре беременности	29,8±4,1*	10,1±2,8
Обострение пиелонефрита	52,4±4,5*	34,5±4,4
Анемия	25,8±3,9*	15,1±3,2
Преэклампсия	57,2±4,4*	37,8±4,4
Многоводие	25,0±3,9	20,2±3,7
Угроза прерывания беременности	48,4±4,5*	21,8±3,8
Задержка внутриутробного развития плода	36,3±4,3*	13,4±3,1
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	19,4±3,6*	6,7±2,3

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

Обсуждение

Формирование бронхолегочной дисплазии, как показано в настоящем и ранее выполненных исследованиях [22, 23], зависит от влияния антенатальных факторов риска, имеющих различную распространенность.

Распространенным антенатальным фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, по мнению А.С. Панченко

и соавт. [22], является патология беременности. Отдельные антенатальные факторы не только способствуют развитию бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, но и влияют на степень тяжести заболевания. Так, в антенатальном периоде факторами риска тяжелой степени бронхолегочной дисплазии служат кольпит у матери во время беременности (относительный риск 1,86), латентное течение инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го типа (относительный риск 1,66), анемия

Таблица 2. Показатели информативности антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии

Table 2. Indicators of information content of antenatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia

Антенатальный фактор риска	Информативность, %	Ранговое место
Присоединение урогенитальной инфекции	7,8	8-е
Присоединение ОРВИ в I триместре беременности	0,3	10-е
Присоединение ОРВИ во II–III триместре беременности	46,3	2-е
Обострение пиелонефрита	16,2	6-е
Анемия	12,4	7-е
Преэклампсия	19,4	5-е
Многоводие	2,2	9-е
Угроза прерывания беременности	46,0	3-е
Задержка внутриутробного развития плода	49,5	1-е
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	29,2	4-е

Таблица 3. Частота интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии основной и контрольной групп (на 100 обследованных)

Table 3. The frequency of intranatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in the main and control groups (per 100 examined patients)

Интранатальный фактор риска	Частота фактора риска, %	
	основная группа	контрольная группа
Кесарево сечение	67,7±4,2*	31,9±4,3
Безводный промежуток более 6 ч	46,7±4,5*	16,8±3,4
Масса тела при рождении менее 1400 г	72,5±4,0*	30,2±4,2
Длина тела при рождении менее 36 см	64,5±4,3*	31,1±4,2
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла и менее	79,8±3,6*	24,4±3,9
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте 5 баллов и менее	76,6±3,8*	28,6±4,1

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

Таблица 4. Показатели информативности интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии

Table 4. The informative indicators of intrapartum risk factors for developing bronchopulmonary dysplasia

Интранатальный фактор риска	Показатель информативности, %	
	основная группа	контрольная группа
Кесарево сечение	58,3	5
Безводный промежуток более 6 ч	66,4	4
Масса тела при рождении менее 1400 г	80,4	3
Длина тела при рождении менее 36 см	52,7	6
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 3 балла и менее	142,4	1
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте 5 баллов и менее	102,2	2

(относительный риск 1,24) [20]. Задержка внутриутробного развития плода считается высоким фактором риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [20, 23]. Значимыми антенатальными факторами риска формирования бронхолегочной дисплазии выступают сепсис и переливание крови [23].

С целью выявления антенатальных диагностически значимых факторов риска развития бронхолегочной дисплазии Л.Д. Пановой и соавт. [2] у недоношенных детей гестационного возраста менее 32 нед и массой тела менее 1400 г были рассчитаны диагностические коэффициенты, считающиеся информативными при величине, равной 2 и более, для анализируемых факторов риска. В результате анализа установлено, что диагностический коэффициент для воспалительных заболеваний половых органов матери во время беременности составляет +4, отягощенного акушерского анамнеза — +7, разvivшегося многоводия — +6, острого респираторного заболевания в I триместре и во II–III триместре — соответственно +8 и +9 [2]. Нами впервые выявлена высокая информативность присоединения острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре беременности в развитии бронхолегочной дисплазии.

Установлено, что, несмотря на высокую частоту экстракорпорального оплодотворения среди детей с бронхолегочной дисплазией, превышающую среднепопуляционную в 2 раза, частоту многоплодия в 8 раз, эти факторы риска не влияют на формирование и течение бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных с массой тела менее 1400 г [24].

В настоящем исследовании нами было установлено, что масса тела при рождении менее 1400 г — один из прогностически наиболее информативных интранатальных факторов риска ($J=80,4$) развития бронхолегочной дисплазии. Данный фактор зарегистрирован нами у 72,5% пациентов с бронхолегочной дисплазией, что не противоречит данным литературы. В частности, при проспективном исследовании, проведенном в Астрахани у 194 новорожденных гестационного возраста до 32 нед, показано, что масса тела менее 1400 г — часто встречающийся интранатальный фактор риска развития бронхолегочной дисплазии, выявленный в 68,4% случаев [4]. Низкая масса тела при рождении (менее 1500 г) наряду с малым сроком гестации (менее 28 нед), представляет распространенный интранатальный фактор риска развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени [22, 25]. Часто встречающимися факторами риска этого заболевания, по данным литературы, остаются недоношенность (98%), искусственная вентиляция легких (86%), масса тела при рождении менее 1500 г (85,7%), мужской пол (65%) [24]. Относительный риск влияния принадлежности к мужскому полу на развитие бронхолегочной дисплазии у детей,

родившихся до 30 нед беременности, составляет 1,5, а относительный риск влияния низкой массы тела — 3,2 [26]. Другие исследователи [27, 28] также на основании анализа относительного риска считают, что формирование бронхолегочной дисплазии у новорожденных связано с низкой массой тела при рождении и продолжительностью искусственной вентиляции легких.

Анализ факторов риска у 117 новорожденных с бронхолегочной дисплазией, родившихся до 32-й недели гестации, показал, что респираторный дистресс-синдром выявлялся у 99,2% из них, в то время как у пациентов без бронхолегочной дисплазии — у 79,1% ($p<0,001$) [29].

Установлены также достоверные различия по распространенности гипоксии по данным оценок по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ($p<0,0001$) [29]. Среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией у 93,9% имелась достоверно более низкая оценка по шкале Апгар при рождении с медианой 3 балла и в динамике через 5 мин с медианой 5 баллов [30]. Эти данные согласуются с полученными результатами в проведенном нами исследовании. Аналогичные выводы получены при обследовании 634 новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких более 3 дней, у которых к распространенным факторам риска отнесены мужской пол, срок гестации менее 32 нед, очень низкая и низкая масса тела при рождении [31].

Низкая масса тела при рождении и гестационный возраст менее 32 нед обуславливают незрелость легких недоношенного ребенка. Незрелость анатомических структур легкого, системы сурфактанта и антиоксидантной системы легких предрасполагает к баротравме и повреждению кислородом [9, 12, 32, 33]. Вместе с тем факт преждевременных родов не всегда обязателен для развития бронхолегочной дисплазии. Точнее, незрелость легких у недоношенного ребенка служит условием необходимым, но недостаточным для формирования бронхолегочной дисплазии. Однако неонатальные факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии хорошо изучены, а их анализ выходит за рамки настоящего исследования.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что ведущими ante- и интранатальными факторами риска развития бронхолегочной дисплазии служат присоединение острой респираторной вирусной инфекции во II–III триместре, угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода, оценка по шкале Апгар на 1-й (3 балла и менее) и 5-й (5 баллов и менее) минутах, масса тела при рождении менее 1400 г, длина тела при рождении менее 36 см, выполнение кесарева сечения, безводный промежуток более 6 ч. Сочетание названных

анте- и интранатальных факторов у беременных позволяет отнести новорожденных детей к группе высокого риска формирования бронхолегочной дисплазии уже в первые сутки жизни. Воздействие

на ведущие антенатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии имеет практическое значение для обеспечения превентивной помощи беременным из группы высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Генне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л.* Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. Доктор.Ру 2009; 1: 7–13. [Genne N.A., Rozina N.N., Volkov I.K., Mizernitsky Yu.L. New working classification of bronchopulmonary diseases in children. Doctor.Ru 2009; 1: 7–13. (in Russ)]
2. *Панова Л.Д., Панов П.В., Ибрагимова Д.С.* Возможность прогнозирования развития хронического заболевания легких у глубоко недоношенных младенцев. Евразийское научное объединение 2017; 3(25): 80–83. [Panova L.D., Panov P.V., Ibragimova D.S. The possibility to predict the development of chronic lung disease in very premature babies. Eurasian Scientific Association 2017; 3(25): 80–83. (in Russ)]
3. *Pérez Tarazona S., Solano Galán P., Bartoll Alguacil E., Alfonso Diego J.* Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in school children and adolescents: A systematic review. Allergol Immunopathol (Madr) 2018; 46(1): 87–98. DOI: 10.1016/j.aller.2017.02.004.
4. *Лебедева О.В.* Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Педиатрическая фармакология 2014; 11(3): 37–41. [Lebedeva O.V. Risk factors of bronchopulmonary dysplasia development in neonates with very low and extremely low birth weight. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2014; 11(3): 37–41. (in Russ)]
5. *Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В.* Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. Пульмонология 2017; 27(1): 87–96. [Boytsova E.V., Titova O.N., Ovsyannikov D.Yu., Bogdanova A.V. Respiratory outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and adults. Pul'monologiya (Pulmonology) 2017; 27(1): 87–96. (in Russ)]
6. *Sandri F., Plavka R., Ancora G., Simeoni U., Stranak Z., Martinelli S. et al.* Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010; 125: 1402–1409. DOI: 10.1542/peds.2009-2131
7. *Павлинова Е.Б.* Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы (обзор литературы). Омский научный вестник 2011; 1(104): 37–40. [Pavlinova E.B. Bronchopulmonary dysplasia: current state of the problem (literature review). Omskiy Nauchnyy Vestnik 2011; 1(104): 37–40. (in Russ)]
8. *Stevens T.P., Harrington E.W., Blennow M., Soll R.F.* Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3
9. *Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Давыдова И.Д., Дегтярева Е.А., Ахведиани С.Д.* Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней. М.: РУДН, 2016; 384. [Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Davydova I.D., Degtyareva E.A., Ahvediani S.D. Bronchopulmonary dysplasia: from Norway to the present day. Moscow: RUDN, 2016; 384. (in Russ)]
10. *Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М.* Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии. Неонатология: новости, мнения, обучение 2015; 3: 50–68. [Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Ogorodova L.M. Molecular genetic mechanisms of bronchopulmonary dysplasia development. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2015; 3: 50–68. (in Russ)]
11. *Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Игнатьева А.В.* Бронхолегочная дисплазия: клиника, диагностика, исходы. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник 2013; 1: 175–183 [Panchenko A.S., Gaimolenko I.N., Tichonenko O.A., Ignatieva A.V. Bronchopulmonary dysplasia: treatment, diagnostics, results. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik 2013; 1: 175–183. (in Russ)]
12. *Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Вороненко И.И.* Факторы риска, предикторы и современная диагностика бронхолегочной дисплазии. Педиатр 2017; 3: 142–150. [Prometnoy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Voronenko I.I. Risk Factors, predictors and contemporary diagnostics of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr 2017; 3: 142–150. (in Russ)] DOI: 10.17816/PED83142-150
13. *Казакова К.А.* Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы. Педиатрическая фармакология 2016; 13(4): 367–372. [Kazakova K.A. Bronchopulmonary dysplasia: a modern view of the course and outcomes. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2016; 13(4): 367–372. (in Russ)] DOI: 10.15690/pf.v13i4.1609.
14. *Сиротина-Карпова М.С.* Бронхолегочная дисплазия как причина формирования хронической патологии органов дыхания у детей (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2017; 63: 108–114. [Sirotnina-Karpova M.S. Bronchopulmonary dysplasia as the cause of formation of chronic pathology of the respiratory system in children (review). Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya 2017; 63: 108–114. (in Russ)] DOI: 10.12737/article_58e465077e42c6.47280090
15. *Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.S. et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010; 126: 443–456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959
16. *EXPRESS Group + Collaborators (33).* Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care, extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). Acta Paediatr 2010; 99: 978–992. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x
17. *Kusuda S., Fujimura M., Sakuma I., Aotani H., Kabe K., Itani Y. et al.* Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. Pediatrics 2006; 118: 1130–1138. DOI: 10.1542/peds.2005-2724
18. *Холичев Д.А., Сенкевич О.А., Филонов В.А., Фирсова Н.В., Богданова А.С.* Бронхолегочная дисплазия у детей. Дальневосточный медицинский журнал 2014; 1: 122–126. [Kholichev D.A., Senkevich O.A., Filonov V.A., Firsova N.V., Bogdanova A.S. Bronchopulmonary dysplasia in children. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal 2014; 1: 122–126. (in Russ)]
19. *Jackson W.M., O'Shea T.M., Allred E.N., Laughon M.M., Gower W.A., Leviton A.* Risk factors for chronic lung disease and asthma differ among children born extremely preterm. Pediatr Pulmonol 2018; 53(11): 1533–1540. DOI: 10.1002/ppul.24148
20. *Панченко А.С.* Некоторые факторы риска и маркеры тяжести бронхолегочной дисплазии у детей. Дальневосточный медицинский журнал 2014; 4: 59–62.

- [Panchenko A.S. The main predictors of the severity of bronchopulmonary dysplasia. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal 2014; 4: 59–62. (in Russ)]
21. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973; 144 [Gubler E.V., Genkin A.A. Application of nonparametric criteria of statistics of biomedical research. L.: Meditsina, 1973; 144. (in Russ)]
 22. Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Игнатьева А.В. Факторы риска и иммунобиохимические маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей. Дальневосточный медицинский журнал 2014; 2: 46–48. [Panchenko A.S., Gajmolenko I.N., Ignatieva A.V. Risk Factors and immune-biochemical markers of bronchopulmonary dysplasia development in children. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal 2014; 2: 46–48. (in Russ)]
 23. Soliman N., Chaput K., Alshaikh B., Yusuf K. Preeclampsia and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants Less Than 32 Weeks' Gestation. Am J Perinatol 2017; 34(6): 585–592. DOI: 10.1055/s-0036-1594017
 24. Почивалов А.В., Погорелова Е.И., Мошурова Л.В., Панина О.А. Бронхолегочная дисплазия: диагностика, профилактика. Прикладные информационные аспекты медицины 2017; 20(3): 110–114. [Pochivalov A.V., Pogorelova E.I., Moshurova L.V., Panina O.A. Bronchopulmonary dysplasia: diagnosis, prevention. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny 2017; 20(3): 110–114. (in Russ)]
 25. Хиштиллова П.Б., Сергиенко Д.Ф. Клинико-генетические аспекты формирования и тяжести течения бронхолегочной дисплазии у детей на современном этапе. Успехи современной науки и образования 2017; 2: 169–172. [Khishtilova P.B., Sergienko D.F. Clinic-genetic aspects of formation and severity of bronchopulmonary dysplasia in children at the present stage. Uspehi sovremennoi nauki i obrazovaniya 2017; 2: 169–172. (in Russ)]
 26. Leroy S., Caumette E., Waddington C., Hebert A. A Time-Based Analysis of Inflammation in Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr 2018; 192: 60–65. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.011
 27. Brener Dik P.H., Niño Gualdrón Y.M., Galletti M.F., Criolioli C.M., Mariani G.L. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. Arch Argent Pediatr 2017; 115(5): 476–482. DOI: 10.5546/aap.2017.eng.476
 28. Wang L.-W., Lin Y.-C., Wang S.-T., Huang C.C. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. Neonatology 2018; 114(1): 17–24. DOI: 10.1159/000487505
 29. Kiciński P., Kęsiak M., Nowiczewski M., Gulczyńska E. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants – analysis of selected risk factors. Pol Merkur Lekarski 2017; 42(248): 71–75.
 30. Панов П.В., Ахмадеева Э.Н., Куликова С.Н., Байкова Г.В. Бронхолегочная дисплазия в современной неонатологии. Материалы межрегиональной конференции молодых ученых, посвященной Году благополучного детства и укрепления семейных ценностей. Уфа, 2012; 199–202. [Panov P.V., Ahmadeeva E.N., Kulikova S.N., Bajkova G.V. Bronchopulmonary dysplasia in modern neonatology. Proc of the international conference of young scientists dedicated to the Year of prosperous childhood and strengthening family values. Ufa, 2012; 199–202. (in Russ)]
 31. Стецкая Ю.Н., Сенькевич О.А. ИВЛ, как фактор риска формирования БЛД. Национальная Ассоциация Ученых (НАУ) 2015; III(8): 54–55. [Stetskaya Yu.N., Sen'kevich O.A. Ventilation as a risk factor formation BPD. National Association of Scientists 2015; III(8): 54–55. (in Russ)]
 32. Сахинова Г.А. Бронхолегочная дисплазия у детей. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2016; 6: 5–9. [Sakhipova G.A. Bronchopulmonary dysplasia in children. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) 2016; 6: 5–9. (in Russ)]
 33. Rivera L., Siddaiah R., Oji-Mmuo C., Silveyra G.R. Biomarkers for bronchopulmonary dysplasia in the preterm infant. Front Pediatr 2016; 4: 33. DOI: 10.3389/fped.2016.00033

Поступила: 14.03.19

Received on: 2019.03.14

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.

Актуальность ультразвукового неонатального скрининга органов мочевыделительной системы

А.Е. Доброванов^{1,2}, К. Кралинский^{1,3,4}, Я. Молчан^{5,6}, В.П. Ковальчук⁷

¹Третья детская клиника Словацкого медицинского университета, больница общего профиля с поликлиникой, г. Лученец, Словакия;

²Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, г. Братислава, Словакия;

³Вторая детская клиника Словацкого медицинского университета, детская факультативная больница с поликлиникой, г. Банска Быстрица, Словакия;

⁴Факультет здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе, г. Банска Быстрица, Словакия;

⁵Клиника детской хирургии Словацкого медицинского университета, детская факультативная больница с поликлиникой, г. Банска Быстрица, Словакия;

⁶Урологическая клиника Словацкого медицинского университета, факультативная больница с поликлиникой Ф.Д. Рузвельта, г. Банска Быстрица, Словакия;

⁷Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Relevance of ultrasound neonatal screening of the urinary system

O. Dobrovanov^{1,2}, K. Kralinsky^{1,3,4}, J. Molcan^{5,6}, V.P. Kovalchuk⁷

¹3rd Children's Clinic of Slovak Medical University, General Hospital with Polyclinic, Lucenec, Slovakia;

²St. Elizabeth University of Health and Social sciences, Bratislava, Slovakia;

³2nd Children's Clinic of Slovak Medical University, Children Faculty Hospital with Polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia;

⁴Faculty of Health Care of Slovak Medical University in Bratislava, based in Banska Bystrica, Slovakia;

⁵Clinic of Pediatric Surgery of Slovak Medical University, Children Faculty Hospital with Polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia;

⁶Urology Clinic of Slovak Medical University, F. D. Roosevelt's Faculty Hospital with Polyclinic, Banská Bystrica, Slovakia;

⁷National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Представлены результаты диагностики обструктивных уropатий и некоторых других врожденных изменений почек, полученные при помощи неонатального сонографического скрининга за 2018 г. в отделении новорожденных 3-й детской клиники Словацкого медицинского университета. Результаты исследования были сопоставлены со статистическими данными Национального центра медицинских информаций Словакии за 2017–2018 гг. Выявлены недостатки пренатальной диагностики в разных регионах Словацкой республики, а также некоторые административные недостатки неонатального ультразвукового скрининга в настоящее время. Показана важность ранней диагностики обструктивных уropатий.

Ключевые слова: новорожденный, обструктивная уropатия, постнатальный скрининг, пренатальная диагностика, сонография.

Для цитирования: Доброванов А.Е., Кралинский К., Молчан Я., Ковальчук В.П. Актуальность ультразвукового неонатального скрининга органов мочевыделительной системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 68–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-68-72

The results of diagnostics of obstructive uropathies and some other congenital changes in the kidneys, which were obtained using neonatal sonographic screening for 2018 in the neonatal unit of the Third Children's Clinic of the Slovak Medical University, are presented. The results of this study were compared with statistical data from the National Center for Medical Information of Slovakia for 2017–2018. The disadvantages of prenatal diagnosis in different regions of the Slovak Republic, as well as some administrative disadvantages of neonatal ultrasound screening at the present time, are shown. The importance of early diagnosis of obstructive uropathy is also shown.

Key words: newborn, obstructive uropathy, postnatal screening, prenatal diagnosis, sonography

For citation: Dobrovanov O., Kralinsky K., Molcan J., Kovalchuk V.P. Relevance of ultrasound neonatal screening of the uropoietic system. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 68–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-68-72

Ультразвуковой скрининг состояния мочевыделительной системы у новорожденных является важным исследованием и проводится в Словацкой Республике с 1986 г. [1]. Основная цель скрининга –

выявление пациентов с тяжелыми врожденными пороками развития почек, мочевого пузыря и мочевыводящих путей, которые нужно корректировать уже в неонатальном периоде или раннем грудном

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Доброванов Александр Евгеньевич – врач-педиатр, неонатолог, зав. третьей детской клиникой Словацкого медицинского университета в г. Лученец, докторант Университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, г. Братислава, MBA – Master of Business Administration, ORCID: 0000-0002-9025-9141

Словакия, г. Лученец 984 01, ул. Площадь Республики, 2373/15

Кралинский Карол – д.м.н., доктор философии, профессор педиатрии, ведущий педиатр Банскобыстрицкого края, ведущий педиатр Второй детской клиникой факультативной больницы с поликлиникой в г. Банска Быстрица, профессор на факультете здравоохранения Словацкого меди-

цинского университета в Братиславе с филиалом в г. Банска Быстрица

Молчан Ярослав – врач-уролог клиники детской хирургии детской факультативной больницы и урологической клиники Словацкого медицинского университета в г. Банска Быстрица. Докторант Словацкого медицинского университета

Словакия, г. Банска Быстрица 974 01, ул. Площадь Людвика Свободы, 6818/4

Ковальчук Валентин Петрович – д.м.н., проф., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Винницкого национального меди-

цинского университета им. Н.И. Пирогова

Украина, г. Винница, ул. Пирогова, д. 56

возрасте. Первые алгоритмы были разработаны О. Червеневой и коллективом 1-й детской клиники факультативной больницы в Братиславе [2]. За организацию полномасштабного скрининга в Словакии в 2013 г. автор была награждена премией «Хрустальное Крыло», которую вручают словацким деятелям, достигшим в своей области исключительного профессионализма и успеха [1]. С накоплением опыта и статистических данных алгоритмы были модифицированы и адаптированы к существующей ситуации [3]. Согласно алгоритму исследование проводится всем новорожденным в Словацкой республике на 3–4-й день после рождения в отсутствие признаков обезвоживания ребенка. Для улучшения точности диагностики условием исследования является наполненный мочевой пузырь. С помощью скрининга можно диагностировать кистозные изменения почек, позиционные аномалии, агенезию, дисплазию, а также обструктивные уропатии.

Обструктивные уропатии представляют группу врожденных пороков развития мочевыделительной системы, при которых ранняя диагностика вероятно важна (гидрокаликоз, нарушения проходимости лоханочно-мочеточникового сегмента, уретерогидронефроз и др.). Для определения степени гидронефроза используется классификация Гофманна [4]. С помощью скрининга перечисленные заболевания диагностируются еще в бессимптомной стадии, что при своевременном лечении предотвращает развитие хронической болезни почек и обеспечивает сохранность их функции. В итоге затраты на проведение скрининга и лечение детей еще в бессимптомной стадии намного меньше, чем лечение пациентов с хронической болезнью почек. Таким образом, данный скрининг оказывает значительное влияние и на общественное здоровье.

В последнее время в диагностике врожденных пороков развития различных органов и систем не последняя роль принадлежит пренатальному выявлению. При помощи пренатальной диагностики в Словацкой республике выявляются приблизительно 1/4 детей с врожденными пороками развития почек [5]. Согласно данным за 2017–2018 гг. частота врожденных пороков развития почек, которые нужно корректировать в раннем грудном возрасте, составляет 31 на 10 000 [6].

Цель работы: сравнить статистические данные о частоте врожденных заболеваний почек, полученные за 2018 г. в отделении новорожденных 3-й детской клиники Словацкого медицинского университета, с данными Центра медицинских информационных Словацкой республики; определить недостатки пренатальной диагностики и показать важность раннего установления диагноза обструктивных уропатий путем пренатального выявления или своевременного постнатального скрининга.

Характеристика детей и методы исследования

За 12 мес 2018 г. в исследовании приняли участие 842 новорожденных в гестационном возрасте 37–42 нед: 57% ($n=480$) мальчиков и 43% ($n=362$) девочек, находящихся в отделении новорожденных 3-й детской клиники Словацкого медицинского университета в городе Лученец. Согласно Концепции неонатологов 2006 г. пребывание новорожденного в отделении должно длиться не менее 4 дней [7]. Это время оптимально для реализации всех обследований, а также для контроля желтухи новорожденных. Всем детям проводились обязательные обследования в соответствии с указами Министерства здравоохранения и рекомендациями ассоциации неонатологов Словацкой республики. Сонографическое исследование почек у новорожденных не является обязательным, но в будущем планируется модернизация протоколов с включением данного вида обследования. Однако благодаря широкой информированности педиатров и неонатологов, сонографическое исследование почек осуществляется практически во всех отделениях новорожденных.

В нашей группе пациентов исследование проводилось на 3–4-й день жизни у детей с достаточным диурезом и гидратацией, наполненным мочевым пузырем. Для сонографического исследования использовали ультрасонограф Logiq GE Healthcare с микроконвексным датчиком 4,0–11,0 МГц. Согласно методики сначала выполняли исследование мочевого пузыря в положении новорожденного на спине, оценивали его объем, толщину стенки, наличие различных отклонений от нормы, а также определяли положение почек. Затем в положении ребенка лежа на животе оценивали размеры и локализацию почек, экзогенность, дилатацию чашечно-лоханочной системы согласно классификации Гофманна (рис. 1): 1-я степень дилатации – расширение лоханки до 10 мм (в переднезаднем измерении); 2-я степень – расширение лоханки больше 10 мм без дилатации почечных чашечек; 3-я степень – дилатация чашечно-лоханочной системы без истончения паренхимы почки; 4-я степень – дилатация чашечно-лоханочной системы с истончением паренхимы почки.

Результаты и обсуждение

Согласно классификации Гофманна в результате сонографического обследования 842 детей был выявлен 21 (2,49%) новорожденный с дилатацией чашечно-лоханочной системы 1-й степени, 10 (1,19%) детей – с дилатацией 2-й степени, 5 (0,59%) – с дилатацией 3-й степени, 4 (0,47%) – с дилатацией 4-й степени. Агенезия и кисты различной этиологии были определены у 3 (0,35%) и 3 (0,35%) пациентов соответственно. В 79% случаев больные были мужского пола, преобладало (79%)



Рис. 1. Классификация Гофманна – степени дилатации чашечно-лоханочной системы. Источник: составлено автором.
Fig 1. Hofmann classification – degree of hydronephrosis. Source: compiled by the author.

левостороннее поражение почек, что согласуется с данными литературы. Полученные результаты были обработаны и систематизированы при помощи описательной статистики и сопоставлены с данными Центра медицинских информаций и регистра врожденных пороков развития (см. таблицу).

Как видно из таблицы, по данным 3-й детской клиники (регион г. Лученец), определяется более высокая частота дилатации чашечно-лоханочной системы 2, 3 и 4-й степени, почечных кист и агенезии у госпитализированных новорожденных. Отмечена более низкая распространенность дилатации чашечно-лоханочной системы 1-й степени.

При постнатальном сонографическом скрининговом обследовании изменения органов мочевыделительной системы были обнаружены у 46 детей, причем у 5 (10,87%) из них – повторно, поскольку ранее во время пренатального исследования были получены сведения о наличии у них нарушений мочевыделительной системы. Этот показатель в 2 раза меньше по сравнению с таковым, полученным из Центра медицинских информаций Словакии, что свидетельствует о различиях и несовершенстве пренатальной диагностики в разных регионах республики [6, 8].

Новорожденные с 1-й и 2-й степенью дилатации чашечно-лоханочной системы нуждаются в наблюдении нефрологом и педиатром в соответствии со стандартным протоколом. Детям с 3-й и 4-й степенью дилатации требуется обследование нефрологом и урологом, нередко – хирургическое вмешательство и дальнейшее наблюдение. В случае выявления заболевания в бессимптомной стадии и при проведении своевременной хирургической коррекции функция почек остается сохраненной или компенсированной (рис. 2).

Дети с неустановленным или несвоевременно установленным диагнозом обструктивной уropатии, как правило, в будущем становятся нефрологическими пациентами с хронической болезнью почек. Именно по этой причине необходимо обратить внимание на своевременное выявление патологии.

В последние годы произошли изменения в понимании патофизиологии обструктивной уropатии и развития хронической болезни почек. Была пересмотрена классическая теория, в которой изменения и атрофия почечной паренхимы приписывались нарушению внутрпочечного давления [9]. В настоящее время считается, что пато-

Таблица. Структура (%) врожденных пороков развития мочевыделительной системы у детей по данным отделения новорожденных 3-й детской клиники (Лученец, 2018 г.) и Центра медицинских информаций (Братислава, 2017–2018 гг.)

Table. Structure (%) of congenital malformations of the urinary system in newborns according to the data of the neonatal department of the 3rd children's clinic (Luchenets, 2018) and the Center of Medical Information (Bratislava, 2017–2018)

Патология	Учреждение	
	3-я детская клиника (Лученец, 2018 г.)	Центр медицинских информаций (Братислава, 2017–2018 гг.)
Дилатация ЧЛС		
1-й степени	2,49	7
2-й степени	1,19	0,53
3-й степени	0,59	0,21
4-й степени	0,47	0,1
Агенезия почки	0,35	0,1
Кисты разной этиологии	0,35	0,05

Примечание. ЧЛС – чашечно-лоханочная система.

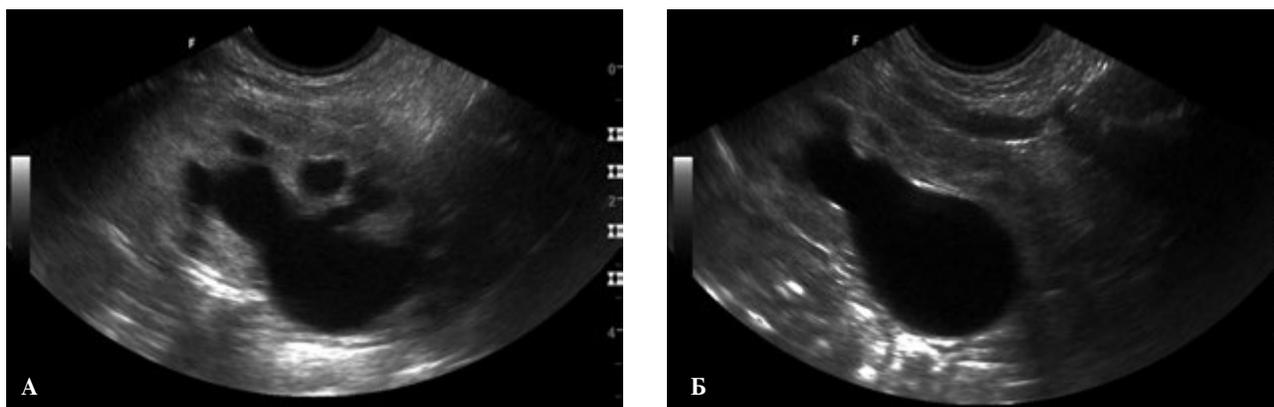


Рис. 2. Пример гидронефроза 3-й (а) и 4-й (б) степени у новорожденного. Архив автора.
 Fig. 2. An example of hydronephrosis 3 (a) and 4 (b) degrees in a newborn. Author's archive.

физиологический механизм различается в случае полной и частичной обструкции. У большинства новорожденных с гидронефрозом преобладает частичная обструкция, при которой внутрпочечное давление увеличивается временно. На увеличение давления реагирует юкстагломерулярный аппарат, повышается активность ренин-ангиотензиновой системы и простаноидов (простагландина E2 и тромбоксана A2). Эти соединения отвечают за повышение тонуса сосудов и уменьшение сначала почечного кровотока, а затем и клубочковой фильтрации. Тромбоксан влияет на гемодинамику, почечные сосуды, а также воспалительные изменения (инфильтрация лейкоцитами) в интерстициальном пространстве. Спазм почечных артериол приводит к ишемии в перитубулярной области. Ишемия вызывает прогрессивное повреждение почечных клеток. Ангиотензин, кроме его классического действия, индуцирует экспрессию трансформирующего фактора роста β (TGF β), вследствие чего возникает фиброз. Конечная стадия тубулоинтерстициального фиброза – разрушение ткани почек. Во время этой фазы происходят облитерация перитубулярных капилляров, атрофия трубчатых клеток и облитерация канальцев. Постепенно уменьшается количество неповрежденных нефронов, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и развитию хронической почечной недостаточности [9].

Хроническая болезнь почек уже затрагивает 10–13% населения экономически развитых стран, т.е. каждого 7-го человека. В некоторых странах этот показатель значительно выше, причем каждое десятилетие заболеваемость возрастает [10–12]. По данным российских авторов, врожденные anomalies почек и мочевыводящих путей (САКУТ) составляют 9,3–24% от всех пренатально диагностированных пороков, доля врожденных пороков развития мочевыделительной системы в структуре хронической почечной недостаточности у детей достигает 65% [13, 14]. У детей младшего возраста

врожденные anomalies мочевой системы – ведущая причина хронической почечной недостаточности, трансплантации почек или диализной терапии [14].

Хроническая почечная недостаточность представляет собой необратимый процесс, влияющий на качество жизни ребенка. Стоимость лечения хронической почечной недостаточности непропорционально выше, чем стоимость скринингового обследования [1, 7, 15].

Заключение

Обструктивные уropатии относятся к одним из самых тяжелых заболеваний органов мочевыделительной системы, их ранняя диагностика и лечение для сохранения функции почек чрезвычайно важны. Обструктивные уropатии в настоящее время выявляются пре- и постнатально. Их диагностика в экономически развитых странах смещается в сторону пренатальной и ранней неонатальной. В Словацкой республике при помощи пренатальной диагностики выявляются приблизительно 25% детей с обструктивной уropатией. Качество пренатальной диагностики неодинаково в разных регионах. При помощи своевременного неонатального ультразвукового скринингового обследования диагностируется 99% обструктивных уropатий, а также всех остальных врожденных пороков развития почек.

Высокая заболеваемость, несовершенство пренатальной диагностики, сложности установления диагноза на основании анамнеза и физического обследования, отсутствие признаков уроинфекции при некоторых формах обструктивных уropатий, а также плохой прогноз служат явными аргументами для раннего неонатального сонографического скрининга во всех отделениях новорожденных Словацкой Республики. Включение этого обследования в группу обязательных – правильный шаг, который обеспечивает сокращение числа пациентов с хронической болезнью почек, а также снижение затрат государства на их будущее лечение.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dobrovanov O., Kralinsky K., Babela R., Mamrilla R. The importance of screening obstructive uropathy in newborns. *Pediatrics (Bratisl.)* 2018; 13(1): 17–20.
2. Cervenova O., Cernianska A. Standard procedures for obstructive uropathy. *Detský lekár* 2008; 4: 95–96.
3. Dobrovanov O., Kralinsky K., Cervenova O. Design of a standard ultrasound kidney screening protocol in newborns and other further diagnostic and treatment procedure. *Pediatr prax* 2018; 19(3): 126–130.
4. Hofmann V. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Leipzig: VEB Georg Thieme, 1989; 282.
5. National Health Information Center and National Register of Congenital Defects. http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Publikacie_statisticke_prehlady/Pages/Analyticke-publikacie-a-prezentacie.aspx
6. Dobrovanov O., Kralinsky K. Sonographic screening of congenital kidney malformations in Slovakia. *Lek Obzor, Bratislava: Herba* 2018; 67(12): 426–429.
7. Concept of health care in neonatology. http://slovenskaneonatalogia.sk/wp-content/uploads/2017/04/Koncepcia_neonatalogie.pdf
8. Cisarik F. Current prenatal screening and prenatal diagnostics. *InVitro, Reprodukčná medicína* 2017; 2: 28–31.
9. Smakal O. Obstructive uropathy in infancy. *Urol List* 2007; 5(1): 16–21.
10. Sasinka M., Furkova K. Chronická obličková choroba (aktuálne problémy). Bratislava: Herba 2014; 360. [Sasinka M., Furkova K. Chronic renal disease (current problems). Bratislava: Herba 2014; 360. (in Slovak)]
11. Reddy M.A., Natarajan R. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. *Kidnej Int* 2015; 88(2): 250–261. DOI: 10.1038/KI.2015.148
12. Harambat J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 363–373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
13. Chekhonatskaya M.L., Glybochko P.V., Arenina N.U., Piskunova L.V., Grigorieva M.M. The prenatal verification of the obstructive uropathy at the fetal. *Saratov J Med Sci Res* 2010; 6(1): 173–178.
14. Крыжанова Т.А., Длин В.В. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(3): 81–86. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-81-86 [Kryganova T.A., Dlin V.V. The rate of urinary tract abnormalities and the functional state of kidneys in relation to the degree of connective tissue dysplasia in children. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2016; 61(3): 81–86. (in Russ)]
15. Sasinka M., Furkova K., Sagat T. Dedičné nefropatie. Bratislava: Herba; 2017; 408. [Sasinka M., Furkova K., Sagat T. Hereditary nephropathy. Bratislava: Herba; 2017; 408. (in Slovak)]

Поступила: 07.02.19

Received on: 2019.02.07

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.

Ассоциация полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 с эффективностью противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой

А.К. Застрожина¹, И.Н. Захарова², Д.А. Сычев², Е.А. Гришина², К.А. Рыжикова²

¹ГБУЗ г. Москвы «Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы» Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of anti-inflammatory therapy in children with bronchial asthma

A.K. Zastrozhina¹, I.N. Zakharova², D.A. Sychev², E.A. Grishina², K.A. Ryzhikova²

¹Children's State Polyclinic No.42, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

Основными препаратами контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей являются ингаляционные глюкокортикостероиды. В их метаболизме принимает участие цитохром р450 семейства 3А (СУР3А). В дыхательных путях основная роль принадлежит изоферменту СУР3А5. В гене СУР3А5, кодирующем данный изофермент, описан полиморфизм 6986А>G.

Цель исследования. Оценка связи полиморфизма 6986А>G гена СУР3А5 с эффективностью лекарственных средств у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Обследованы 108 детей в возрасте от 6 до 17 лет с бронхиальной астмой. Осуществлялось динамическое амбулаторно-поликлиническое наблюдение больных аллергологом с оценкой контроля симптомов заболевания и соответствующей коррекцией базисной терапии. У всех детей выполнено генотипирование по полиморфному маркеру 6986А>G гена СУР3А5.

Результаты. Десять (9,26%) детей были гетерозиготами по полиморфному маркеру 6986А>G гена СУР3А5 (генотип АG). Получены статистически значимые различия по частоте генотипа АG между пациентами, получающими объем контролирующей терапии бронхиальной астмы 1–2-й ступени, и пациентами с объемом контролирующей терапии 3-й ступени и выше в соответствии с критериями GINA ($p=0,031$). В группе с тяжелой бронхиальной астмой число гетерозигот по полиморфному маркеру 6986А>G гена СУР3А5 было достоверно больше, чем среди детей с легким течением заболевания ($p=0,029$).

Заключение. Генотип АG и аллель А (ген СУР3А5, полиморфизм А6986А>G) ассоциированы с потребностью в большем объеме контролирующей терапии при бронхиальной астме и служат фактором риска более тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, противовоспалительная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, фармакогенетика, ген СУР3А5, полиморфизм 6986А>G.

Для цитирования: Застрожина А.К., Захарова И.Н., Сычев Д.А., Гришина Е.А., Рыжикова К.А. Ассоциация полиморфизма 6986А>G гена СУР3А5 с эффективностью противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 73–77. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–73–77

Inhaled glucocorticosteroids are the main drugs used to control bronchial asthma in children. P450-cytochrome of 3A (CYP3A) family is involved in their metabolism. CYP3A5-isoenzyme plays the leading role in the respiratory tract. We described 6986A>G polymorphism in the CYP3A5 gene encoding this isoenzyme.

Aim of the study. To evaluate the association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of drugs in children with bronchial asthma.

Materials and methods. We examined 108 children from 6 to 17 years with bronchial asthma. The allergist carried out the dynamic outpatient polyclinic follow-up of patients, assessed the symptoms of the disease and corrected the corresponding basic therapy. All children underwent genotyping for the 6986A>G polymorphic marker of the CYP3A5 gene.

Results. Ten (9.26%) children were heterozygous for the 6986A>G polymorphic marker of the CYP3A5 gene (AG genotype). The authors obtained statistically significant differences in the frequency of the AG genotype between the patients receiving control therapy for bronchial asthma of the 1st – 2nd stage and the patients with control therapy of the 3rd and higher stages in accordance with GINA criteria ($p=0.031$). In the group with severe bronchial asthma, the number of heterozygotes for the 6986A>G polymorphic marker of the CYP3A5 gene was significantly higher than among children with a mild course of the disease ($p=0.029$).

Conclusion. The AG genotype and A-allele (CYP3A5 gene, A6986A>G polymorphism) are associated with the need for greater volume of control therapy for bronchial asthma and they are risk factors of a more severe course of the disease.

Key words: children, bronchial asthma, anti-inflammatory therapy, inhaled glucocorticosteroids, pharmacogenetics, CYP3A5 gene, 6986A>G polymorphism.

For citation: Zastrozhina A.K., Zakharova I.N., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A. Association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of anti-inflammatory therapy in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 73–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–73–77

Бронхиальная астма – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в детском возрасте [1–3]. Согласно программным согласительным документам противовоспалительная терапия бронхиальной астмы носит ступенчатый

характер [1–3] и объем ее определяется уровнем контроля симптомов заболевания. Выделяют контролируемое, частично контролируемое и неконтролируемое течения бронхиальной астмы. Недостаточный контроль симптомов требует рассмотрения вопроса

о ступенчатом повышении объема базисной терапии. В то же время длительное сохранение контроля симптомов дает возможность ее ступенчатого снижения.

Для противовоспалительной терапии бронхиальной астмы широко используются ингаляционные глюкокортикостероиды. Их применение возможно в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами, что определяется тяжестью заболевания и особенно актуально в отсутствие контроля симптомов.

В метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов принимают участие изоферменты цитохрома P450 (CYP) семейства 3A [4–7]. В клетках дыхательных путей экспрессия CYP3A в основном представлена изоферментом CYP3A5. В гене CYP3A5, кодирующем данный изофермент, описан ряд однонуклеотидных полиморфизмов. Наиболее изучен полиморфизм 6986A>G. Известно, что гомозиготы по мутантному аллелю G экспрессируют неактивную форму изофермента CYP3A5. При этом наличие аллеля A отвечает за повышение активности изофермента и ускорение метаболизма лекарственных средств, представляющих его субстраты [5]. Большинство представителей европейской расы – гомозиготы по мутантному аллелю G полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 [8].

Ранее проведенные фармакогенетические исследования продемонстрировали влияние полиморфизмов генов, ответственных за работу изоферментов цитохрома P450, на течение респираторных заболеваний, а также на эффективность и безопасность используемых при этом лекарственных средств [5, 9–12]. Имеющиеся результаты отражают необходимость таких исследований у пациентов с бронхиальной астмой.

Цель исследования – поиск возможностей оптимизации терапии путем оценки роли полиморфизма 6986A>G в гене CYP3A5 для эффективности лекарственных средств у детей с бронхиальной астмой.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Застрожина Анастасия Константиновна – врач аллерголог-иммунолог Детской городской поликлиники №42, ORCID: 0000-0002-1622-6456
e-mail: etc_@bk.ru

117463 Москва, ул. Голубинская, д. 23, корп. 2

Захарова Ирина Николаевна – засл. врач РФ, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского. Российской медицинской академии непрерывного образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598

Сычев Дмитрий Алексеевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного образования, ORCID: 0000-0002-4496-3680

Гришина Елена Анатольевна – к.б.н., вед. науч. сотр. отдела молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного образования, ORCID: 0000-0002-5621-8266

Рыжикова Кристина Анатольевна – мл. науч. сотр. отдела молекулярно-генетических исследований Научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного образования, ORCID: 0000-0003-3505-8520

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

Характеристика детей и методы исследования

Работа проведена на базе детской городской поликлиники №42 Москвы и двух ее филиалов. В работу были включены 108 детей в возрасте 6–17 лет, страдающих бронхиальной астмой. Все пациенты находились под динамическим наблюдением аллерголога-иммунолога. В процессе исследования проводилась динамическая оценка контролируемости симптомов бронхиальной астмы и объема терапии, необходимого для достижения контроля заболевания.

У всех детей было проведено генотипирование с определением полиморфизма A6986A>G гена CYP3A5. С помощью цитощеток («Changzhou Chuangjia Medical Appliance Co., Ltd», Китай) был собран буккальный эпителий. Затем в несколько этапов осуществлялось определение полиморфного варианта A6986A>G в гене CYP3A5: 1) выделение геномной ДНК из буккального эпителия; 2) проведение аллель-специфичной полимеразной цепной реакции на ДНК-амплификаторах Dtlite («ДНК-Технология», Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager «BioRad», США) с использованием наборов SNP-Скрин (ЗАО «Синтол», Россия); 3) анализ и интерпретация результатов.

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием методов параметрической и непараметрической статистики при помощи пакета прикладных программ Statistica v10.0 («StatSoftInc.», США). При выборе способа анализировали нормальность распределения выборок (W-тест Шапиро–Уилка). Сравнение двух выборок осуществляли с учетом однородности дисперсий (F-тест Фишера). Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$ (статистическая мощность более 80%).

Результаты

Среди включенных в исследование 108 детей в возрасте 6–17 лет с установленным в соответствии с критериями международных и национальных программных документов диагнозом бронхиальной астмы у 8 данный диагноз был установлен впервые. У 100 пациентов диагноз был выставлен ранее, на момент включения им была рекомендована базисная терапия. В возрасте 6–11 лет были 49 (45,37%) детей, в возрасте 12–17 лет – 59 (54,63%). Мальчиков было 74 (68,52%), девочек – 34 (31,48%). У 98 (90,74%) детей имелась атопическая бронхиальная астма. У 10 (9,26%) пациентов нами не было установлено специфически значимого аллергена, а эпизоды бронхообструкции у них были связаны с воздействием неспецифических факторов.

При включении в исследование у 100 детей с ранее установленным диагнозом мы провели оценку контролируемости бронхиальной астмы в соответствии с критериями GINA [1], а также посредством адаптированных опросников по контролю над заболеванием.

К ним относятся опросники АСQ, рекомендованные к использованию у детей с бронхиальной астмой старше 6 лет и у взрослых [13], тест АСТ, используемый у детей старше 12 лет и у взрослых [14], тест С-АСТ по контролю над астмой для детей от 4 до 11 лет [15]. В результате установлено, что у 39 (39%) детей имелась контролируемая бронхиальная астма. У 61 (61%) ребенка контроль симптомов заболевания был недостаточным. Из них частично контролируемая бронхиальная астма была установлена у 31 (31%), неконтролируемое течение – у 30 (30%) детей.

Все дети, принявшие участие в исследовании, находились под динамическим наблюдением аллерголога-иммунолога. Для детей и их родителей проводились образовательные мероприятия с целью повышения осведомленности о механизмах развития бронхиальной астмы, важности приверженности медицинским рекомендациям, технике использования ингаляторов.

У всех пациентов динамически оценивали контроль симптомов бронхиальной астмы и проводили соответствующую коррекцию терапии. Мы проанализировали объем терапии, необходимый для достижения контроля симптомов бронхиальной астмы у детей (табл. 1). Согласно нашим данным у 70 (64,81%) детей контроль симптомов достигался с использованием низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов или применением короткодействующих β_2 -агонистов по потребности. У 38 (35,19%) респондентов для контроля симптомов требовался объем противовоспалительной терапии, соответствующий 3-й и выше ступеням в соответствии с критериями GINA. Следует отметить, что у 7 детей контроль заболевания не достигался даже высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов/длительно действующих β_2 -агонистов. У 3 из них была начата таргетная терапия с применением моноклональных антител (анти IgE).

Мы распределили всех детей в зависимости от объема получаемой терапии на группы с легкой, среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. К легкой степени мы отнесли пациентов, находящихся на 1-й и 2-й ступенях терапии по критериям GINA. Среднетяжелая бронхиальная астма была установлена

у детей, получающих терапию 3-й степени. Тяжелая бронхиальная астма диагностирована у детей, находящихся на 4-й и 5-й ступенях терапии. Таким образом, легкое течение бронхиальной астмы было установлено у 70 (64,81%) детей, среднетяжелое течение – у 20 (18,52%), тяжелое – у 18 (16,67%).

В процессе работы было проведено генотипирование всех пациентов по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 и определена частота генотипов. Распределение генотипов CYP3A5 (6986A>G) соответствовало закону Харди–Вайнберга для европейской популяции ($\chi^2=0,25$; $p=0,61$). Результаты представлены в табл. 2. По нашим данным, 98 (90,74%) из 108 пациентов были гомозиготами по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 и имели генотип GG; 10 (9,26%) детей были гетерозиготами с генотипом AG.

Мы провели клинический анализ течения бронхиальной астмы у 10 респондентов – гетерозигот по полиморфизму 6986A>G. Из 10 детей с генотипом AG у 4 имелось тяжелое течение бронхиальной астмы. У 3 из них заболевание не контролировалось высокими дозами фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами. У одного пациента была начата таргетная терапия с применением моноклональных антител (анти IgE).

Из 10 детей с генотипом AG 3 были отнесены к группе среднетяжелой бронхиальной астмы. Эти пациенты получали в качестве контролирующей терапии низкие дозы фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами.

Еще 3 пациентов с генотипом AG имели легкое течение бронхиальной астмы. Из них 2 получали низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, один ребенок использовал короткодействующие β_2 -агонисты по потребности.

Мы проанализировали частоту встречаемости гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 в группах с легкой, среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. В группе с легким течением частота гетерозигот AG составила 4,29% (3 из 70), в группе среднетяжелой бронхиальной астмы –

Таблица 1. Объем контролирующей терапии у пациентов с бронхиальной астмой (n=108)

Table 1. The amount of controlling therapy in patients with bronchial asthma (n=108)

Объем базисной терапии	Степень терапии БА согласно клиническим рекомендациям	Число детей, абс. (%)
КДБА по потребности. Низкие дозы ИГКС	1-я, 2-я	70 (64,81)
Средние дозы ИГКС	3-я	14 (12,96)
Низкие дозы ИГКС/ДДБА		6 (5,56)
Средние и высокие дозы ИГКС/ДДБА	4-я	15 (13,89)
Высокие дозы ИГКС/ДДБА и препараты таргетной терапии	5-я	3 (2,78)

Примечание. БА – бронхиальная астма; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Таблица 2. Распределение генотипов у детей с бронхиальной астмой по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 в зависимости от степени тяжести заболевания

Table 2. The frequency distribution of 6986A>G CYP3A5 polymorphism in children with asthma

Генотип	Легкая степень n=70	Среднетяжелая степень n=20	Тяжелая степень n=18	Итого n=108
AA	—	—	—	—
AG	3 (4,29%)	3 из 20	4 из 18*	10 (9,26%)
GG	67 (95,71%)	17 из 20	14 из 18	98 (90,74%)

Примечание. *Статистически достоверные различия ($p < 0,05$): 1) при сравнении объединенной группы детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой с группой детей, имевших легкое течение; 2) при сравнении группы детей с тяжелым течением бронхиальной астмы с группой детей с легким течением.

условных 15% (3 из 20), в группе с тяжелой бронхиальной астмой — условных 22,2% (4 из 18 человек). При статистической обработке данных было установлено, что в группе детей, получавших объем противоастматической терапии 4-й и 5-й ступеней и имевших тяжелое течение бронхиальной астмы, частота гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 была статистически достоверно выше, чем в группе детей с легкой бронхиальной астмой, получавших низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов или короткодействующие β_2 -агонисты по потребности ($p=0,029$).

При сравнении частоты гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 в объединенной группе детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой с группой детей, имевших легкое течение заболевания, получены статистически значимые различия: у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания частота генотипа AG была выше, чем в группе детей с легким течением заболевания ($p=0,031$).

Принимая во внимание, что степень тяжести бронхиальной астмы устанавливалась в зависимости от объема контролирующей противоастматической терапии, можно сделать вывод, что наличие аллеля A в генотипе AG полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 ассоциировано с потребностью в большем объеме противоастматической поддерживающей терапии, т.е. является фактором риска более тяжелого течения бронхиальной астмы.

Обсуждение

В ходе исследования нами получены данные, свидетельствующие о необходимости учета фармакогенетических механизмов действия лекарственных препаратов при выборе терапии бронхиальной астмы у детей. Согласно данным литературы основная роль в метаболизме ингаляционных глюкокортикоидов, используемых в терапии респираторных заболеваний, принадлежит изоферментам цитохрома P450 семейства 3A [4]. При этом в легких наиболее важную роль играет изофермент CYP3A5. Большинство представителей европеоидной расы являются гомозиготами (с генотипом GG) по полиморфному маркеру

6986A>G гена CYP3A5 [8], ответственного за работу изофермента, и экспрессируют его неактивную форму. Наличие даже одного аллеля A в указанном полиморфизме повышает активность фермента. Ускорение метаболизма некоторых ингаляционных глюкокортикоидов, служащих субстратами CYP3A5, может приводить к снижению их местной эффективности и потребности в повышении дозы. В то же время медленный метаболизм может приводить к накоплению лекарственного средства с дальнейшим повышением его системной биодоступности и риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Ранее было показано, что ингаляционные глюкокортикоиды (флутиказона пропионат) при длительном приеме оказывают дозо- и времязависимое необратимое инактивирующее действие в отношении CYP3A5 [4], а это может быть важным при выборе средства противовоспалительной терапии бронхиальной астмы с учетом генетических особенностей пациента. Дальнейшее изучение влияния фармакогенетических особенностей на эффективность противоастматических лекарственных средств может способствовать оптимизации терапии с повышением качества жизни пациентов.

Выводы

Частота генотипа AG полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 у обследованных нами детей с бронхиальной астмой составила 9,26%; 90,74% пациентов были гомозиготами по аллелю G.

В группе с тяжелой бронхиальной астмой число гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 было достоверно больше, чем в группе детей с легким течением заболевания ($p=0,029$). В объединенной группе больных со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой число гетерозигот по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 было достоверно больше, чем в группе детей с легкой бронхиальной астмой ($p=0,031$).

Генотип AG и аллель A (ген CYP3A5, полиморфизм A6986A>G) ассоциированы с потребностью в большем объеме поддерживающей терапии и служат фактором риска более тяжелого течения бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018; <http://www.ginasthma.org/>
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017; 160 [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. 5th revised and enlarged edition. M.: Original-maket, 2017; 160. (in Russ)]
3. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма у детей» // https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf [Clinical recommendations «Bronchial asthma in children» // https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf (in Russ)]
4. Murai T., Reilly C.A., Ward R.M., Yost G.S. The inhaled glucocorticoid fluticasone propionate efficiently inactivates cytochrome P450 3A5, a predominant lung P450 enzyme. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 1356–1364. DOI: 10.1021/tx100124k
5. Пономаренко Т.М., Сычев Д.А., Чикало А.О., Бердникова Н.Г., Кукес В.Г. Система цитохрома P450 в легких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2012; 1(4): 25–28. [Ponomarenko T.M., Sychev D.A., Chikalo A.O., Berdnikova N.G., Kukes V.G. Cytochrome P450 system in the lungs: role in the pathogenesis of diseases and pharmacokinetics of drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 2012; 1(4): 25–28. (in Russ)]
6. Застрожина А.К., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы. *Клиническая фармакология и терапия* 2018; 27(4): 64–68. [Zastrozhina A.K., Sychev D.A. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in bronchial asthma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2018; 27(4): 64–68. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68. (in Russ)]
7. Daley Yates P.T., Price A.C., Sisson J.R., Pereira A., Dal-low N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in men. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(5): 400–409. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01374.x
8. Quaranta S., Chevalier D., Allorfe D., Lo-Guidice J.M., Migot-Nabias F., Kenani A. et al. Ethnic differences in the distribution of CYP3A5 gene polymorphisms. *Xenobiotica* 2006; 36: 1191–2000. DOI: 10.1080/00498250600944300
9. Thum T., Erpenbeck V.J., Moeller J., Hohlfeld J.M., Krug N., Borlak J. Expression of Xenobiotic Metabolizing Enzymes in Different Lung Compartments of Smokers and Nonsmokers. *Environ Health Perspect* 2006; 114(11): 1655–1661. DOI: 10.1289/ehp.8861
10. Seo T., Pahwa P., McDuffie H., Yurube K., Egoshi M., Umemoto Y. et al. Association between cytochrome P450 3A5 polymorphism and the lung function in Saskatchewan grain workers. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(6): 487–493. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fb02ba
11. Stockmann C., Fassl B., Gaedigk R., Nkoy F., Uchida D.A., Monson S. et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: CYP3A4*22 polymorphism and pediatric asthma control. *J Pediatr* 2013; 162: 1222–1227, e1-2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.031
12. Stockmann C., Reilly C.A., Fassl B., Gaedigk R., Nkoy F., Monson S. et al. Effect of CYP3A5*3 on asthma control among children treated with inhaled beclomethasone. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 505–507. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.009
13. Juniper E.F., Gruffydd-Jones K., Ward S., Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010; 36: 1410–1416. DOI: 10.1183/09031936.00117509
14. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., Schatz M., Li J.T., Marcus P. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008
15. Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C., Mahr T., Ostrom N., Burgess S. et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 817–825. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.662

Поступила: 25.03.19

Received on: 2019.03.25

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.

Аутосомно-доминантный буллезный эпидермолиз дистрофического типа у новорожденного

Н.И. Захарова^{1,2}, В.А. Янин², В.Л. Крикунова², В.М. Хлебушкина², О.С. Гаврилова³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», Мытищи, Россия;

³ГАУЗ МО «Мытищинский кожно-венерологический диспансер», Мытищи, Россия

Dystrophic type of autosomal dominant bullous epidermolysis in a newborn

N.I. Zakharova^{1,2}, V.A. Yanin¹, V.L. Krikunova¹, V.M. Khlebushkina¹, O.S. Gavrilova³

¹Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Mytishchi City Clinical Hospital, Mytishchi, Russia;

³Mytishchi Dermatovenerologic Dispensary of, Mytishchi, Russia

Представлено клиническое наблюдение врожденного буллезного эпидермолиза у новорожденного ребенка. Особенность данного случая состоит в течении указанного заболевания у новорожденного с задержкой внутриутробного развития. В настоящее время этиопатогенетическое лечение больных врожденным буллезным эпидермолизом отсутствует, все существующие методы лечения больных являются паллиативными. В данном наблюдении отмечено значительное клиническое улучшение состояния ребенка.

Ключевые слова: новорожденные, врожденный буллезный эпидермолиз, задержка внутриутробного развития, ген COL7A1.

Для цитирования: Захарова Н.И., Янин В.А., Крикунова В.Л., Хлебушкина В.М., Гаврилова О.С. Аутосомно-доминантный буллезный эпидермолиз дистрофического типа у новорожденного. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 78–81. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–78–81

The article presents the data of the clinical observation of a newborn with congenital bullous epidermolysis. The feature of this case is the course of this disease in the newborn with retardation of intrauterine development. Nowadays there is no aetiopathogenetic treatment of patients with inborn bullous epidermolysis and all existent methods of treatment of such patients are palliative. This study demonstrated a significant improvement of the baby's clinical status.

Key words: newborns, congenital bullous epidermolysis, intrauterine growth retardation, COL7A1 gene.

For citation: Zakharova N.I., Yanin V.A., Krikunova V.L., Khlebushkina V.M., Gavrilova O.S. Dystrophic type of autosomal dominant bullous epidermolysis in a newborn. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 78–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–78–81

Врожденный буллезный эпидермолиз (наследственная пузырчатка, механобуллезная болезнь) представляет группу моногенных кожных заболеваний, включающую около 30 генетически гетерогенных, фенотипически различающихся форм. Буллезный эпидермолиз относится к редко встречающимся (орфанным) заболеваниям; его популяционная частота в России составляет 1 : 50 тыс. – 1 : 300 тыс. Ежегодно прогнозируется 14–34 случаев

на 1,7 млн новорожденных [1]. По оценкам Национального регистра (США), заболевание встречается у 20 из 1 млн новорожденных [2].

Все формы врожденного буллезного эпидермолиза связаны с генетически обусловленными структурными нарушениями белков эпидермиса или дермо-эпидермального соединения, что клинически проявляется хрупкостью кожи. При минимальном механическом воздействии возникают пузыри или эрозии на коже и слизистых оболочках.

Основная рабочая классификация заболевания утверждена в 2008 г. на 3-й Международной согласительной встрече по диагностике и классификации врожденного буллезного эпидермолиза (Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB) [3–5]. В зависимости от расположения структурного дефекта и вида измененного белка выделяют следующие группы буллезного эпидермолиза: простой, пограничный, дистрофический, Kindler syndrome. Основным клиническим признаком любой формы (подтипа) врожденного буллезного эпидермолиза служит появление пузырей при незначительной механической травме. В периоде новорожденности чаще манифестируют следующие

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Захарова Нина Ивановна – д.м.н., проф. кафедры неонатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, зам. гл. врача Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7215-2212 oog@bk.ru

Янин Валерий Анатольевич – гл. врач Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2206-6022

Крикунова Вера Леонидовна – зав. отделением новорожденных Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-9570-1998

Хлебушкина Виктория Максимовна – врач-неонатолог отделения патологии новорожденных Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-3062-5402

141009 Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24

Гаврилова Ольга Сергеевна – врач-дерматовенеролог Мытищинского кожно-венерологического диспансера

141008 Московская область, Мытищи, ул. Мира, д. 1/2

клинические формы врожденного буллезного эпидермолиза: простая, гиперпластическая дистрофическая, летальная (полидиспластическая дистрофическая форма Герлитца) и рецессивная дистрофическая (вариант Халлориеу—Сиенса).

Дермо-эпидермальные соединения играют важную роль в способности кожи выдерживать механическую нагрузку. Сцепление эпидермиса и дермы осуществляется за счет взаимодействия различных межклеточных структур, прежде всего, полудесмосом, якорных фибрилл (коллаген VII типа) и якорных филаментов (ламелин-5). Мутации генов, кодирующих белки эпидермиса или дермо-эпидермального соединения, нарушают функцию указанных белков и структур. Буллезный эпидермолиз дистрофического типа может наследоваться аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно; у обладателей гомозиготного генотипа (аутосомно-рецессивное наследование) наблюдается более тяжелое течение заболевания, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом (аутосомно-доминантное наследование). При гетерозиготных формах количество якорных фибрилл уменьшено незначительно. При доминантном дистрофическом буллезном эпидермолизе (ген *COL7A1*) гранулы коллагена VII типа находят в цитоплазме базальных кератиноцитов [6].

У новорожденных, особенно недоношенных, механизмы функционирования эпидермиса и дермы недостаточно сформированы, что способствует большому риску травмирования кожного покрова. Поэтому требуется дифференцировать начало проявлений буллезного эпидермолиза и развития контактного дерматита, а также инфекций. В случае использования клейких материалов с высокой адгезивной способностью связь между материалом и кожей сильнее, чем между эпидермисом и дермой, что может привести к отрыву эпидермального слоя. Развитие синдрома «обожженной кожи» у новорожденных с инфекцией кожных покровов, вызванной золотистым стафилококком, связано с ферментативным разрушающим действием бактериального токсина на скрепляющий трансмембранный белок десмоглиин-1, что ведет к образованию поверхностных пузырей и обширной отслойке эпидермиса [7]. Шкала Neonatal Skin Condition Score (NSCS) позволяет оценить состояние кожи как у недоношенных младенцев с очень низкой массой тела, так и у доношенных новорожденных.

В настоящее время не существует этиопатогенетического лечения врожденного буллезного эпидермолиза. Все врачебные мероприятия являются паллиативными и направлены в первую очередь на предотвращение возникновения травм и, как их следствия, пузырей, посредством подбора оптимального ухода за пораженными поверхностями.

Клинический случай буллезного эпидермолиза новорожденного. Доношенный мальчик родился в январе 2019 г. у женщины 30 лет, является инвалидом, страдает доминантной дистрофической формой буллезного эпидермолиза (подтвержден молекулярным методом выявлением мутации гена *COL7A1*) и хроническим гепатитом С. В анамнезе употребление наркотических препаратов до 2016 г. В настоящее время женщина употребляет алкоголь и курит. В семье других случаев буллезного эпидермолиза не отмечается.

Первая беременность (2013 г.) у женщины завершилась рождением в срок девочки с массой тела 2200 г. Со слов матери, девочка здорова. Настоящая беременность вторая. Женщина не наблюдалась в женской консультации. Пренатальный скрининг не проводился. За неделю до родов выполнено ультразвуковое исследование, выявлена задержка развития плода, размер которого соответствовал размеру в 33–34 нед гестации. Роды произошли на 41–42-й неделе беременности в заднем виде затылочного предлежания. Отмечены: хроническая фетоплацентарная недостаточность. Задержка развития плода 2-й степени. Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз. Хронический гепатит С. Кольпит. Осмотрена наркологом. Тест на наркотические препараты отрицательный. Трезва.

Родился доношенный мальчик, масса 2330 г, длина 46 см, окружность головы 32 см, груди 30 см. Оценка состояния по шкале Апгар 7/8 баллов. Послед массой 499 г с петрификатами. Пуповина светло-желтого цвета. Ребенок грудь матери взял, сосал вяло. Тепло удерживал. Крик резкий, быстро истощался; тремор конечностей на крике.

Кожные покровы бледно-розовые, первородной смазки нет, стопы, ладони мацерированы, слизистые оболочки чистые, розовые. Подкожный слой развит слабо, тургор умеренно снижен. В области выступающей части правой стопы – легкое осаднение. Оценка состояния кожи по шкале NSCS 5–6 баллов. Отмечены признаки врожденной косолапости справа 3-й степени, фетоалкогольного синдрома, стигмы дизэмбриогенеза: короткая шея, гипотелоризм глаз, готическое небо, сандалевидная щель, микрогнатия, тонкая верхняя губа, низкорасположенные ушные раковины, низкорасположенная широкая переносица, «паучьи» пальцы на кистях. Физическое развитие по перцентильной шкале T. Fenton: масса тела, рост и окружности головы менее 3σ, что свидетельствует о задержке внутриутробного развития 3-й степени, диспластического типа. При осмотре убедительных данных в пользу врожденного буллезного эпидермолиза не выявлено. Состояние кожных покровов расценено как проявления хронической гипоксии новорожденного с задержкой внутриутробного развития.



Рисунок. Поражение кожи при врожденном буллезном эпидермолизе у пациента К. 1 мес жизни: свежие (а) и старые (б) элементы – буллы. (Собственные данные)
Fig. Skin lesions in congenital bullous epidermolysis in patient K. 1 month of life: fresh (a) and old (b) elements of a bleb. (Your own)

В возрасте 20 ч жизни состояние ухудшилось. Выражен синдром возбуждения ЦНС, тремор конечностей, тепло удерживал плохо, на тыльной стороне правой стопы мацерация, мокнутие диаметром до 0,5 см. На лице и верхней губе появился дефект кожи в виде «потертости». Потеря в массе тела составила 2,8%. Переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей для диагностики и лечения из-за риска врожденных аномалий развития, врожденного заболевания кожи и реализации внутриутробной инфекции.

После коррекции метаболических нарушений сохранялись выраженное беспокойство, тремор и гиперестезия. На 5-е сутки жизни появились буллы и эрозии на конечностях, слизистой оболочке неба, верхней губе (см. рисунок). Состояние кожи по шкале NSCS – 7–8 баллов. До уточнения диагноза локально применяли молочко Видаля и водный раствор хлоргексидина. Проведен курс антибактериальной терапии с 7-х по 17-е сутки жизни.

С учетом раннего начала заболевания, появления вялых пузырей на слизистых оболочке полости рта и наличия дистрофической формы буллезного эпидермолиза у матери диагноз не вызывал сомнения. Ребенок консультирован неврологом, генетиком и дерматологом, выставлен диагноз: доминантный врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофический тип. Задержка внутриутробного развития 3-й степени, диспластический тип, фетоалкогольный синдром. Врожденная косолапость справа 2-й степени, стигмы дизэмбриогенеза.

Рекомендовано на пораженные участки накладывать атравматические повязки и использовать антисептических средства. Биохимическое исследование крови выявило сниженное содержание альбуминов. Общий анализ крови и общий анализ мочи без особенностей.

Состояние улучшилось. Сохранялись «мраморность» кожных покровов и быстрая возбудимость. Рефлексы новорожденных быстро истощались, отмечался тремор конечностей при крике. Ребенок кормился молочной смесью для энтерального питания детей первого года жизни с высоким содержанием белка через поильник для детей с расщелиной неба и через соску. Прибавка в массе за 19 дней составила 470,0 г от массы тела при рождении. Выписан домой. Для молекулярно-генетического подтверждения доминантного варианта врожденного буллезного эпидермолиза дистрофического типа и выявления дефекта гена *COL7A1* запланирована повторная консультация генетика.

Заключение

Наблюдаемый случай доминантного врожденного буллезного эпидермолиза дистрофического типа отягощен диспластическим типом задержки внутриутробного развития ребенка, фетоалкогольным синдромом, гипоксическим поражением нервной системы. С рождения у ребенка имела белково-энергетическая недостаточность, связанная с несоответствием между повышенной потребностью в питательных веществах и ограниченными возможностями усвоения пищи. Коррекция питания осуществлялась молочной смесью с повышенной энергетической и белковой ценностью без увеличения объема пищи.

Прогнозирование течения беременности и риск заболевания плода возможны в случаях установления точного генетического дефекта у болеющего члена семьи. Пренатальную диагностику на 10–11-й неделе беременности путем биопсии кожи плода и ворсин хориона с исследованием ДНК плода (определяют локализацию мутации с учетом дефектного гена матери) выполняют для решения вопроса о протонировании беременности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Швед А.Д., Туровец А.Н. Буллезный эпидермолиз: подходы генной и клеточной терапии. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; VI(4): 21–25. [Shved A.D., Tourovets A.N. Epidermolysis bullosa: approaches of gene and cell therapy. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya 2011; VI(4): 21–25. (in Russ)]
2. Новиков П.В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире. Медицина 2013; 4: 53–73. [Novikov P.V. Legal Issues Relating to Rare (Orphan) Diseases in Russia and in the world. Meditsina 2013; 4: 53–73. (in Russ)]
3. Альбанова В.И., Гольченко В.А. Наследственный буллезный эпидермолиз: современные представления об этиологии и патогенезе. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013; 2: 15–20. [Albanova V.I., Golchenko V.A. Hereditary bullous epidermolysis. Modern concepts of the etiology and pathogenesis. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei 2013; 2: 15–20. (in Russ)]
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015 // http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_vbe.pdf. [Federal clinical guidelines for the management of patients with congenital epidermolysis bullosa. Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Moscow, 2015 // http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_vbe.pdf. (in Russ)]
5. Намазова-Баранова Л.С., Торшкоева Р.М., Беляева И.А. Уход за кожей новорожденного ребенка. Методические рекомендации. М., 2016; 6–7. [Namazova-Baranova L.S., Torshkoeva R.M., Belyaeva I.A. Skin care of a newborn child. Guidelines. Moscow, 2016; 6–7. (in Russ)]
6. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(3): 110–116. [Albanova V.I. Epidermolysis bullosa: the first year of life. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55(3): 110–116. (in Russ)]
7. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И. и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. Педиатрическая фармакология 2016; 13(6): 577–586. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Epishev R.V., Chumbadz T.R. et al. Of Nutritional Status in Complex Therapy for Children Suffering from Dystrophic Forms of In-nate Epidermolysis Bullosa. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2016; 13(6): 577–586. (in Russ)]

Поступила: 13.03.19

Received on: 2019.03.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней

Е.В. Подсви́рова¹, Е.А. Балакирева¹, Т.А. Романова¹, М.И. Чурносков¹, Н.А. Рудых¹,
О.В. Головченко¹, Н.Б. Юдина²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;
²БУЗ ВО «Воронежская областная больница №1», Воронеж, Россия

Case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16 days child

E.V. Podsvirova¹, E.A. Balakireva¹, T.A. Romanova¹, M.I. Churnosov¹, N.A. Rudykh¹,
O.V. Golovchenko¹, N.B. Yudina²

¹National Research Belgorod State University, Belgorod, Russia
²Voronezh regional hospital №1, Voronezh, Russia

В статье приводится описание клинического случая ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка в неонатальном периоде, основанной на клинико-лабораторно-генетическом обследовании.

Клиническая настороженность в отношении наследственных нарушений гемостаза, тщательный сбор наследственного и семейного анамнеза позволили выявить и подтвердить с помощью полимеразной цепной реакции полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза у ребенка двухнедельного возраста, что позволит составить индивидуальный план наблюдения и динамического обследования с целью профилактики повышенного тромбообразования и возможной сосудистой катастрофы у ребенка, а также метаболических и гемостатических нарушений как у матери и ее родственников, так и у вероятных будущих сибсов пациента, а в долгосрочной перспективе и у его потомков. Не исключено, что в данном случае имеется сочетанная патология – тромбофилия и гиперхолестеринемия, что еще больше ухудшает долгосрочный прогноз.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни, тромбофилия, гиперхолестеринемия.

Для цитирования: Подсви́рова Е.В., Балакирева Е.А., Романова Т.А., Чурносков М.И., Рудых Н.А., Головченко О.В., Юдина Н.Б. Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 82–86. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–82–86

The article describes a clinical case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a child in the neonatal period, based on clinical, laboratory and genetic examination. Clinical suspicion to hereditary hemostatic disorders, careful analysis of hereditary and family history allowed to identify and confirm with the help of PCR polymorphism of genes associated with hemostatic system in a child of two weeks of age. Early diagnosis allows to make an individual plan of observation and dynamic examination to prevent increased thrombosis and possible vascular catastrophe in the child, to prevent metabolic and hemostatic disorders in both the mother and her relatives, and in the probable future siblings of the patient, and in the long term and in his descendants.

Key words: children, hereditary diseases, thrombophilia.

For citation: Podsvirova E.V., Balakireva E.A., Romanova T.A., Churnosov M.I., Rudykh N.A., Golovchenko O.V., Yudina N.B. Case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16 days child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 82–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–82–86

Дебют большинства наследственных заболеваний приходится на детский и подростковый возраст. Многие из них имеют прогрессирующее течение, ведут к инвалидизации, ухудшению качества и снижению продолжительности жизни детей [1]. Бурное развитие медицинской генетики привело к существенным достижениям в диагностике

и терапии наследственной патологии, что обуславливает актуальность их раннего выявления [1, 2]. Кроме того, определение носителей мутаций генов, приводящих к наследственным заболеваниям, создает возможность формирования групп риска развития различных критических состояний.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Подсви́рова Елена Васильевна – ст. преподаватель кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0001-8642-6085, e-mail: podsvirovae@bk.ru

Балакирева Елена Александровна – д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-3919-7045

Романова Татьяна Алексеевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0003-3914-9139

Чурносков Михаил Иванович – д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0003-1254-6134

Рудых Наталья Александровна – к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета

Головченко Олег Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Белгородского государственного национального исследовательского университета

308015 Белгород, ул. Победы, д. 85.

Юдина Наталья Борисовна – зав. отделением Воронежской областной детской клинической больницы №1, ORCID: 0000-0002-7305-6959
394087 Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114

Еще недавно диагноз «инсульт» у ребенка был казуистическим случаем в практике педиатра. Развитие современных технологий функциональных, лабораторных и нейровизуализационных методов обследования привело к статистически значимому увеличению количества диагностированных инсультов у детей [3–5]. Среди этиологических факторов острых нарушений мозгового кровообращения в детском и молодом возрасте наследственные и врожденные тромбофилии вышли на первое место [6].

В настоящее время найдены гены тромбофилии, нуклеотидные варианты которых способствуют развитию тромбозов у женщин во время беременности и родов, а также у детей, в том числе во внутриутробном и неонатальном периоде. Самыми значимыми считаются следующие:

– ген фактора V. Ген кодирует коагуляционный фактор V, который является одним из компонентов свертывающей системы крови (плазменное звено гемостаза). Активированный фактор V (FVa) в комплексе с активированной протромбиназой (FXa) превращает протромбин в тромбин, что приводит к формированию кровяного сгустка. Фактор V активируется тромбином, а за его деградацию отвечает активированный белок C. Лейденская мутация (замена гуанина на аденин в положении 1691 гена, приводящая к замене аминокислоты аргинин на глутамин в положении 506 белка) в гомозиготном состоянии (преимущественно) повышает риск образования тромбов;

– ген протромбина. Протромбин (фактор свертывания крови II, или FII) – гликопротеин плазмы крови, предшественник тромбина. Его высокое содержание может привести к повышенному тромбообразованию. С высоким содержанием протромбина ассоциирован полиморфный вариант 20210 G/A этого гена;

– ген фибриногена кодирует β-полипептидную цепь белка фибриногена – растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов (фактор I свертывания крови). Под действием фермента тромбина этот белок способен превращаться в фибрин и образовывать тромб. Замена гуанина на аденин в регуляторной области гена *FGB* (455G/A) ассоциирована с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена;

– ген метилентетрагидрофолатредуктазы. Это внутриклеточный фермент, участвующий в превращении гомоцистеина в метионин при наличии кофакторов – пиридоксина (витамина B₆) и цианокобаламина (витамина B₁₂), а также фолиевой кислоты в качестве субстрата. Вариант 677C/T гена *MTHFR* ассоциирован с различными заболеваниями, для которых характерен широкий спектр клинических симптомов, в том числе гомоцистеинемия, приводящая к тромбозам;

– ген ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. Белок PAI-1 – один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы. PAI-1 ингибирует тканевый и урокиназный активаторы плазминогена. Полиморфный вариант 4G затрагивает промоторную область (675 5G/4G *PAI-1*), сопровождается повышенной экспрессией гена и повышением уровня PAI-1 в крови. В результате снижается активность тромболитической системы, а риск тромбообразования возрастает примерно в 1,7 раза как у гомо-, так и у гетерозигот;

– ген гликопротеина IIb/IIIa. Рецепторный комплекс GP IIb/IIIa – главный среди всех рецепторов тромбоцитов и входит в состав группы цитоадгезинов. Под влиянием определенных стимулов (аденозиндифосфата, тромбина, тромбоксана, коллагена и др.) комплекс GP IIb/IIIa активируется и взаимодействует с различными лигандами (фибриногеном, фибронектином, фактором Виллебранда, витронектином, тромбоспондином), в результате чего происходит агрегация тромбоцитов [7].

Большинство современных исследований, посвященных этой проблеме, осуществляются с учетом критерия включения пациентов с состоявшейся сосудистой катастрофой или подтвержденным диагнозом наследственной тромбофилии [8]. Однако генетический анализ не входит в стандарты обследования новорожденных и должен быть как минимум обоснован, а в большинстве случаев оплачен. Тем актуальнее становится вопрос о ранней доклинической диагностике наследственной тромбофилии и формировании групп риска на основе как клинико-anamnestических, так и лабораторно-генетических данных.

Клинический случай. В отделение патологии новорожденных перинатального центра ОГБУЗ «Городская больница №2 Белгорода» поступил ребенок М. в возрасте 4 сут с основным диагнозом: перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, подострый период. Синдром угнетения ЦНС. Синдром тонусных нарушений.

Из анамнеза: ребенок от второй беременности. Первая беременность у матери – замершая на сроке 5 нед. Беременность желанная, мать состояла на учете в женской консультации с 16 нед, наблюдалась и обследовалась по стандартам. Беременность протекала на фоне гестационного сахарного диабета (получала диетотерапию), нарушений жирового обмена I степени, нейроциркуляторной дистонии по смешанному типу, острой респираторной вирусной инфекции на 21-й неделе гестации, хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды первые в сроке 40–41 нед, самопроизвольные, в затылочном предлежании, первый период – 7 ч 50 мин, второй период – 25 мин, безводный промежуток – 6 ч 45 мин, околоплодные

воды светлые. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Антропометрические данные при рождении: масса 2950 г, рост 49 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. Ребенок вакцинирован в роддоме согласно национальному прививочному календарю. При исследовании плаценты выявлены признаки хронической фетоплацентарной недостаточности, хориоамнионит, сосудисто-стромальный экссудативный флебофуникулит.

Объективный осмотр: общее состояние средней степени тяжести. Частота сердечных сокращений 148 уд/мин, частота дыхательных движений 44 в 1 мин, сатурация крови кислородом 95%. Температуру тела удерживает. Вскармливание по требованию. Лактация у матери достаточная. Большой родничок 3×3 см, диастаз черепных швов до 1 см. Крик громкий, достаточной силы. Окраска кожи бледно-розовая, умеренно выражена «мраморность» кожных покровов. Тургор тканей достаточный. Подкожно-жировой слой снижен. Грудные железы нормальные. Отеков нет. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные. Форма грудной клетки обычная, симметричная. Втяжения грудины, межреберных промежутков, напряжения крыльев носа нет. Легкие: дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Сердце: границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, симметричный, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень выступает на 1–2 см из-под края реберной дуги. Селезенка выступает на 0,5 см из-под края реберной дуги. Стул кашицеобразный. Мочевыделения свободные. Половые органы сформированы правильно по мужскому типу. Неврологический осмотр: черепные нервы без патологии. Мышечная дистония. Сухожильные рефлексы живые, равные. Безусловные рефлексы новорожденных вызываются, быстро истощаются. Нистагма, атаксии нет.

Данные дополнительных методов обследования:

- группа крови I (0);
- анализ крови по программе массового неонатального скрининга: изменений не выявлено;
- общий анализ крови: эритроциты $6,15 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин 233 г/л; цветовой показатель 1,0; гематокрит 0,69 л/л; тромбоциты $167 \cdot 10^9/л$; лейкоциты $9,1 \cdot 10^9/л$, сегментоядерные 44%; лимфоциты 42%; моноциты 14%;
- биохимический анализ крови: общий белок 49,6 г/л; мочевины 2,8 ммоль/л; креатинин 33,3 мкмоль/л, билирубин общий 103,6 мкмоль/л; АСТ 33,4 ед/л; АЛТ 29,3 ед/л; сыворотка хилезная!

При заборе крови для стандартного исследования обращали на себя внимание быстрое ее расслоение и образование стержнеобразного тромба в пробирке (см. рисунок), в связи с чем проведение анализов было затруднено, а результаты вызывали



Рисунок. Образование стержнеобразного сгустка при заборе крови у пациента М.

Figure. The formation of a rod-shaped clot during blood sampling in patient M.

обоснованные сомнения. Кроме того, при повторных исследованиях повышенное содержание холестерина в крови: 11,03 ммоль/л, 16,7 ммоль/л, 15,7 ммоль/л, 7,7 ммоль/л, 17,3 ммоль/л при норме до 5,5 ммоль/л.

Общий анализ мочи в динамике без патологии.

На ЭКГ – синусовый ритм. Число сердечных сокращений 135 в минуту. Электрическая ось сердца вертикальная.

ЭхоКГ: открытое овальное окно 3,7 мм, сброс вправо; дисплазия межпредсердной перегородки; размеры полостей в норме, сократительная и насосная функции миокарда левого желудочка удовлетворительные.

Нейросонография: признаки перенесенной гипоксии, дилатация левого бокового желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: селезенка 53×22, остальные органы без особенностей.

Консультация невролога: перинатальное поражение ЦНС сочетанного генеза, острый период. Синдром нарушений мышечного тонуса. Синдром угнетения ЦНС.

Офтальмологом патологии не выявлено.

С учетом трудностей при взятии образцов крови, результатов лабораторных данных, наличия неврологической симптоматики у ребенка было предположено наследственное заболевание системы гемостаза – тромбофилия. Проведено соответствующее обследование – определение полиморфизмов ряда генов (фактора V, протромбина, фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы, ингиби-

тора активатора плазминогена 1-го типа гликопротеина IIIa) методом полимеразной цепной реакции. Заключение: выявлен генетический вариант 455G/A гена *FGB*, связанный с повышенным уровнем фибриногена в крови, генетический вариант метилентетрагидрофолатредуктазы 677C/T, связанный с повышенным уровнем гомоцистеина, и генетический вариант 675 5G/4G гена *PAI-1*, связанный с повышенной свертываемостью крови.

При дополнительном сборе семейного анамнеза выяснилось, что у матери во время беременности появились начальные признаки варикозного расширения вен бедра, бабушка по материнской линии страдает варикозным расширением вен в выраженной форме и гиперхолестеринемией. Матери проведено дополнительное обследование, выявившее гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию: 15,3 ммоль/л (норма до 5,5 ммоль/л) и 6,6 ммоль/л (норма до 1,8 ммоль/л) соответственно.

Ребенок консультирован гастроэнтерологом, гематологом, генетиком.

Установлен диагноз: перинатальное поражение ЦНС, гипоксически-ишемического генеза, подострый период. Синдром угнетения ЦНС. Синдром тонусных нарушений. Вентрикулодилатация слева. Тромбофилия. Задержка внутриутробного развития II степени по гипотрофическому типу. Малые аномалии развития сердца. Открытое овальное окно. Дисплазия межпредсердной перегородки. Неонатальная желтуха. Семейная гиперхолестеринемия?

Ребенку осуществлялся мониторинг витальных функций. Проведено лечение: инфузионная терапия (через периферическую вену) в составе 5% и 10% раствора глюкозы, 10% раствора кальция глюконата, 2% раствора пентоксифиллина; внутрь

получал пантогам, 30% элькар, виферон, бифидум-бактерин.

Мальчик выписан домой с положительной динамикой в неврологическом и соматическом статусе: восстановление двигательной активности, мышечного тонуса, положительная весовая кривая. Намечена плановая госпитализация в ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва) для проведения углубленного обследования, в том числе необходимого для уточнения генеза гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у пробанда и его родственников.

Заключение

Таким образом, клиническая настороженность в отношении наследственных нарушений гемостаза, тщательный сбор семейного анамнеза позволили выявить и подтвердить с помощью молекулярно-генетического анализа полиморфизм генов, связанных с системой гемостаза, у ребенка двухнедельного возраста. Ранняя диагностика позволит составить индивидуальный план наблюдения и динамического обследования с целью профилактики повышенного тромбообразования и возможной сосудистой катастрофы у ребенка. Учитывая семейный анамнез, потерю предыдущей беременности, патологическое течение настоящей беременности, проблемы дезадаптации в раннем неонатальном периоде, а также клинические и лабораторные данные, можно предположить, что в данном случае имеется сочетанная патология – тромбофилия и гиперхолестеринемия, которая в дальнейшем может негативно влиять на здоровье ребенка. Раннее установление наследственного генеза патологии позволит проводить профилактику гемостатических и метаболических нарушений как у ребенка, так и у матери.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Николаева Е.А., Семячкина 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 treatment of hereditary diseases in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 6–14. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
2. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Гинтер Е.К. Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 936. [Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Ginter E.K. Hereditary diseases. National leaders. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 936. (in Russ)]
3. Комарова И.Б., Зыков В.П. Классификация CASCADE артериального ишемического инсульта в детском возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013; 113(5–2): 10–15. [Komarova I.B., Zykov V.P. Classification CASCADE of arterial ischemic stroke in childhood. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov) 2013; 113(5–2): 10–15. (in Russ)]
4. Калмыкова Г.В., Балакирева Е.А., Неретина А.Ф. Судороги у детей как проявления инсульта. Вестник новых медицинских технологий 2009; 1: 297–298. [Kalmukova G.V., Balakireva E.A., Neretina A.F. Seizures in children as a manifestation of a stroke. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii (Journal of New Medical Technologies) 2009; 1: 297–298. (in Russ)]
5. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой М.: Издательство ООО «МК», 2016; 656. [Federal Manual on Pediatric Neurology. V.I. Guzeva (ed.). Moscow: Publisher LLC MK, 2016; 656. (in Russ)]
6. Bowers K.J., deVeber G.A., Ferriero D.M., Roach E.S., Vexler Z.S., Maria B.L. et al. Cerebrovascular Disease in Children: Recent Advances in Diagnosis and Management. J Child Neurol 2011; 26(9): 1074–1100. DOI: 10.1177/0883073811413585

7. Reshetnikov E., Zarudskaya O., Polonikov A., Bushueva O., Orlova V., Krikun E. et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. J Obstet Gynaecol Res 2017; 43(7): 1139–1144. DOI: 10.1111/jog.13329
8. Львова О.А., Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Кузнецов Н.Н., Ковтун О.П. Факторы семейного, анте- и перинатально-

го анамнеза в прогнозировании развития инсульта у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 1: 58–65. [Lvova O.A., Shalkevich L.V., Tyrsin A.N., Kuznetsov N.N., Kovtun O.P. Factors of marital, ante- and perinatal history in predicting the development of stroke in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 1: 58–65. (in Russ)]

Поступила: 13.03.19

Received on: 2019.03.13

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Применение топической ингаляционной антибиотикотерапии у детей с затянувшимся аденоидитом

И.М. Кириченко

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Topic inhaled antibiotic therapy in children with prolonged adenoiditis

I.M. Kirichenko

Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

В связи с необоснованным назначением системных антибиотиков при лечении инфекций верхних дыхательных путей проблема развития антибиотикорезистентности в настоящее время особенно актуальна. Частое применение системной антибиотикотерапии в детском возрасте приводит к нарушению микробиоты и вторичному иммунодефициту. Альтернативное назначение топической антибиотикотерапии в сочетании с муколитиками обеспечивает доставку антибиотика непосредственно к очагу воспаления и облегчает его проникновение путем разрушения биопленок. В статье рассматриваются вопросы применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината при затянувшихся аденоидитах у детей. В России это лекарственное средство представлено препаратом Флуимуцил®-антибиотик ИТ и выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора, который можно использовать не только инъекционно, но и в виде ингаляций и растворов для орошения слизистых оболочек. Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат помогает улучшить течение заболевания, в ряде случаев избежать инвазивных процедур и сократить применение системных антибиотиков.

Ключевые слова: дети, аденоидит, затянувшийся ринит, тубоотит, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, антибиотикотерапия, ингаляционная терапия.

Для цитирования: Кириченко И.М. Применение топической ингаляционной антибиотикотерапии у детей с затянувшимся аденоидитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 87–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-87-90

Currently the issue of antibiotic resistance is urgent due to the unreasonable prescription of systemic antibiotics in the treatment of the upper respiratory tract infections. Frequent use of systemic antibiotic therapy in childhood leads to disruption of the microbiota and the development of secondary immunodeficiency. Alternative topical antibiotic therapy together with mucolytics allows the antibiotic to penetrate directly to the inflammation site and destroy biofilms. The article outlines the use of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in children with prolonged adenoiditis. In Russia this antibiotic is presented by Fluimucil® IT; it is manufactured in the form of a lyophilisate for both injectable solutions and solutions for inhalations and irrigation of mucous membranes. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate helps to improve the course of the disease, in some cases, to avoid invasive procedures and reduce the use of systemic antibiotics.

Key words: children, adenoiditis, prolonged rhinitis, tubo-otitis, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, antibiotic therapy, inhalation therapy.

For citation: Kirichenko I.M. Topic inhaled antibiotic therapy in children with prolonged adenoiditis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(3): 87–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-87-90

Более 90% острых инфекций респираторного тракта вызывается вирусами, поэтому назначение антибиотиков, в том числе у детей, не оправдано. Однако в амбулаторной практике в более чем 80% случаев при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) как взрослым, так и детям прописывают антибиотики, что не может не влиять отрицательно на течении заболевания и приводит к развитию антибиотикорезистентности [1].

Согласно данным Межрегионарной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) основными возбудителями бактериальных респираторных инфекций остаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. На фоне несбалансированного назначения антибио-

тиков за последние годы произошли значительные изменения в состоянии антибиотикорезистентности. Так, выявлены повышение резистентности *S. pneumoniae* к макролидам и снижение чувствительности некоторых его штаммов к стандартным дозировкам аминопенициллинов [2]. Для предупреждения дальнейшего роста устойчивости микроорганизмов необходим сбалансированный подход к применению антибиотиков, который изложен в Распоряжении Правительства РФ от 25.09.2017 №2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации» [3]. Кроме того, приоритетной считается топическая антибиотикотерапия, позволяющая адресно поставлять антибиотики в очаг воспаления.

Кроме *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, основными бактериальными возбудителями внебольничных бактериальных респираторных инфекций у детей остаются *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*. Данными возбудителями обусловлены такие

© Кириченко И.М., 2019

Адрес для корреспонденции: Кириченко Ирина Михайловна – д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии медицинского института Российского университета дружбы народов,
e-mail: loririna@yandex.ru

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

заболевания, как острый фарингит, фолликулярная и лакунарная ангины, острый средний отит, синуситы, эпиглоттит [4]. Все перечисленные микроорганизмы, особенно *S. pneumoniae*, образуют биопленки, затрудняющие проникновение антибиотиков в очаг воспаления. Условно-патогенные микроорганизмы, обитающие в верхних дыхательных путях, в больших концентрациях также могут присоединяться к патогенам в биопленках, проявляя агрессивные свойства. Поэтому борьба с биопленками, как и проблема антибиотикорезистентности, приобретает глобальный масштаб и требует пристального внимания медицинского сообщества.

Применение топических антибиотиков при респираторных бактериальных инфекциях позволяет доставлять лекарство непосредственно в очаг воспаления и снижает возможность развития антибиотикорезистентности. Приоритетным антибактериальным препаратом топического, в том числе ингаляционного применения, который может назначаться при широком спектре респираторных заболеваний, является тиамфеникола глицинат ацетилицстеинат (ТГА) – комплексное соединение, объединяющее в своем составе антибиотик широкого спектра действия и муколитик. Этот препарат разрешен для топического применения при инфекциях дыхательных путей, в том числе ингаляционно и эндобронхиально [5].

Тиамфеникол – антибиотик из группы амфениколов – синтетическое производное хлорамфеникола. Тиамфеникол имеет сходную структуру с хлорамфениколом, но отличается меньшей подверженностью биотрансформации за счет замещения нитрогруппы метилсульфоновой и обладает меньшей миело- и гепатотоксичностью. Оказывает бактериостатическое действие за счет ингибирования синтеза белка бактериальной клетки путем воздействия на субъединицу 50S рибосомы. Тиамфеникол обладает широким спектром действия против основных возбудителей инфекции дыхательных путей: грамположительных (*S. pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грамотрицательных (*H. influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia*

coli, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*) [6].

Муколитики изменяют физико-химические свойства слизи. N-ацетилицстеин представляет собой муколитик прямого действия, разрушающий дисульфидные связи мукопротеидов патологического секрета и таким образом снижающий вязкость секрета. Антиоксидантный эффект обусловлен наличием SH-группы, которая связывается с окислительными токсинами, а также стимуляцией глутатиона. N-ацетилицстеин оказывает ингибирующее действие на биопленки бактерий, усиливает цилиарную активность, улучшая дренажную функцию [7].

К безусловным достоинствам препарата относятся его хорошая переносимость, отсутствие возрастных ограничений, низкая частота нежелательных реакций. Допустимые способы применения – внутримышечное введение, ингаляции, аппликации, промывания полостей носа [6].

Важно подчеркнуть, что Флуимуцил®-антибиотик ИТ (тиамфеникола глицинат ацетилицстеинат) широко применяется при ингаляционном пути введения. Преимущество ингаляционной терапии заключается в максимальном и быстром воздействии на слизистую оболочку дыхательных путей при использовании небольших доз лекарственного препарата, что дает возможность сократить или исключить прием системных противомикробных средств. При ингаляционном пути введения создается оптимальная концентрация непосредственно в очаге воспаления, что позволяет достичь максимального терапевтического эффекта; в плазме крови концентрация активных веществ достигает максимума в течение часа. Флуимуцил®-антибиотик также может применяться внутримышечно и для местного орошения слизистых оболочек носа, околоносовых пазух, уха.

Острый ринит на фоне рецидивирующих вирусных инфекций у детей – наиболее частое состояние, предшествующее острому поствирусному синуситу, аденоидиту, заболеваниям среднего уха. Вследствие длительного воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух происходит резкое

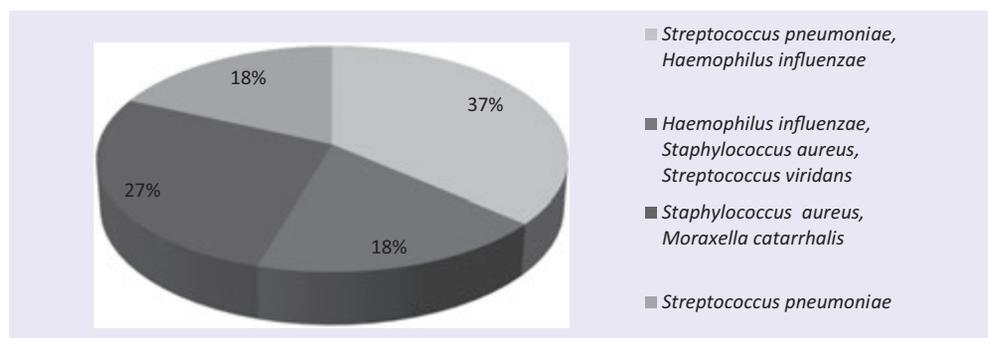


Рис. 1. Выделенная флора из полости носа до лечения препаратом Флуимуцил®-антибиотик ИТ.
Fig. 1. Flora from the nasal cavity before treatment with Flumucil®-antibiotic-IT.

ее утолщение, быстро развивается обтурация естественных соустьев, нарушаются дренажная функция выводных отверстий, вентиляция пазух и функция мукоциллиарной транспортной системы. Кровеносные сосуды расширяются, повышается проницаемость капилляров и развивается отек слизистой оболочки. В связи с нарушением аэрации и газообмена в пазухах появляется экссудат, который быстро обсеменяется и нагнаивается, т.е. развивается поствирусный синусит, а также острый, а затем и хронический аденоидиты. Увеличение аденоидов как иммунного органа, особенно у часто болеющих детей и детей с аллергией, приводит к стойкому воспалению в носоглотке, что может поддерживать рецидивирующее воспаление в полости носа и пазухах [8]. Возникает порочный круг.

Первыми и основными признаками увеличения аденоидов служат затруднение носового дыхания даже вне воспаления и сон с открытым ртом. Степень нарушения носового дыхания зависит от величины, формы и строения аденоидов, отношения их объема к размеру носоглотки. Если аденоиды блокируют устья слуховой трубы, возможно развитие экссудативного отита с последующим формированием адгезивного процесса в среднем ухе и стойкими нарушениями слуха.

Нами пролечены 11 детей возрасте от 7 до 14 лет (7 мальчиков и 4 девочки) с диагнозом «затянувшийся бактериальный ринит» (МКБ – J00.) после перенесенной вирусной инфекции. Заболевание осложнилось аденоидитом у всех обследованных, верхнечелюстным синуситом в 2 случаях и тубоотитом в 9. Все пациенты до обращения к нам получали антибактериальную терапию пенициллиновыми антибиотиками и макролидами (амоксциллин, амоксициллин клавулонат и рокситромицин) в течение 7–10 дней, а также деконгестанты, промывание носа методом перемещения антисептиками. Ранее ни у одного

пациента перед назначением антибиотикотерапии не исследовали флору полости носа и носоглотки для выявления патогенных микроорганизмов.

Всем детям мы проводили общую оценку состояния, ЛОР-осмотр, включая ринофарингоотооскопию, эндоскопию носоглотки, забор мазка их полости носа на флору, анализ методом ПЦР содержимого из полости носа на наличие ДНК основных респираторных патогенов, аудиометрию (тональная пороговая), импедансометрию, определение времени мукоциллиарного транспорта. По данным эндоскопической картины у всех обследованных были выявлены воспалительные изменения полости носа с гнойными выделениями и аденоидные вегетации 2–3-й степени с затруднением носового дыхания. Для оценки степени снижения слуха была использована Международная классификация тугоухости: норма – от 0 до 25 дБ; 1-я степень – 26–40 дБ; 2-я степень – 41–55 дБ; 3-я степень – 56–70 дБ; 4-я степень – 71–90 дБ; глухота – более 90 дБ.

Типы тимпанограмм определяли в соответствии с классификацией J. Jerger (1970 г.): тип А – нормальная аэрация барабанной полости (давление в ней равно атмосферному); тип В – полость среднего уха заполнена экссудатом; тип С – нарушение вентиляции полости среднего уха и возникновение в нем отрицательного давления. Выделяют два подтипа: С1 – пик кривой от 0 до –200 мм вод. ст.; С2 – пик кривой от –200 до –400 мм вод. ст. Функцию мукоциллиарного транспорта оценивали на основании результатов теста с угольным порошком: норма – до 15–20 мин, 1-я степень нарушений – 20–30 мин, 2-я степень – 31–60 мин, 3-я степень – более 60 мин.

Все пациенты получали небулайзерные ингаляции Флуимуцил®-антибиотик ИТ с режимом дозирования 125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, обильное питье и домашний режим, разгрузочную терапию полости носа.

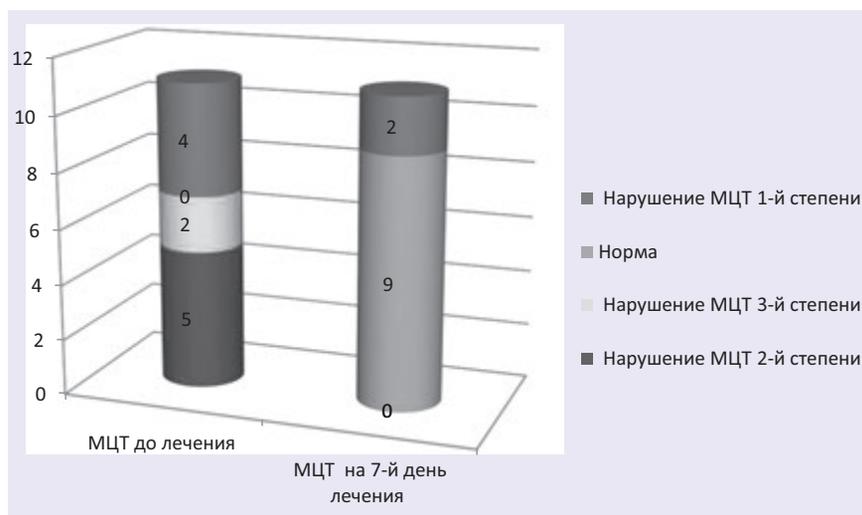


Рис. 2. Динамика показателей мукоциллиарного транспорта (МЦТ) до и после лечения.
Fig. 2. Dynamics of indicators of mucociliary transport before and after treatment.

При анализе результатов мазков и ПЦР-диагностики получены микробные ассоциации из нескольких патогенов. Монокультура (*Streptococcus pneumoniae*) выделена только в 2 случаях.

В начале лечения нормальные значения мукоцилиарного транспорта отсутствовали у всех пациентов. Нарушение функции мукоцилиарного транспорта 1-й степени определялись у 4 детей, 2-й степени — у 5 и 3-й степени — у 2. Через 7 дней от начала лечения нормальные значения зарегистрированы у 9 детей, нарушение функции 1-й степени имелись у 2 детей.

Особой интерес представляет динамика аудио- и тимпанометрических показателей. Если до начала лечения 8 из 10 пациентов имели кондуктивную тугоухость 1-й степени, то на 7-й день лечения слух нормализовался у 10 из 11 детей. Если по данным тимпанометрии до лечения тип С1 — пик кривой от 0 до — 200 мм вод. ст. определялся в 9 случаях, то на 7-й день от начала лечения у 10 детей зафиксирована тимпанограмма типа А и у одного типа Аs.

На фоне ингаляционного применения препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ отмечено следующее:

- выраженная динамика риноскопической картины (уменьшение отечности полости носа, улучшение оттока и нормализация отделяемого) и уменьшение размеров аденоидной вегетации 2–3-й степени до 1–2-й степени у всех пациентов;
- нормализация времени мукоцилиарного транспорта;
- нормализация слуха и восстановление функции слуховой трубы;
- улучшение носового дыхания.

В заключение важно отметить, что при аденоидите на фоне затянувшегося бактериального ринита, осложненного тубоотитом, рекомендуется использовать в качестве стартовой терапии Флуимуцил®-антибиотик ИТ. Это позволит в значительной степени ускорить наступление реконвалесценции, избежать инвазивных процедур и в ряде случаев отказаться от неоправданного назначения системных антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Гаращенко Т.Н., Кириченко И.М.* Синупрет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. Медицинский совет 2017; 1: 108–114. [Garashchenko T.N., Kirichenko I.M. Sinupret in the treatment of acute sinusitis in children on the background of a viral infection. Meditsinsky sovet (Medical Council) 2017; 1: 108–114. (in Russ)]
2. Информационное письмо Президента МАКМАХ Романа Сергеевича Козлова о состоянии антимикробной резистентности основных респираторных патогенов в России согласно эпидемиологическим данным МАКМАХ от 24.12.2018. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/news/letter-antimicrobial-resistance-respiratory-pathogens-russia-20181214/> (ссылка активна: 16.04.2019) [Information letter of the President of MACMACH Roman S. Kozlov on the state of antimicrobial resistance of the main respiratory pathogens in Russia according to the epidemiological data of MACMACH (letter from 24 12 2018. (in Russ)]. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/news/letter-antimicrobial-resistance-respiratory-pathogens-russia-20181214/> (the link is active on 16.04.19).
3. Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 N 2045-п «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации» <https://www.legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-25092017-n-2045-r-ob-utverzhenii/> (ссылка активна: 16.04.2019). [Order of the Government of the Russian Federation of September 25, 2017 N 2045-p “On approval of the Strategy for the prevention of the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation” (in Russ)] <https://www.legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-25092017-n-2045-r-ob-utverzhenii/> (the link is active on 16.04.19)
4. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей. Под ред. Н.А. Геппе, А.Б. Малахова. М., 2012; 47. [An integrated approach to the treatment and prevention of acute respiratory infections in children. A practical guide for doctors. N.A. Geppe, A.B. Malakhov (eds). Moscow, 2012; 47. (in Russ)]
5. *Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G.* A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). Int J Immunopathol Pharmacol 2007; 20(3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319
6. Официальная инструкция по применению Флуимуцил-антибиотик-ИТ. Регистрационный номер П №012977/01-090609, 2018. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3230.htm (ссылка активна: 10.10.2018) [Official instructions for use of Fluimucil-antibiotic IT, registration number P №012977/01-090609, 2018. (in Russ)] https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3230.htm (the link is active on 10.10.2018)
7. *Радциг Е.Ю.* Антибактериальные препараты при ЛОР-патологии у детей: показания и пути введения в организм. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2013; 92(1): 111–117. [Radzig E.Yu. Antibacterial drugs for ENT pathology in children: indications and routes of administration in the body. PEDIATRIA 2013; 92(1): 111–117. (in Russ)]
8. *Богомилский М.Р., Чистякова В.Р.* Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР Медицина, 2001; 431. [Bogomilsky M.R., Chistyakova V.R. Children’s otorhinolaryngology. Moscow: GEOTAR Meditsina, 2001; 431. (in Russ)]

Поступила: 13.03.19

Received on: 2019.03.13

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Замбон Фарма».

This work was financially supported by Zambon Pharma LLC.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель) в комплексном лечении детей первого года жизни с заболеваниями органов пищеварения

А.И. Хавкин, Г.В. Вольнец

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

Polymethylsiloxane polyhydrate (Enterosgel) in the complex treatment of children of the first year of life with diseases of the digestive system

A.I. Khavkin, G.V. Volynets

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

Цель исследования. Оценка клинической эффективности полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгель) в комплексном лечении заболеваний органов пищеварения у детей первого года жизни.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ клинического течения заболеваний органов пищеварения неинфекционной этиологии у 38 пациентов первого года жизни (возраст 0,40 [0,25; 0,58] года; сплошное исследование пациентов), в комплексное лечение которых включали препарат Энтеросгель. Группу сравнения составили 12 детей (возраст 0,42 [0,25; 0,60] года) с болезнями органов пищеварения, в комплексное лечение которых препарат Энтеросгель не включали. Проводили сравнительную оценку симптомов интоксикации, характера стула, показателей клинических анализов крови и длительности пребывания в стационаре.

Результаты. Купирование симптомов интоксикации, нормализация стула у пациентов, в комплексное лечение которых включали препарат Энтеросгель, происходили быстрее, длительность пребывания в стационаре уменьшалась в 2 раза, негативных изменений в анализах крови и побочных эффектов действия препарата не отмечено.

Заключение. Введение препарата Энтеросгель в комплексное лечение заболеваний органов пищеварения у детей первого года жизни сопровождается более быстрым купированием патологических симптомов и снижает длительность их пребывания в стационаре, не сопровождается побочными эффектами, что позволяет рекомендовать использование препарата Энтеросгель в комплексном лечении детей первого года жизни.

Ключевые слова: дети, заболевания органов пищеварения, полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель).

Для цитирования: Хавкин А.И., Вольнец Г.В. Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель) в комплексном лечении детей первого года жизни с заболеваниями органов пищеварения. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 91–96. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–91–96

Purpose of the study. Evaluation of the clinical efficacy of polymethylsiloxane polyhydrate (Enterosgel) in the complex treatment of children of the first year of life with diseases of the digestive system.

Patients and methods. The authors carried out a retrospective analysis of the clinical course of diseases of the digestive organs of non-infectious etiology, the study included 38 patients of the first year of life (age 0.40 [0.25; 0.58] years; a continuous study of patients), who were treated with Enterosgel in the complex treatment. The comparison group consisted of 12 children (age 0.42 [0.25; 0.60] years) with diseases of the digestive organs, who did not receive Enterosgel in complex treatment. The authors carried out a comparative assessment of the symptoms of intoxication, the nature of the stool, indicators of clinical blood tests and length of stay in the hospital.

Results. The patients treated with Enterosgel demonstrated faster relief of intoxication symptoms and stool normalization; the length of hospital stay decreased 2 times, negative changes in blood tests and side effects of the drug were not observed.

Conclusion. Complex treatment with Enterosgel of the diseases of the digestive organs in children of the first year of life is accompanied by more rapid relief of pathological symptoms and it reduces stay in the hospital, it is not accompanied by side effects, allowing us to recommend Enterosgel for the complex treatment of children of the first year of life.

Key words: children, diseases of the digestive system, polymethylsiloxane polyhydrate (Enterosgel).

For citation: Khavkin A.I., Volynets G.V. Polymethylsiloxane polyhydrate (Enterosgel) in the complex treatment of children of the first year of life with diseases of the digestive system. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(3): 91–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–91–96

Заболевания у детей раннего возраста, сопровождающиеся диареей и/или рвотой, были серьезной проблемой для здоровья на протяжении всей истории человечества. До появления современной медицины тяжелая диарея у младенцев часто приводила к леталь-

ному исходу, а вспышки болезней быстро распространялись, затрагивая большие группы населения. В настоящее время, несмотря на успех пероральной и внутривенной регидратационной терапии, заболевания с диарейным синдромом остаются серьезной

© Хавкин А.И., Вольнец Г.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0001-7308-7280
e-mail: gastropedclin@gmail.com

Вольнец Галина Васильевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0002-5413-9599
125412 Москва, ул. Талдомская д. 2.

причиной заболеваемости и смертности во всем мире, особенно среди детей раннего возраста. По оценкам, в 2015 г. от диарейных заболеваний в мире умерли 577 тыс. детей младше 5 лет [1].

Диарея определяется как увеличение числа и количества дефекаций или наличие более жидкого стула, чем обычно для пациента. Острая диарея определяется в случае, если она длится менее 3 нед. Если диарея длится дольше 3 нед, она считается хронической.

Диарея может быть водянистой или содержать такие патологические примеси, как кровь, слизь, зелень. Плавающие в воде фекалии могут указывать на то, что в стуле содержится повышенное количество жиров. Диарея также может сопровождаться быстрой дефекацией, болью в животе и/или его вздутием, ректальной болью, тошнотой и/или рвотой, потерей массы тела, лихорадкой. Дети с диареей, которые не могут принимать достаточное количество жидкости перорально, чтобы удовлетворить свои ежедневные потребности и компенсировать потерю жидкости, подвержены риску обезвоживания. Признаки обезвоживания включают снижение диуреза, сухость кожи и слизистых оболочек (губ, рта), отсутствие слез при плаче, повышенную раздражительность, повышенную сонливость и вялость.

Имеется много причин диареи у детей, выраженность которой варьирует в зависимости от возраста, географического положения и прочих факторов. Причинами острой диареи у маленьких детей могут быть инфекции, вызванные бактериями или вирусами. Хотя случаи незначительной диареи, вызванной инфекциями, обычно проходят быстро, важно избегать обезвоживания от потери жидкости организмом при испражнениях.

Хроническая диарея может быть постинфекционной, а также часто наблюдается у детей раннего возраста при нарушениях питания, употреблении слишком большого количества сока или углеводно-подслащенных жидкостей, или других продуктов. Симптомами хронической диареи могут сопровождаться целиакия, воспалительные заболевания кишечника, непереносимость лактозы, пищевая аллергия, синдром раздраженного кишечника и др.

Острая диарея вследствие острой инфекции (острый гастроэнтерит) обычно не требует подтверждающих анализов. В некоторых случаях назначаются анализы крови, чтобы определить, обезвожен ли ребенок. Сбор образцов кала (культуры фекалий) может быть сделан, чтобы определить конкретную причину диареи у некоторых детей, особенно если в кале у них обнаруживается кровь. Исследование культуры фекалий может занять от 2 до 5 дней, прежде чем результат будет получен. Во многих случаях острой инфекционной диареи точная причина остается не установленной, несмотря на проведенные анализы.

Диагноз хронической диареи обычно требует подтверждающих тестов. Это анализы крови для выяв-

ления анемии и воспаления, оценки обезвоживания, состояния питания и выявления возможной целиакии, а также исследования кала с целью поиска возможных бактериальных, вирусных или паразитарных этиологических факторов. Рентгенологические исследования обычно не проводятся, но могут быть полезны в некоторых случаях для оценки состояния печени и желудочно-кишечного тракта. Эндоскопия верхнего отдела пищеварительного тракта и/или колоноскопия с биопсией слизистой оболочки осуществляются для выявления воспалительного процесса и могут помочь окончательно диагностировать целиакию. Колоноскопия не оценима для установления диагноза воспалительного заболевания кишечника и определения того, какая часть толстой кишки поражена. Это может также помочь диагностировать диарею, которая ассоциирована с применением антибиотиков, и обнаружить такие редкие состояния, как лимфоцитарный колит.

Для быстрого купирования диареи у маленьких детей с целью нивелирования и/или предупреждения обезвоживания кроме патогенетической терапии используются энтеросорбенты. Один из наиболее эффективных препаратов – полиметилсилоксана полигидрат – Энтеросгель, который более 30 лет применяется для лечения интоксикации и диареи различного генеза. Препарат отличается высокой сорбционной емкостью (150 м²/г), избирательным действием в отношении средних молекул и не имеет ограничений по возрасту. В показаниях к назначению указаны интоксикации, почечная недостаточность, гнойно-септические состояния, аллергические заболевания, радиационные поражения, диарея, поражения печени. Энтеросгель способствует улучшению мембранного пищеварения и всасывания в тонкой кишке, усилению действия щелочной фосфатазы и увеличению количества внутриклеточных везикул в эпителиоцитах [2]. Препарат нормализует морфофункциональные характеристики эпителия тонкой кишки, уменьшает степень колонизации инфекционными агентами просвета тонкой кишки и вызывает уничтожение некоторых адсорбированных бактерий [3], оказывая при этом более выраженный терапевтический эффект по сравнению с другими энтеросорбентами [4]. Энтеросгель вызывает интерес именно в силу своей высокой эффективности действия, что обусловлено инновационной структурой кремнийорганической матрицы – «молекулярной губкой», которая позволяет не только дифференцированно сорбировать средние молекулы экзогенного (токсины) и эндогенного (продукты метаболизма) происхождения.

Исследования этого препарата, проведенные как в России, так и за рубежом, доказали его положительное действие при многих, в том числе тяжелых заболеваниях. Так, энтеросгель был эффективен в эксперименте при ожоговой болезни – сорбируя токсины и улучшая функцию тонкой кишки по утилизации продуктов распада, препятствуя

эндотоксемии [2]. Установлен положительный эффект полиметилсилоксана при таких бактериальных инфекциях, как сальмонеллез, шигеллез Флекснера, клостридийная диарея и синдром избыточного бактериального роста [3–6]. Представляет интерес исследование А.Б. Петухова и соавт. (2000) [7] по использованию энтеросгеля у пациентов с мальабсорбцией, в котором доказан эффект препарата не только в купировании клинических симптомов, но и в улучшении состояния слизистой оболочки тонкой кишки у больных по данным эндоскопии.

Цель исследования: ретроспективный анализ эффективности и безопасности препарата Энтеросгель при лечении заболеваний органов пищеварения у детей первого года жизни.

Характеристика детей и методы исследования

Для реализации цели необходимо было решить задачу оценки клинической эффективности препарата Энтеросгель.

Критериями включения в ретроспективный анализ служили:

1. Возраст детей младше 1 года;
2. Наличие клинических симптомов патологии органов пищеварения (тошнота, рвота, нарушения стула, повышение температуры тела).

Критерии невключения:

1. Острые кишечные инфекции, подтвержденные при лабораторном исследовании;
2. Известная или предполагаемая гиперчувствительность к компонентам энтеросгеля;
3. Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, онкологических, декомпенсированных эндокринных заболеваний, туберкулеза, а также заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом.

Критерии исключения не применялись, так как исследование было ретроспективным.

Анализ эффективности лечения проводили по следующим критериям:

1. Купирование рвоты и/или срыгиваний.
2. Нормализация стула и отсутствие патологических примесей в кале (слизь, зелень, кровь и др.).
3. Купирование симптомов интоксикации (повышенная температура тела, вялость, недомогание).

Анализ безопасности применения препарата Энтеросгель проводили по следующим критериям:

1. Отсутствие аллергических реакций.
2. Отсутствие индивидуальной непереносимости препарата.
3. Отсутствие неблагоприятных изменений клинических анализов крови (уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов).

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ клинических проявлений патологии органов пищеварения и клинических анализов

крови у 38 детей первого года жизни (возраст 0,40 [0,25; 0,58]* года) – основная группа.

Группу сравнения составили 12 пациентов первого года жизни (возраст 0,42 [0,25; 0,60] года).

Пациенты основной группы получали комплексное лечение по следующей причине:

- болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки – 5 детей;
- аллергического и алиментарного гастроэнтерита и колита – 5 детей;
- уточненного неинфекционного гастроэнтерита и колита – 20 детей;
- неуточненного неинфекционного гастроэнтерита и колита – 2 ребенка;
- болезней печени с повышенным уровнем билирубина – 4 ребенка;
- других болезней органов пищеварения, в том числе с нарушением обмена веществ, – 2 ребенка.

Лечение больных основной группы проводилось в соответствии со стандартами и клиническими протоколами (диета, витаминотерапия, эубиотические препараты в зависимости от результатов анализов), к которым добавлялся препарат Энтеросгель по 2,5 г 6 раз в сутки с грудным молоком или смесью. Дети группы сравнения получали терапию без включения в ее комплекс препарата Энтеросгеля.

Результаты и обсуждение

Длительность приема препарата Энтеросгель в зависимости от выраженности клинических проявлений составила от 1 до 7 дней (рис. 1). Температура тела у пациентов основной группы при поступлении в стационар была 37,2 [36,6; 37,7] °С, у пациентов группы сравнения – 37,3 [36,9; 38,0] °С, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий по выраженности симптомов интоксикации

* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха в перцентилях [25-й; 75-й].

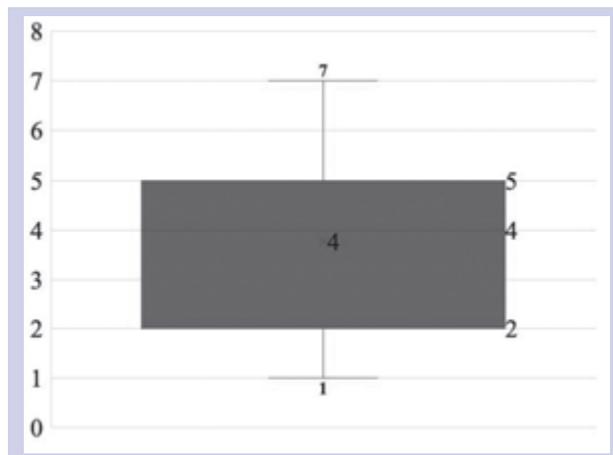


Рис. 1. Длительность приема препарата Энтеросгель пациентами основной группы (дни), n=38. Собственные данные.
Fig. 1. Duration of taking Enterosgel by patients of the main group (days), n=38. Own data.

в сравниваемых группах. На фоне терапии температура тела в обеих группах нормализовалась уже через 3 дня от начала лечения (рис. 2).

Тошнота и рвота при поступлении в стационар отмечались у 18 (47,4%**) детей основной группы и у 3 (25,0%) детей группы сравнения. На фоне лечения тошнота и рвота у детей обеих групп купировались в течение 1-х суток лечения.

Характер стула при поступлении в стационар у пациентов сравниваемых групп также не имел суще-

ственных различий и характеризовался водянистостью, которая чаще чередовалась с кашицеобразным калом, примесью слизи и/или зелени. На фоне лечения водянистость стула исчезала уже через 3 дня лечения, однако у пациентов основной группы патологические примеси (зелень, слизь) исчезали значительно быстрее, чем у детей группы сравнения (таблица), что свидетельствует о более эффективной терапии при включении в комплексное лечение препарата Энтеросгель.

В клинических анализах крови уровень гемоглобина у детей сравниваемых групп статистически значимо не различался и составил 122 [118; 124] г/л

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

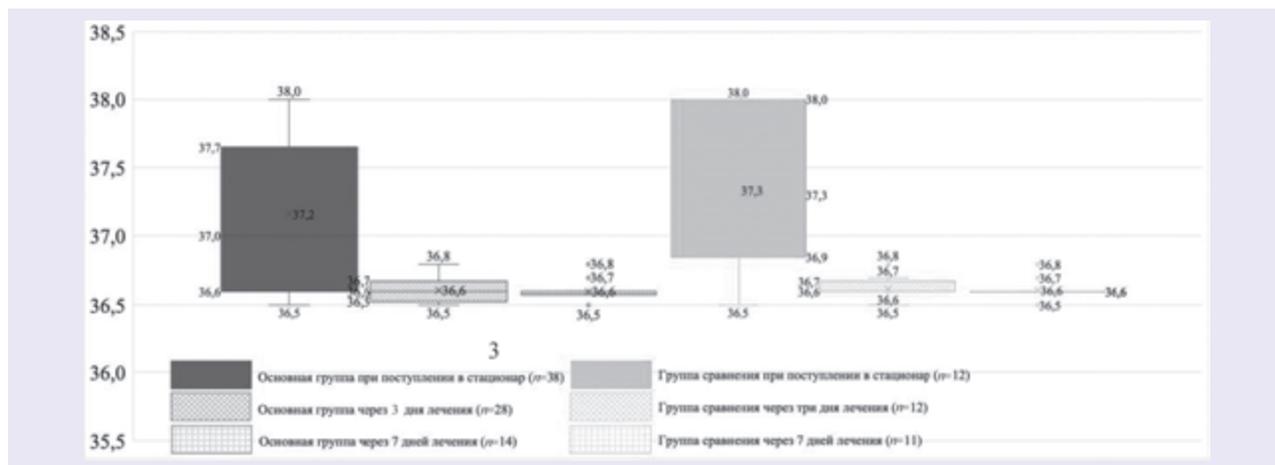


Рис. 2. Динамика температуры тела у пациентов основной группы и группы сравнения на фоне лечения. Собственные данные.
Fig. 2. Dynamics of body temperature in patients of the main group and the comparison group against the background of the treatment. Own data.

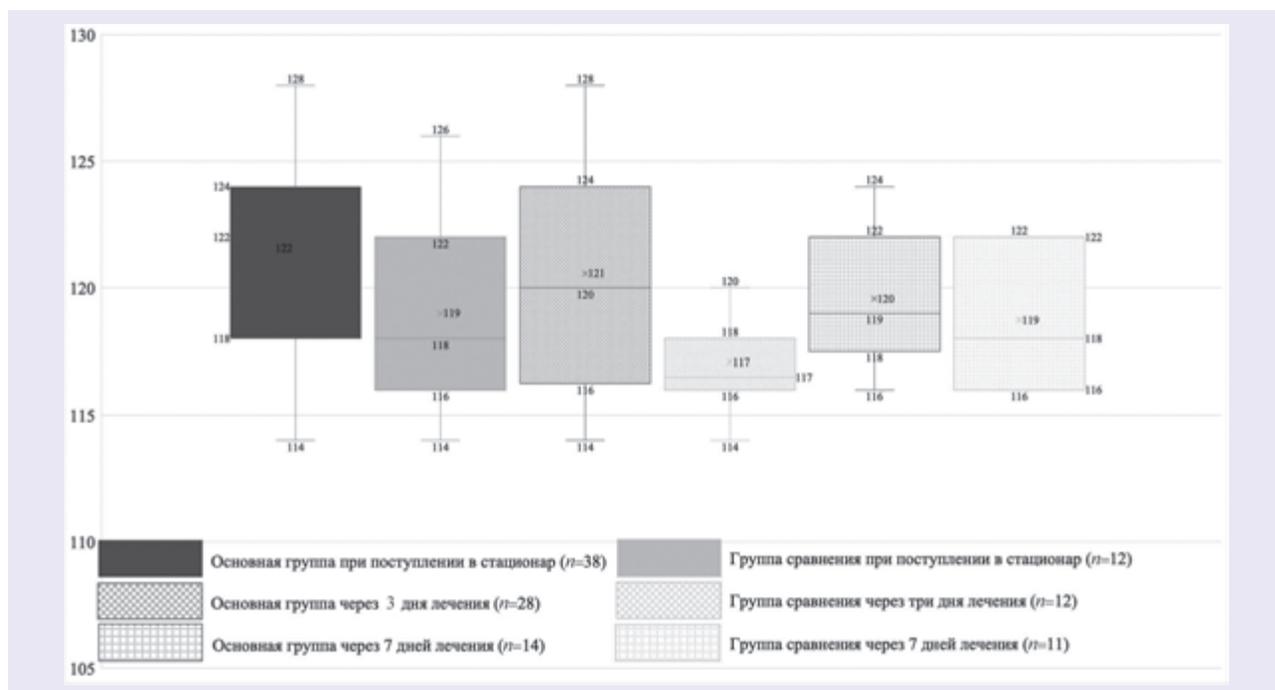


Рис. 3. Динамика уровня гемоглобина (г/л) у пациентов основной группы и группы сравнения при поступлении в стационар, через 3 дня и через 7 дней от начала терапии. Собственные данные.
Fig. 3. Dynamics of hemoglobin level (g/l) in patients of the main group and the comparison group when admitted to hospital, three days later and 7 days after the start of therapy. Own data.

Таблица. Характер стула и его динамика на фоне терапии у пациентов основной группы и группы сравнения
 Table. The nature of feces and its dynamics against the background of therapy in patients of the main group and the comparison group

Характер стула	Основная группа, %			Группа сравнения, %		
	при поступлении (n=38)	через 3 дня лечения (n=28)	через 7 дней лечения (n=14)	при поступлении (n=12)	через 3 дня лечения (n=12)	через 7 дней лечения (n=11)
Водянистый + кашицеобразный + зелень	2,6	0	0	0	0	0
Водянистый + кашицеобразный + слизь	20,1	0	0	41,7	0	0
Водянистый + слизь	20,1	0	0	8,3	0	0
Водянистый + зелень	52,6	3,6	7,1	41,7	8,3	9,1
Кашицеобразный + зелень	2,6	0	0	8,3	0	0
Кашицеобразный + слизь	0	42,9	21,4	0	75	18,2
Кашицеобразный	0	53,6	57,1	0	16,7	54,5
Оформленный	0	0	14,3	0	0	18,2

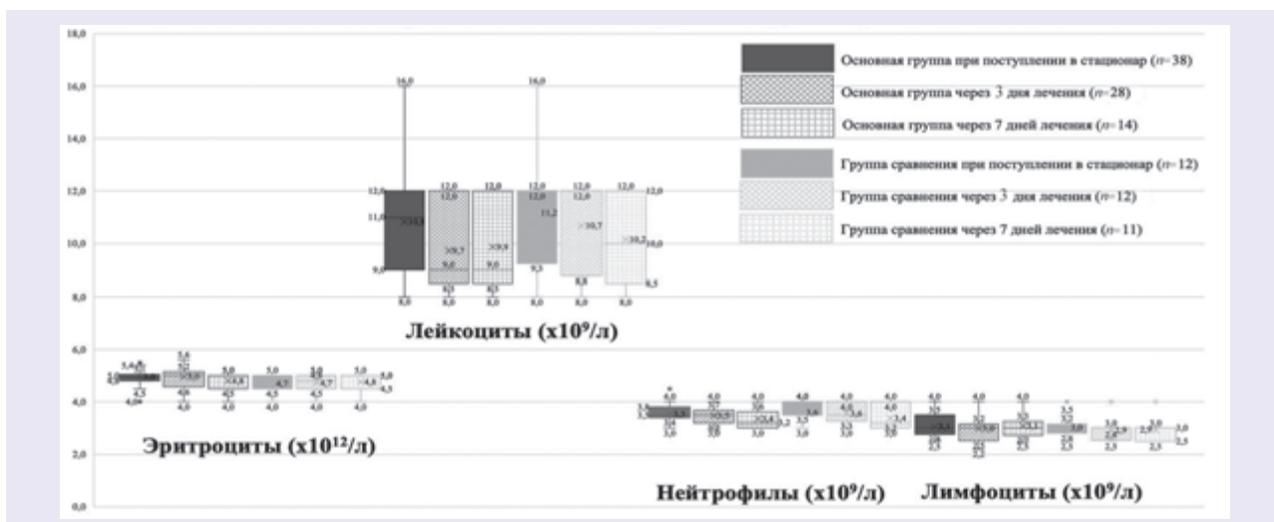


Рис. 4. Динамика показателей клинического анализа крови (эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов) при поступлении в стационар, через 3 дня и через 7 дней от начала терапии у пациентов основной группы и группы сравнения. Собственные данные.

Fig. 4. Dynamics of clinical analysis of blood (erythrocytes, leukocytes, neutrophils, lymphocytes) when admitted to hospital, three days and seven days from the start of treatment in patients of the main group and the comparison group. Own data.

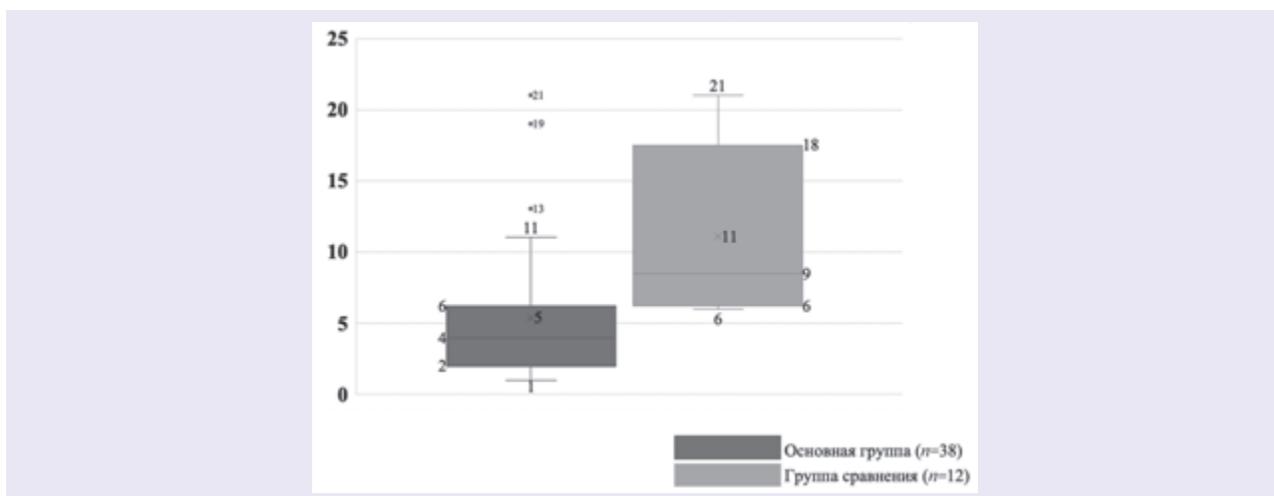


Рис. 5. Длительность пребывания в стационаре пациентов сравниваемых групп (дни). Собственные данные.

Fig. 5. Duration of hospital stay of patients of the compared groups (day). Own data.

у детей основной группы и 119 [116; 122] г/л у детей группы сравнения (рис. 3). На фоне лечения статистически значимой отрицательной динамики уровня гемоглобина не отмечалось ни в основной группе, ни в группе сравнения, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата Энтеросгель на этот показатель крови. Динамика уровня эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов значимых различий в сравниваемых группах не имела (рис. 4), что также свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата Энтеросгель на эти показатели. Длительность пребывания в стационаре детей основной группы составила 5 [2; 6] дней, детей группы сравнения – 11 [6; 18] дней (рис. 5), что указывает на более высокую эффективность терапии пациентов первого года жизни при включении в комплексное лечение препарата Энтеросгель.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository [Internet]. <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main> / Ссылка активна на 29.07.2016
2. Pasechka N.V. The stabilizing effect of enterosgel on the structural bases of membrane digestion and absorption in the small intestine in severe thermal skin burns. *Fiziol Zh* 1996; 42(5–6): 94–100. (in Ukrainian)
3. Николаева Л.Г., Григорьев А.В., Знаменский В.А., Ковальчук В.К., Алексеенко Е.П. Экспериментальное исследование эффективности энтеросорбентов при сальмонеллезе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 1994 (2): 7–11. [Nikolaeva L.G., Grigor'ev A.V., Znamenskii V.A., Koval'chuk V.K., Alekseenko E.P. An experimental study of the efficacy of enterosorbents in salmonellosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* (Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology) 1994; (2): 7–11. (in Russ)]
4. Николаева Л.Г. Микробиологические аспекты использования энтеросорбентов при острых кишечных инфекциях. *Likars'ka sprava* 1993; 8: 81–83. [Nikolaeva L.G. The microbiological aspects of using enterosorbents in acute intestinal infections. *Likars'ka sprava* 1993; 8: 81–83. (in Russ)]
5. Sturino J.M., Pokusaeva K., Carpenter R. Effective Sequestration of Clostridium difficile Protein Toxins by Calcium Aluminosilicate. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(12): 7178–7183. DOI: 10.1128/AAC.05050-14.
6. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И., Беляя О.Ф., Чикунова Б.З., Пичугин А.В., Кожемякина Е.Ш. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив* 2009; 81(2):

Переносимость и побочные реакции. У пациентов первого года жизни, получавших препарат Энтеросгель в комплексном лечении патологии органов пищеварения, побочных реакций в виде аллергических реакций или расстройств пищеварения не отмечалось.

Заключение

Анализ полученных данных показал, что введение препарата Энтеросгель в комплексное лечение патологии органов пищеварения у детей первого года жизни сопровождается более быстрым купированием патологических симптомов и снижает длительность их пребывания в стационаре, не сопровождается побочными эффектами, что позволяет рекомендовать использование препарата Энтеросгель в комплексном лечении детей первого года жизни [8].

- 39–45. [Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Ataulakhanov R.I., Belaia O.F., Chikunova B.Z., Pichugin A.V., Kozhemiakina E.Sh. Postinfection irritable bowel syndrome. *Terapevticheskii arkhiv* 2009; 81(2): 39–45. (in Russ)]
7. Петухов А.Б., Лысков Ю.А., Шаховская А.К., Мальцев Г.Ю., Сокольников А.А., Васильев А.В. Результаты использования Энтеросгеля для лечения заболеваний органов пищеварения, связанных с нарушением пищеварения и всасывания. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. Методические рекомендации для врачей. Под ред. И.А. Маева, Ю.Н. Шевченко, А.Б. Петухова. М., 2000; 21–27. [Petukhov A.B., Lysikov Yu.A., Shakhovskaya A.K., Maltsev G.Yu., Sokolnikov A.A., Vasilyev A.V. Results of use of Enterosgel for the treatment of diseases of the digestive system associated with impaired digestion and absorption. Clinical use of Enterosgel in patients with pathology of the digestive system: new approaches to therapy. Guidelines for doctors. I.A. Maev, Yu.N. Shevchenko, A.B. Petukhova (eds). Moscow, 2000; 21–27. (in Russ)]
8. Вольнец Г.В. Отчет по наблюдательному клиническому пострегистрационному исследованию "Оценка безопасности и эффективности препарата Энтеросгель® у детей с заболеваниями органов пищеварения", М: 2018. http://pedklin.ru/images/uploads/docs/Otchet_po_enterosg.pdf. [Volynets G.V. Report on observational clinical post-registration study "Assessment of the safety and efficacy of Enterosgel® in children with diseases of the digestive organs", М: 2018. http://pedklin.ru/images/uploads/docs/Otchet_po_enterosg.pdf (in Russ)].

Поступила: 10.04.19

Received on: 2019.04.10

Финансирование

Работа производилась по инициативе и финансовой поддержке компании ООО «ТНК СИЛМА» (Россия)

Financial support
The work was initiated and financially supported by TNK SILMA LLC (Russia)

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest
None of the authors has any competing interests in this article.

Причины гипердиагностики эпилепсии у детей

Е.Д. Белоусова

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

Causes of overdiagnosis of epilepsy in children

E.D. Belousova

Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Гипердиагностика эпилепсии – распространенный (почти 20% случаев в общей популяции пациентов с эпилепсией и 30–40% – в популяции фармакорезистентной эпилепсии) и опасный феномен, который приводит к значительным социальным ограничениям и сопровождается неоправданными медицинскими расходами. К объективным причинам гипердиагностики следует отнести большое количество (около 40) состояний, которые по своим клиническим проявлениям схожи (а часто и неотличимы) от эпилептических приступов; описательный характер и отсутствие обязательных критериев диагноза (особенно электроэнцефалографических); ограничение врачебного доступа к необходимым методам исследования. К субъективным ошибкам относятся недостаточно тщательный сбор анамнеза, преувеличение возможности развития более редкой болезни (в данном случае эпилепсии), ложное впечатление врача о том, что в случае если не выставлен диагноз эпилепсии, возможны грозные последствия. Ситуация гипердиагностики усугубляется тем, что нейрофизиологи чаще склонны к переоценке записи в сторону эпилептических и эпилептиформных (межприступных) феноменов. Субъективные ошибки исправляются обучением и самообучением. Но даже самые опытные эпилептологи-эксперты могут ошибаться с диагнозом, и в известном смысле ошибки неизбежны. Мы не всегда можем ждать окончательного диагноза и часто вынуждены начинать лечение, не будучи на 100% уверены в диагнозе эпилепсии. Поэтому необходима практика периодического пересмотра диагноза эпилепсии, особенно в случаях, когда болезнь плохо поддается лечению.

Ключевые слова: дети, ошибки в диагнозе, эпилепсия, неэпилептические пароксизмальные состояния.

Для цитирования: Белоусова Е.Д. Причины гипердиагностики эпилепсии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 97–102. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-97-102

Misdiagnosis of epilepsy is a common phenomenon (up to 20% of the total population of patients with epilepsy and up to 30–40% in the population of pharmacoresistant epilepsy) and dangerous, leads to significant social restrictions and is accompanied by significant unjustified medical expenses. The objective reasons for misdiagnosis include a large number (about 40) of conditions that are similar and often indistinguishable in their clinical manifestations from epileptic seizures, descriptive character and lack of obligatory diagnostic criteries (especially electroencephalographic), limiting medical access to the necessary research methods. The subjective errors include insufficiently collecting anamnesis, exaggerating the possibility of developing a more rare disease (in this case epilepsy), a false impression of the doctor that if epilepsy is not diagnosed, then it will have the most terrible consequences. The situation of misdiagnosis is aggravated by the fact that neurophysiologists are more likely to overestimate the EEG in the direction of epileptic and epileptiform (interictal) phenomena. Subjective errors are eliminated by learning and self-learning. Even the most experienced epileptologists can make mistakes with the diagnosis, and in a certain sense mistakes are inevitable. We can't always wait for the final diagnosis and often have to start treatment without being 100% sure of the diagnosis of epilepsy. Therefore, it is necessary to practice the periodic revision of the diagnosis of epilepsy, especially in cases where the disease is difficult to treat.

Key words: misdiagnosis of epilepsy, children, non epileptic paroxysmal events.

For citation: Belousova E.D. Causes of overdiagnosis of epilepsy in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(3): 97–102 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-97-102

Эпилепсия в целом представляет тяжелое неврологическое заболевание, часто сопровождающееся стигматизацией, ограничениями в образе жизни, занятиях спортом, выборе профессии. Понятно, что опасна не только поздняя диагностика эпилепсии, но и ее гипердиагностика – ситуация, при которой пациент считается больным эпилепсией, ею не страдая. Это не только приводит к указанным выше ограничениям, но и не позволяет

эффективно лечить имеющееся у ребенка реальное заболевание. В силу того, что ребенок лечится неправильно, он считается нечувствительным к противосудорожным препаратам, поэтому проходит через ненужные и дорогостоящие исследования (повторное видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование, магнитно-резонансная томография головного мозга и др.), часто госпитализируется, ему оформляется инвалидность. Таким образом, это дорогостоящая ошибка. Наконец, такого рода гипердиагностика может быть опасной для жизни больного. Известно, например, что при псевдоэпилептическом статусе (у пациенток с истерией) в реанимации вводятся высокие дозы миорелаксантов и это может вызвать остановку дыхания [1].

© Белоусова Е.Д., 2019

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-3594-6974, e-mail: edbelous56@gmail.com
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Или другая ситуация – когда пациент с жизнеугрожающим кардиогенным синкопе может длительно наблюдаться и бессмысленно лечиться от «эпилепсии», что чревато для него летальным исходом.

Как часто отмечается гипердиагностика эпилепсии? К сожалению, следует признать, что это – явление довольно распространенное. Данные по его частоте существенно варьируют по разным источникам литературы [2], но в целом считается, что ошибки в диагнозе в общей популяции пациентов с эпилепсией составляют 20%, а в популяции фармакорезистентных (не чувствительных к противосудорожным препаратам) пациентов гипердиагностика возрастает до 30–40% [3]. Известно, что эпилепсией страдает 0,5–1 % детской популяции, поэтому, по крайней мере 0,1 % детского населения (а это десятки тысяч детей) неправомочно лечится от «эпилепсии».

Особенно много таких пароксизмальных состояний у детей по сравнению со взрослыми, а также у детей в возрасте до двух лет по сравнению с более старшим возрастом. В этой статье мы остановились на причинах диагностических ошибок. Все эти ошибки условно можно разделить на объективные и субъективные.

Объективные причины гипердиагностики эпилепсии приведены ниже. Их выделение основано как на анализе литературы, так и на собственном опыте автора статьи.

1. Существует *большое количество неэпилептических пароксизмальных (приступных) состояний*, которые по своим клиническим проявлениям напоминают эпилептический приступ – могут проявляться нарушением сознания, падением, фокальным и генерализованным повышением мышечного тонуса и т.д. Особенно много таких пароксизмальных состояний у детей (по сравнению со взрослыми) и у детей раннего детского возраста (по сравнению с более старшими детьми). В руководствах по дифференциальному диагнозу эпилепсии насчитывается более 40 таких состояний и заболеваний [4], которые иногда разделяются по возрастному принципу. Некоторые из них наблюдаются только в детском возрасте (например, аффективно-респираторные приступы), другие могут быть как у детей, так и у взрослых (мигрень). Отдельные состояния являются очень редкими (гиперэкплексия), другие встречаются часто в детской популяции – аффективно-респираторные приступы отмечаются у 5% детей, обмороки – у 10%. Схожесть клинических проявлений такова, что не всегда врач может различить эпилептический и неэпилептический приступ. Глубокий обморок с двигательным компонентом может клинически не отличаться от эпилептического миоклонического или клонического приступа. Совокупная частота неэпилептических пароксизмальных состояний у детей в десятки раз превышает частоту эпилепсии.

2. *Не всякий эпилептический приступ означает наличие эпилепсии*, т.е. существуют болезни, для которых характерны повторные эпилептические пароксизмы. Эпилептический приступ может наблюдаться в структуре нейроинфекции (менингит, энцефалит), травмы, инсульта, в дальнейшем не приводя к развитию эпилепсии. Многие острые состояния с повреждением вещества мозга могут сопровождаться эпилептиформной (межприступной) активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), особенно в остром периоде, которая исчезает по мере выздоровления ребенка. Классическим примером того, что эпилептический приступ не обязательно означает эпилепсию, являются фебрильные судороги. После приступа фебрильных судорог у значительного числа детей могут отмечаться эпилептиформные изменения на ЭЭГ, но это, как правило, не имеет прогностического значения и не свидетельствует о способности мозга продуцировать спонтанные приступы [5].

3. Эпилепсия по сути является *описательным диагнозом*, т.е. основанном на клинических проявлениях приступа. Врач редко сам видит эпилептический приступ, в основном он опирается на описания случайных свидетелей, в роли которых выступают в лучшем случае родители ребенка. Свидетели приступа, не имея медицинского образования, как правило, не в состоянии точно описать клинические симптомы. Когда приступ происходит в детском саду или школе, информация о симптомах приступа произвольно искажается. И родители, и случайные свидетели (учителя, воспитатели) находятся в состоянии аффекта, заняты оказанием неотложной помощи или вызовом скорой помощи, амнезируют самые неприятные моменты. Только со временем родители успокаиваются и начинают объективно оценивать симптомы, наблюдавшиеся у ребенка. В значительной мере помогает видеозапись приступа, которая сейчас доступна практически всем из-за широкого распространения мобильных телефонов с видеокамерами.

4. *Отсутствуют обязательные диагностические критерии*, подтверждающие диагноз эпилепсии. Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (2014) [6] «эпилепсия – заболевание головного мозга, соответствующее любому из следующих состояний:

- не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом >24 ч;
- один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива (равному 60% или более) после двух неспровоцированных эпилептических приступов, в следующие 10 лет;
- диагноз эпилептического синдрома».

Определение риска рецидива приступа и конкретного эпилептического синдрома в значительной мере опирается на данные ЭЭГ. Если мы видим эпилептиформную (межприступную) активность

при записи ЭЭГ, мы можем предполагать высокий риск повтора приступа. Но здесь кроется еще одна причина диагностических ошибок — распространенность эпилептиформных разрядов у людей, не страдающих эпилепсией. По данным разных авторов, распространенность эпилептиформных разрядов у детей, не страдающих эпилепсией, составляет от 3 до 6% [7, 8]. Разряды могут быть как генерализованными, так и фокальными. В группах детей с отдельными неврологическими состояниями (расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания/гиперактивности, речевые повреждения) частота обнаружения эпилептиформных разрядов может быть значительно выше — от 16% при алалии до 30% при аутизме [9, 10]. Понятно, что у ребенка с подозрением на эпилептический приступ обнаружение того или иного эпилептиформного разряда на ЭЭГ может существенно увеличить вероятность диагноза эпилепсии. Конечно, существует ошибка обратного характера — отсутствие эпилептиформных и эпилептических разрядов у отдельных пациентов с реально существующей эпилепсией, но обсуждение этого вопроса находится за рамками данной статьи [11].

5. Существуют и объективные сложности электроэнцефалографического дифференциального диагноза эпилептических и неэпилептических состояний. Д.А. Харламов и соавт. [12] сформулировали их следующим образом:

- электрические явления, происходящие на медулярной или нижней поверхности коры головного мозга и ограниченные пространственно, могут быть не обнаружены при исследовании скальповой ЭЭГ;
- электрические потенциалы биоэлектрической активности головного мозга очень малы и только применение специальных фильтров позволяет выделить собственно электроэнцефалографический потенциал из множества мешающих его выявлению сигналов. Относительно малые кортикальные потенциалы могут быть скрыты большими потенциалами, продуцируемыми мышцами скальпа, роговицы, языка и сердца. Более того, структуры коры головного мозга и другие анатомические образования, расположенные между генератором сигнала и электродом, могут искажать сигнал, приводить к его неправильной локализации на ЭЭГ и уменьшать его амплитуду;
- неоднородность некоторых слоев, расположенных между мозговыми источниками электрического тока и электродами, наложенными на скальп, искажают сигнал. Высокое электрическое сопротивление черепа уменьшает кортикальные потенциалы и располагает их поля горизонтально. Естественные или искусственные отверстия черепа (глаза, уши, послеоперационные дефекты) проводят электрический сигнал и также его искажают.

На объективные сложности дифференциального диагноза путем анализа ЭЭГ, как правило, накладываются субъективные ошибки трактовки ЭЭГ (см. далее).

6. Многие врачи, принимающие решения по поводу лечения эпилепсии, не имеют доступа к необходимым методам исследования. К сожалению, уровень оказания медицинской помощи, включая обследование пациента с предполагаемым диагнозом эпилепсии, в нашей огромной по территории стране значительно различается. Он может быть как очень высоким (соответствовать международным стандартам), так и низким. Пациент до начала лечения иногда не имеет возможности пройти правильное электроэнцефалографическое или нейрорадиологическое обследование.

7. Диагноз эпилепсии привлекателен для фальсификации в силу следующих причин: он обычно ставится по анамнестическим данным; отсутствие изменений на межприступной ЭЭГ не исключает наличия эпилепсии; оценка эффективности лечения базируется на подсчете числа приступов родителями. Поэтому диагноз эпилепсии часто выбирается как причина медицинского отвода от службы в армии, от ответственности за криминальные деяния (совершивший их якобы находился в измененном состоянии сознания и поэтому не может отвечать за содеянное). Довольно частой причиной подобной фальсификации служит попытка родителей объяснить трудности или невозможность обучения ребенка в обычной школе не умственной отсталостью, а наличием более «почетного» диагноза эпилепсии. Наконец, диагноз эпилепсии иногда сцеплен с получением пособия по инвалидности, что для некоторых семей очень важно.

По нашему мнению, все-таки более опасны субъективные причины ошибок в диагностике, приводящих к ложному диагнозу «эпилепсии». Они заслуживают отдельного внимания и анализа, так как могут устраняться образованием и самообразованием. Далее мы последовательно рассмотрим самые распространенные из них:

1. Самая частая причина субъективных ошибок — недостаточно тщательный сбор анамнеза заболевания. Чтобы хорошо собрать анамнез, врач должен задавать пациенту и его родственникам «правильные» вопросы, а это невозможно без специальных знаний. С этой точки зрения хорошим специалистом является скорее всего не тот, кто владеет техническим мастерством (по ЭЭГ, нейрорадиологии и т.д.), но тот клиницист, кто имеет время не торопясь разобраться в истории болезни, терпение опросить свидетелей, обладает даром общения, чтобы родители и ребенок полностью изложили информацию. Хороший диагност также помнит о тех редких случаях, с которыми он, может быть, сталкивался 1–2 раза за всю свою практику.

Опытный клиницист относится к рассказу самого пациента и свидетелей эпизода со здоровым скептицизмом. Он знает, насколько субъективным и часто неадекватным бывает восприятие эпилептического приступа, знает, что положительный или отрицательный ответ на вопрос часто зависит от самой формулировки вопроса, и о том, что определенное число пациентов отличаются большой внушаемостью. Примером субъективности восприятия служит оценка продолжительности приступа его свидетелями — реальная продолжительность эпилептического приступа всегда меньше субъективно воспринимаемой его продолжительности. В результате повторных опросов различными врачами пациента можно «натренировать» определенным образом отвечать на вопросы. Так, если постоянно спрашивать больного, а не было ли у него каких-то необычных ощущений перед приступом (например, запахов), то через какое-то время вполне можно получить положительный ответ, причем пациент будет убежден в том, что это действительно происходило.

2. Неопытный врач склонен *преувеличивать возможность развития* у пациента относительно *более редкой болезни*. Например, если подросток теряет сознание и падает, то это с большей вероятностью является обмороком, а не эпилепсией, так как рефлекторные синкопы доминируют среди причин, вызывающих транзиторное нарушение сознания. Большинство состояний с прерыванием целенаправленной деятельности и остановкой взгляда являются «дневными

дремами» (англ. day dreaming от dream — сон, сновидение или мечта), а не абсансами и т.д.

3. Существует ложное впечатление врача о том, что в случае *если не выставлен диагноз эпилепсии, возможны самые грозные последствия*. В действительности гораздо опаснее пропустить кардиогенный синкопе, чреватый риском синдрома внезапной смерти. Опытный врач все свои сомнения трактует не в пользу диагноза эпилепсии, если ситуация это позволяет.

4. Нейрофизиологи чаще склонны к *переоценке записи в сторону эпилептических (приступных) и эпилептиформных (межприступных) феноменов*. Это отражает их опасения упустить клинически значимые изменения в большей степени, чем желание искусственно создать таковые. Тем не менее ошибки в интерпретации ЭЭГ встречаются очень часто. Не все нейрофизиологи хорошо знают физиологические паттерны ЭЭГ бодрствования и особенно сна (сонные веретена, К-комплексы и другие более редкие физиологические варианты ЭЭГ). Рис. 1 иллюстрирует ситуацию, при которой физиологический феномен гипнагогической гиперсинхронизации (вспышка генерализованных высокоамплитудных, нередко заостренных волн дельта-диапазона) был расценен как патологический разряд, что привело к неправоначальному диагнозу эпилепсии.

Иногда артефакты на ЭЭГ, связанные с напряжением челюстных мышц, морганием, движением глаз, движениями головы и прочие описываются как эпилептиформные разряды. На рис. 2 представлена распространенная ошибка в описании ЭЭГ, на которой технический артефакт, связанный

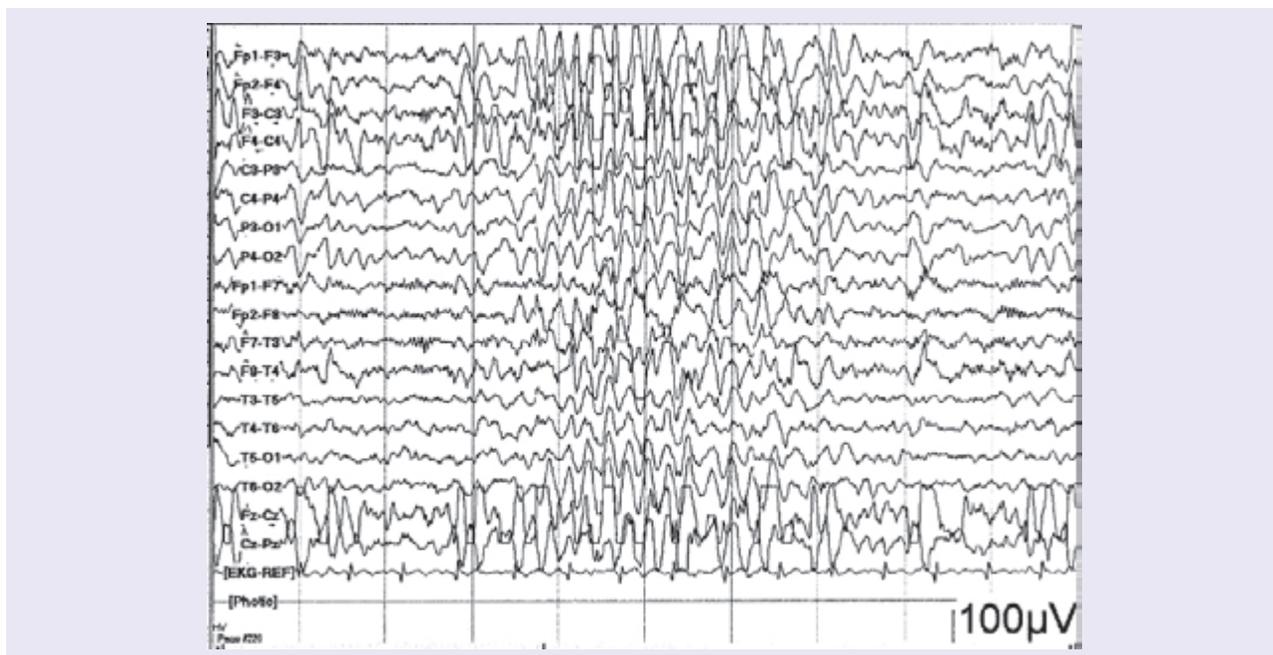


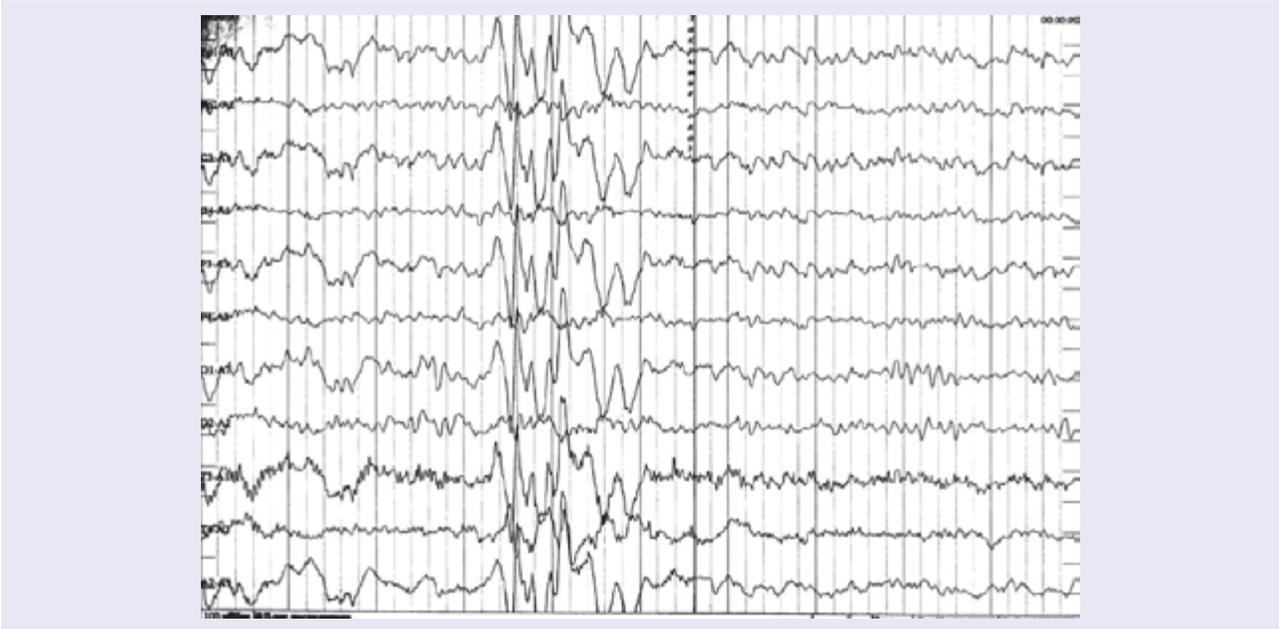
Рис. 1. Физиологический феномен гипнагогической гиперсинхронизации: вспышка генерализованных высокоамплитудных, нередко заостренных волн дельта-диапазона (публикуется с разрешения З.К. Горчхановой).

Fig. 1. The physiological phenomenon of hypnagogic hypersynchronization: an outbreak of generalized high-amplitude, often pointed, delta-band waves (published with the permission of Z.K. Gorchkhanova).

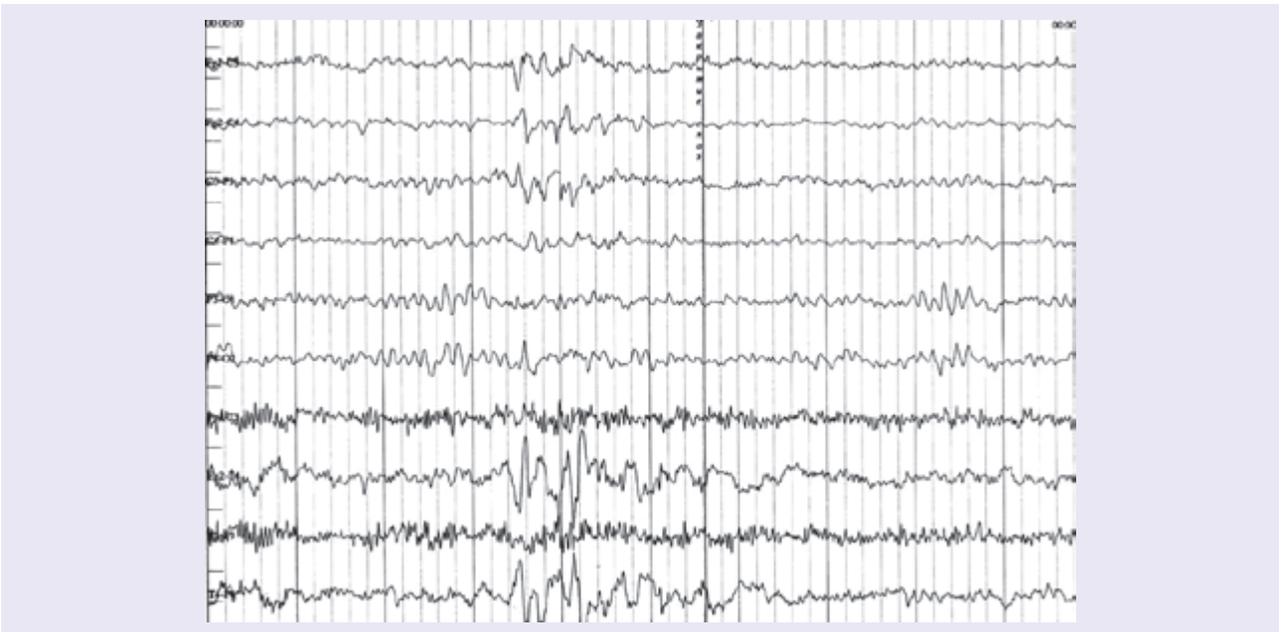
с неполным контактом ушного референтного электрода с одной стороны в монополярном монтаже напоминает диффузный пик-волновый короткий разряд. В биполярном монтаже (рис. 3) тот же артефакт утрачивает сходство с эпилептиформным разрядом. Конечно, необходимо использовать оба монтажа для полной характеристики ЭЭГ. Данные ЭЭГ можно анализировать повторно, если есть воз-

можность ее пересмотреть (запись на бумаге или на диске), но не всегда эти документы выдаются на руки родителям пациентов. До сих пор мы сталкиваемся с ситуациями, когда вынуждены руководствоваться только заключением по ЭЭГ, не имея возможности проверить само исследование.

В заключение следует отметить, что даже самые опытные эпилептологи-эксперты могут ошибаться



*Рис. 2. Технический артефакт, связанный с неполным контактом ушного референтного электрода с одной стороны, в монополярном монтаже схож с диффузным пик-волновым коротким разрядом (публикуется с разрешения З.К. Горчхановой).
Fig. 2. Technical artifact associated with incomplete contact of the ear reference electrode; in a monopolar montage it is similar to a diffuse short spike-wave discharge (published with permission from Z.K. Gorchkhanova).*



*Рис. 3. Та же запись ЭЭГ, но в биполярном монтаже. Артефакт утрачивает сходство с эпилептиформным разрядом (публикуется с разрешения З.К. Горчхановой).
Fig. 3. The same EEG record, but in a bipolar montage. The artifact loses its similarity with the epileptiform discharge (published with the permission of Z.K. Gorchkhanova).*

с диагнозом, и в известном смысле ошибки неизбежны. Мы не всегда можем ждать окончательного диагноза и часто вынуждены начинать лечение, не будучи на 100% уверены в диагнозе эпилепсии.

Поэтому необходима практика периодического пересмотра диагноза эпилепсии, особенно в тех случаях, когда болезнь плохо поддается лечению.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Basic S., Markovic I., Sporis D., Sporis I.S., Filipic I.* Psychogenic non epileptic seizure status – diagnostic and treatment challenge. *Psychiatr Danub* 2017; 29(1): 87–89.
2. *Xu Y., Nguyen D., Mohamed A., Carcel C., Li Q., Kutlubaev M.A., Anderson C.S., Hackett M.L.* Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure* 2016; 41: 167–174. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.08.005
3. *Oto M.M.* The misdiagnosis of epilepsy: Appraising risks and managing uncertainty. *Seizure* 2017; 44: 143–146. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.029
4. *St Louis E.K., Cascino G.D.* Diagnosis of Epilepsy and Related Episodic Disorders. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016; 22 (1 Epilepsy): 15–37. DOI: 10.1212/CON.0000000000000284
5. *Kimia A.A., Bachur R.G., Torres A., Harper M.B.* Febrile seizures: emergency medicine perspective. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27(3): 292–297. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000220
6. *Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., Engel J. Jr., Forsgren L., French J.A. et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
7. *Borusiak P., Zilbauer M., Jenke A.C.* Prevalence of epileptiform discharges in healthy children – new data from a prospective study using digital EEG. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1185–1188. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02411.x
8. *Grant A.C., Chau L., Arya K., Schneider M.* Prevalence of epileptiform discharges in healthy 11- and 12-year-old children. *Epilepsy Behav* 2016; 62: 53–56. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.06.020
9. *Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., Щедеркина И.О., Трепилец В.М., Трепилец С.В., Холин А.А.* Нарушения развития речи у детей и эпилептиформная активность на ЭЭГ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114(4–2): 11–17. [Zavadenko N.N., Kozlova Ye.V., Shchederkina I.O., Trepilets V.M., Trepilets S.V., Kholin A.A. Disorders of speech development in children and epileptiform activity on EEG. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)* 2014; 114(4–2): 11–17. (in Russ)]
10. *Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н.* Полиморфизм электроэнцефалографического паттерна доброкачественных эпилептиформных нарушений в детстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 104(10): 48–56. [Nogovitsyn V.U., Nesterovsky Yu.E., Osipova G.N. Electroencephalographic pattern polymorphism of benign epileptiform disorders in childhood. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)* 2004; 104(10): 48–56. (in Russ)]
11. *Миронов М.Б.* Анализ основных причин ошибочной диагностики эпилептических приступов и эпилептических синдромов (клинические особенности эпилептических приступов). Русский журнал детской неврологии 2014; 9(4): 40–48. [Mironov M.B. Analysis of the main causes of erroneous diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes (clinical features of epileptic seizures). *Russkii zhurnal detskoi neurologii (Russian Journal of Child Neurology)* 2014; 9(4): 40–48. (in Russ)]
12. *Харламов Д.А., Айвазян С.О., Головтеев А.Л.* Трудности электроэнцефалографической диагностики эпилептических и неэпилептических состояний. В кн.: Дифференциальный диагноз эпилепсии. Под ред. Е.Д. Белоусовой, А.Ю. Ермакова. Москва: Пульс, 2007; 338–363. [Kharlamov D.A., Ayvazyan S.O., Golovtseyev A.L. Difficulties of electroencephalographic diagnosis of epileptic and non-epileptic conditions. In: *Differential diagnosis of epilepsy*. Belousova E.D., Ermakov A.Yu. (eds). Moscow: Pulse, 2007; 338–363. (in Russ)]

Поступила: 12.02.19

Received on: 2019.02.12

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Благодарность:

Автор выражает благодарность врачу-неврологу кабинета видео-ЭЭГ мониторинга отделения психоневрологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева к.м.н. Горчхановой З. К. за предоставленные материалы при подготовке данной статьи

Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей

Х.М. Вахитов, О.И. Пикуза, Л.Ф. Вахитова, А.М. Закирова, Ф.Ф. Ризванова

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

Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children

H.M. Vakhitov, O.I. Pikuza, L.F. Vakhitova, A.M. Zakirova, F.F. Rizvanova

¹Kazan State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

Статья посвящена актуальным вопросам терапии острых респираторных инфекций у детей и месту в ней как экзогенных интерферонов, так и препаратов – индукторов интерферона. Описаны механизмы действия, положительные свойства и недостатки, особенности применения у детей. Приведены последние клинико-лабораторные данные по эффективности применения меглумина акридон-ацетата при данной патологии. Выявлено уменьшение воспалительных проявлений, коррекция дисбаланса иммунной системы, которые привели к снижению риска развития осложнений, уменьшению выраженности симптоматики и продолжительности болезни, что наряду с хорошей переносимостью препарата позволяет рекомендовать его к широкому применению у детей.

Ключевые слова: острые респираторно-вирусные инфекции, дети, лечение, индукторы интерферона, меглумина акридон-ацетат.

Для цитирования: Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 103–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108

In this article topical issues in treatment of acute respiratory infections in children and place of both exogenous interferons and interferon inducer drugs in their treatment are reviewed, including mechanisms of action, advantages and disadvantages of their application, special features of use in children. The latest clinical and laboratory data on the efficacy meglumine acridone acetate use in this pathology are given here. Depletion of inflammatory manifestations, correction of immune system imbalance were observed, leading to reduction of symptoms severity and disease duration, which, along with the good tolerability of the drug allows us to recommend it for widespread use in children.

Key words: acute respiratory viral infections, children, treatment, interferon inducers, meglumine acridone acetate.

For citation: Vakhitov H.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F. Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 103–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – одни из самых массовых заболеваний у детей различных возрастных групп. Несмотря на разную этиологию, ОРВИ имеют сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические черты. Характерный для всех ОРВИ симптомокомплекс включает лихорадку, цефалгию, выраженную асте-

низацию и признаки поражения дыхательных путей. Наиболее распространены инфекции, вызванные аденовирусом, риновирусом, вирусом гриппа и парагриппа, хотя отмечено, что этиологическая структура ОРВИ непостоянна и может изменяться в течение одного эпидемиологического сезона. В современной практике для лечения больных ОРВИ обоснованно используются препараты с различными механизмами действия, одинаково эффективные как для профилактики, так и для лечения. Немаловажна и возможность их использования в разных возрастных группах пациентов. В последние десятилетия нашли широкое применение в терапии вирусных заболеваний блокаторы M_2 -каналов, ингибиторы нейраминидазы, а также рекомбинантные интерфероны и индукторы интерферонов. Двум последним группам в педиатрической практике в последние годы отдается предпочтение в связи с наличием ряда преимуществ [1, 2].

Выработка интерферона – важная составляющая природного иммунитета. Признано, что интерфероны – это цитокины с широким спектром противовирусной активности, опосредующими важнейшие механизмы врожденного иммунитета. Интерфероны служат первой линией защиты организма от инфекционных агентов, значительно опережающей выработку других

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Вахитов Хаким Муратович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9339-2354

Пикуза Ольга Ивановна – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2976-0807

Вахитова Лилия Фаукатовна – к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3643-2302

Закирова Альфия Мидхатовна – к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2976-0807

Ризванова Фариды Фаритовна – к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6320-8034

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

специфических и неспецифических факторов резистентности, при этом они обладают контрольно-регуляторными функциями и способностью потенцировать функцию лимфоцитов. Интерфероны синтезируются клетками организма в ответ на внедрение генетически чуждых агентов, инородных белков и нуклеиновых кислот, а также ингибируют этапы репликации вирусов, что обеспечивает защиту здоровых клеток. Снижение синтеза интерферонов приводит к сдвигам кооперативных взаимодействий иммунокомпетентных клеток и нарушению иммунного гомеостаза.

В здоровом организме и при заболеваниях интерфероногенез имеет особенности и включает несколько этапов (индукция, продукция, действие, эффекты), представляющих собой своеобразную патогенетическую цепную реакцию. Интерфероны человека делят на 3 группы в зависимости от типа клеток, которые его синтезируют: α , β и γ . При этом интерферон- α и интерферон- β проявляют выраженную противовирусную активность, а интерферону- γ присуще преимущественно иммунорегуляторное и антипролиферативное действие. Биологическая активность интерферонов достаточно высока, чтобы даже при малой концентрации сделать клетку резистентной не только к вирусной, но и к бактериальной инфекции. Так, интерферон- α тормозит репликацию хламидий, что наряду с доказанным антипролиферативным действием, предотвращающим неопластическую трансформацию клеток и тормозящему рост опухолей, позволяет относить интерфероны к иммуномодулирующим средствам.

В последние десятилетия используется множество рекомбинантных и пегилированных препаратов интерферонов с различными вариантами введения в организм (интраназально, ректально, парентерально). При этом получены убедительные данные, что экзогенные интерфероны, будучи сложными белковыми субстратами, могут провоцировать нежелательные реакции нервной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, органов чувств, кроветворения и др. Чаще всего побочное действие отмечается при парентеральном введении препаратов интерферона. Кроме того, следует учитывать, что многократное введение экзогенного интерферона в больших дозах провоцирует усиление процессов его нейтрализации вследствие выработки в организме человека антиинтерфероновых антител [3].

Все изложенное определило поиск новых групп препаратов, не только способствующих повышению уровня собственного интерферона в организме больного ребенка, но и оказывающих меньшее побочное действие. Идея использования собственных, внутренних ресурсов по синтезу интерферона привела к тому, что в последнее десятилетие в арсенал клиницистов вошли лекарственные средства, действие которых основано на стимуляции выработки собственного интерферона – индукторы интерферонов [4, 5].

Спектр действия и механизм работы эндогенных и экзогенных интерферонов схожи, однако аутологичные интерфероны имеют ряд существенных преимуществ. Так, индуцированные интерфероны в отличие от рекомбинантных неаллергенны и не стимулируют образование в организме ребенка антител к интерферону; к тому же их воздействие на организм длительное и достаточно для оказания не только лечебного, но и профилактического эффекта. Для достижения подобного терапевтического эффекта требуются многократные введения экзогенных интерферонов в значительных дозах или увеличение концентрации, что повышает расходы на лечение, особенно при длительном использовании [3].

Важно отметить, что потенцирование индукторами интерферонов провоспалительного потенциала нейтрофильных гранулоцитов периферической крови за счет усиления генерации ими активных форм кислорода приводит к повышению биоцидных свойств крови и определяет не только их противовирусную, но и антибактериальную активность [6, 7]. При этом синтез эндогенного интерферона в организме находится под жестким цитокиновым контролем и не достигает уровня, при котором повреждаются клетки и ткани организма, что исключает переизбыток интерферона в периферическом кровотоке и, следовательно, угнетение синтеза аутологичных интерферонов по принципу отрицательной обратной связи. Индукторы интерферонов селективно инициируют синтез интерферона только у определенных групп клеток, что безопаснее и эффективнее, чем поликлональная активация экзогенными интерферонами.

К индукторам интерферонов относят различные по составу высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, объединенные способностью активировать выработку α -, β - и γ -классов эндогенных интерферонов в организме. Показано, что они хорошо сочетаются с рекомбинантными интерферонами, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами, при этом их комбинации в ряде случаев приводят к потенцированию лечебного действия. Имеются сведения о том, что сочетанное использование индукторов интерферонов и других противовирусных препаратов, специфически ингибирующих вирусные ферменты, обеспечивает аддитивный и даже синергидный эффект по отношению к различным группам вирусов [8].

К патологическим состояниям, при которых эффективно использование индукторов интерферонов, можно отнести вирусные и бактериальные заболевания, а также онкологические процессы. В настоящее время в широкой клинической практике в качестве индукторов интерферона применяются различные синтетические и природные соединения, а также ряд официальных лекарственных средств. При этом препаратами выбора являются низкомолекулярные интерфероны – производные акридонук-

сусной кислоты, обладающие высокой биологической активностью, низкой токсичностью наряду с отсутствием аллергенных и мутагенных свойств. Среди широко используемых в настоящее время индукторов интерферонов из данной группы хорошо зарекомендовали себя лекарственные формы на основе меглумина акридоната (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН") – синтетического низкомолекулярного препарата с широким спектром противовирусной активности, который, нарушая репликацию вируса и присоединение вирусных ДНК или РНК к капсидам, подавляет синтез вирусиндуцированных белков. Доказана эффективность меглумина акридоната и при широком использовании в качестве противогриппозного препарата. Низкая токсичность и отсутствие метаболического расщепления в печени позволяют использовать его также при герпетических инфекциях, в частности вызванных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов [9–12].

Меглумин акридонат относится к ранним индукторам интерферона, поскольку пик его выработки приходится на период от 4 до 8 ч с момента приема, постепенно снижается к 24 ч от момента введения препарата и полностью исчезает через 48 ч. В тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, интерферон, индуцируемый под влиянием меглумина акридоната, сохраняется в течение 72 ч. Выявлено, что меглумин акридонат способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+, CD8+, CD72+. Данные свойства позволяют рекомендовать препараты на основе меглумина акридоната в качестве эффективных средств для терапии вирусных инфекций на ранних стадиях либо в качестве средств их экстренной профилактики. После приема меглумина акридоната его концентрация в крови постепенно снижается к концу первых суток. Быстрое выведение свидетельствует об отсутствии у него побочных эффектов, связанных с кумуляцией лекарственного вещества [13–17].

Меглумин акридонат регулирует цитокиновый статус, опосредующий каскад патогенетических изменений при развитии вирусных и бактериальных инфекций, – ингибирует выработку провоспалительных интерлейкинов-1, -8 и фактора некроза опухоли и активирует синтез противовоспалительных интерлейкинов-4 и -10 [18]. Препараты на основе меглумина акридоната способны усиливать клеточную чувствительность к другим иммуномодуляторам и индукторам интерферонов у пациентов разных возрастных групп. Таким образом, курсовое применение препаратов на основе меглумина акридоната обоснованно при вирусных, бактериальных и аутоиммунных заболеваниях с целью модуляции функции различных звеньев иммунитета. Имеются сведения, что меглумин акридонат активен в отношении вируса клещевого боррелиоза, вируса

Эбштейна–Барр, ротавирусов, а также демонстрирует эффективность при ревматических и других заболеваниях соединительной ткани, не только подавляя аутоиммунные реакции, но и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие путем дозозависимого специфического ингибирования внутриклеточного фермента цАМФ-фосфоэстеразы, что повышает чувствительность клетки к антигенному и митогенному влиянию. Как и эндогенные интерфероны, меглумин акридонат повышает выработку активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами, способствуя усилению их антимикробной активности [19–21].

Высокая заболеваемость вирусными инфекциями, особенно у детей, посещающих детские дошкольные учреждения и школы, обуславливает необходимость использования препаратов, обладающих лечебными, профилактическими и иммуномодулирующими свойствами по отношению к широкому спектру возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, чему в полной мере удовлетворяют производные меглумина акридоната. В настоящее время этот препарат включен в стандарты лечения вторичных дефектов иммунной системы в связи со способностью регулировать интерфероногенез при иммунодефицитных и аутоиммунных состояниях и рекомендован в качестве средства неспецифической экстренной профилактики острых респираторных заболеваний в период эпидемического подъема заболеваемости в детских коллективах [22–24].

Наблюдения за детьми с частыми респираторными заболеваниями показали, что применение меглумина акридоната уменьшало частоту повторных эпизодов острых респираторных инфекций в 1,4 раза, при этом удавалось добиться достоверного сокращения сроков лечения. Это сочеталось со стойким нормализующим эффектом по отношению к составу Т-клеточного звена иммунитета. В связи с этим представляет интерес оценка клинической эффективности применения меглумина акридоната при лечении респираторных инфекций в амбулаторной практике.

Целью данной работы был анализ динамики клинических симптомов ОРВИ у детей на фоне приема меглумина акридоната.

Характеристика детей и методы исследования

Нами проведен анализ результатов амбулаторного лечения 87 детей с ОРВИ в возрасте от 4 до 12 лет, обратившихся за медицинской помощью в педиатрическое отделение МУЗ «Клиника медицинского университета», г. Казань, за период 2016–2017 г. и не нуждавшихся в стационарном лечении. В исследование включались больные в 1–2-е сутки от начала заболевания, имевшие выраженные проявления катарального, респираторного и интоксикационного синдромов. Наблюдение за детьми проводилось в течение 8–12 дней от момента первого обращения.

Таблица 1. Общая характеристика детей исследуемых групп
Table 1. General characteristics of children of the studied groups

Группа	Пол (мальчики/девочки)	Возраст, годы	Исходная тяжесть состояния, %	
			легкая	среднетяжелое
1-я (48 детей)	22/26	6,2±1,8	44	56
2-я (39 детей)	18/21	6,7±1,7	41	59

Таблица 2. Динамика клинических симптомов у детей исследуемых групп
Table 2. Dynamics of clinical symptoms in children of the studied groups

Симптом	1-я группа			2-я группа		
	1 сут	4 сут	7 сут	1 сут	4 сут	7 сут
Кашель	2,5±0,21	1,1±0,08	0,4±0,02*	2,5±0,19	1,6±0,07	0,9±0,03
Ринит	2,4±0,09	0,9±0,02*	0,4±0,04*	2,7±0,12	1,7±0,06	0,7±0,03
Тембр голоса	1,6±0,31	0,2±0,02	0	1,4±0,22	0,2±0,04	0
Лихорадка	2,8±0,11	0,6±0,07*	0,1±0,01*	2,4±0,08	1,2±0,09	0,3±0,04
Интоксикация	2,4±0,18	0,6±0,02*	0,3±0,02	2,2±0,31	1,1±0,03	0,4±0,06
Совокупный показатель выраженности клинических симптомов	2,34±0,18	0,68±0,04*	0,24±0,02*	2,24±0,18	1,16±0,06	0,46±0,04

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений у детей в исследуемых группах в определенные сроки.

Эффективность терапии оценивалась по динамике следующих симптомов: кашель, ринит, изменение тембра голоса (осиплость), лихорадка, общая интоксикация, переносимость препарата. Динамика клинической симптоматики оценивалась врачом при осмотре пациента по 3-балльной шкале (0 баллов – симптом отсутствует, 3 балла – выражен максимально).

В соответствии с поставленной целью дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 48 детей, получавших необходимую симптоматическую терапию (назальные деконгестанты, жаропонижающие препараты и др.) в сочетании с меглумина акридон-ацетатом в возрастной дозировке по схеме в 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. Во 2-ю группу вошли 39 детей, использовавших только симптоматические лечебные средства. В исследование не включались дети младше 4 и старше 12 лет, принимавшие другие антибактериальные или противовирусные средства (кроме меглумина акридон-ацетата), а также отказавшиеся от динамического наблюдения. Сравнимые группы были сопоставимы по срокам начала терапии, полу, возрасту, а также по исходной степени выраженности респираторного синдрома, общей интоксикации и лихорадки (табл. 1).

Результаты исследования показали у детей 1-й группы достоверное снижение интенсивности и длительности температурной реакции, уменьшение продолжительности симптомов интоксикации и быстрый регресс катаральных симптомов по сравнению с аналогичными параметрами у детей 2-й группы. Так, на фоне приема меглумина акридон-ацетата выраженность клинических симптомов в совокупности достоверно снизилась уже к 4-му дню заболевания (с 2,34 до 0,68 балла; $p < 0,05$), в то время как в группе детей, получавших только симптоматическое лечение, данный показатель к аналогичному сроку составил 1,16 балла. К 7–8-му

дню наблюдения в 1-й группе выраженность клинических симптомов оценивалась в 0,24 балла, в то время как во 2-й группе – в 0,46 балла (табл. 2).

Заключение

Показана целесообразность включения меглумина акридон-ацетата в комплекс лечения ОРВИ у детей. Важно отметить высокий профиль безопасности препарата: за время наблюдения не было выявлено побочных эффектов и аллергических реакций. Представленные результаты собственных исследований согласуются с данными ряда работ, показавших, что применение меглумина акридон-ацетата способствует нормализации показателей продукции интерферона и иммунного статуса и позволяет добиться снижения длительности отдельных эпизодов бронхита у детей и частоты его рецидивов в 2,4 раза [25–28]. Исследование иммунограммы у детей после использования меглумина акридон-ацетата выявило повышение уровня IgA в сыворотке крови и слюне, что может служить дополнительным барьером для проникновения микроорганизмов через слизистые оболочки. При своевременном назначении препарата отмечено снижение с 64 до 27% частоты сопутствующей ОРВИ бронхообструкции у больных детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом [29–33].

Таким образом, включение меглумина акридон-ацетата в схемы терапии ОРВИ позволяет решить ряд важных проблем за счет коррекции иммунного дисбаланса и уменьшения воспалительных проявлений, что приводит к снижению риска развития осложнений, уменьшению выраженности клинической симптоматики и продолжительности болезни. Указанные данные наряду с хорошей переносимостью препарата позволяют рекомендовать его применение в педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Романцов М.Г., Перминова Т.А., Кузнецов В.И., Наркajtис Л.С. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия 2018; 63(3–4): 28–36. [Shul'djakov A.A., Ljapina E.P., Soboleva L.A., Romantsov M.G., Perminova T.A., Kuznetsov V.I., Narkajtis L.S. The use of interferon inducers in the clinic of infectious diseases. Antibiotiki i khimioterapiya 2018; 63(3–4): 28–36 (in Russ)]
2. Селькова Е.П., Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(2): 82–85. [Sel'kova E.P., Garashenko T.I., Garashhenko M.V. Elimination therapy of the mucous membranes of the upper respiratory tract in the prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. Voprosy sovremennoj pediatrii 2006; 5(2): 82–85. (in Russ)]
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005; 368. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). Moscow, 2005; 368. (in Russ)]
4. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 192 (Romantsov M.G., Ershov F.I. Often ill children: modern pharmacotherapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; 192. (in Russ)]
5. 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. Russian Journal) 2015; 4: 16–24. (in Russ)]
6. Дьякова С.Э. Оптимизация терапии (частых) острых респираторных инфекций у детей: от теории к практике. Практика педиатра 2016; 11/12: 10–13. [Dyakova S.E. Optimization of the treatment of (frequent) acute respiratory infections in children: from theory to practice. Praktika pediatrii 2016; 11/12: 10–13. (in Russ)]
7. 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. Improving the effectiveness of antibiotic therapy of chronic sepsis using a combination of cycloferon and reamberin. Antibiotiki i khimioterapiya 2012; 57(5–6): 18–26. (in Russ)]
8. Горелов А.В., Алимova И.Л., Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Михайлова Е.В., Шведова Н.М., Романовская А.В., Антонова Т.И. Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Лечащий врач 2015; 1. [Gorelov A.V., Alimova I.L., Feklisova L.V., Tselipanova E.E., Mikhailova E.V., Shvedova N.M., Romanovskaya A.V., Antonova T.I. Interferon preparations in the treatment of acute respiratory viral infections and influenza in newborns and infants in the first months of life. Lechaschi Vrach 2015; 1. (in Russ)] <https://www.lvrach.ru/2015/01/15436133>
9. Сухинин В.П., Зарубаев В.В., Платонов В.Г., Коваленко А.Л., Ершов Ф.И. Защитное действие циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции. Вопросы вирусологии 2000; 5: 26–30. [Sukhinin V.P., Zarubaev V.V., Platonov V.G., Kovalenko A.L., Ershov F.I. The protective effect of cycloferon in experimental influenza infection. Voprosy virusologii 2000; 5: 26–30. (in Russ)]
10. Зарубаев В.В., Сухинин В.П., Слита А.В., Сироткин А.К., Коваленко А.Л. Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса 1 типа в культуре клеток Vero. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова 2003; 4: 152–156. [Zarubaev V.V., Sukhinin V.P., Slita A.V., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L. The effect of cycloferon on morphogenesis and reproduction of herpes simplex virus type 1 in Vero cell culture. Vestnik Sankt-peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im. I.I. Mechnikova 2003; 4: 152–156. (in Russ)]
11. Зарубаев В.В., Киселев О.И., Калинина Н.А., Коваленко А.Л., Гаршинина А.В., Сироткин А.К., Беляевская С.В., Романцов М.Г. Влияние противовирусных препаратов различного механизма действия на морфогенез возбудителя инфекции у животных, вызванной особо патогенными вирусами гриппа. Экспериментальная и клиническая фармакология 2011; 3: 17–21. [Zarubaev V.V., Kiselev O.I., Kalinina N.A., Kovalenko A.L., Garshinina A.V., Sirotkin A.K., Belyaevskaya S.V., Romantsov M.G. The effect of antiviral drugs of different mechanisms of action on the morphogenesis of the pathogen in animals caused by especially pathogenic influenza viruses. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya (Experimental and Clinical Pharmacology) 2011; 3: 17–21. (in Russ)]
12. Зарубаев В.В., Слита А.В., Кривитская В.З., Сироткин А.К., Коваленко А.Л., Чаттерджи Н.К. Прямое противовирусное действие циклоферона (10-карбоксиметил-9-акридадон) против аденовируса типа 6 in vitro. Antiviral Res 2003; 58(2): 131–137.
13. Алимбарова Л.М. Применение Циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ (клинический обзор). Практическая медицина 2014; 7(83): 168–171. [Alimbarova L.M. The use of Cycloferon in the treatment and prevention of influenza and SARS (clinical review). Prakticheskaya meditsina (Practical Medicine) 2014; 7(83): 168–171. (in Russ)]
14. Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В., Ерофеева М.К., Водейко Л.П., Смагина А.Н. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. Русский медицинский журнал 2011; 23: 1–8. [Isakov V.A., Romantsov M.G., Kabolova I.V., Erofeeva M.K., Vodeyko L.P., Smagina A.N. The effectiveness of cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections. Russkii meditsinskii zhurnal (Russian Medical Journal) 2011; 23: 1–8. (in Russ)]
15. Циклоферон в клинической практике. Методические рекомендации для врачей. Под ред. В.А. Исакова. СПб., 2002; 48. [Cycloferon in clinical practice: guidelines for doctors. V.A. Isakov (ed.). SPb., 2002; 48. (in Russ)]
16. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Индуктор интерферона – циклоферон: Итоги и перспективы клинического применения. Рекомендации для врачей. СПб.: Семакс, 2007; 24. [Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Interferon inducer – cycloferon: Results and prospects of clinical use. Recommendations for doctors. SPb.: Semax, 2007; 24. (in Russ)]
17. Алимбарова Л.М. Применение циклоферона для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Клиническая медицина 2015; 93(3): 57–63. [Alimbarova L.M. The use of cycloferon for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections. Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine. Russian Journal) 2015; 93(3): 57–63. (in Russ)]
18. Коваленко А.Л., Казаков В.И., Сухинин В.П., Казаков В.И., Слита А.В. Исследование внутриклеточной локализации циклоферона, связывание его с ДНК и стимуляции экспрессии цитокинов в клетках при воздействии циклоферона. Цитология 2000; 7: 659–664. [Kovalenko A.L., Kazakov V.I., Sukhinin V.P., Kazakov V.I., Slita A.V. The study of the intracellular localization of cycloferon, its binding to DNA and the stimulation of cytokine expression in cells when exposed to cycloferon. Tsitologiya (Cell and Tissue Biology) 2000; 7: 659–664. (in Russ)]

19. Черникова А.А., Гордеев А.В., Бениова С.Н. Иммуноterapia иксодового клещевого боррелиоза у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 120–123. [Chernikova A.A., Gordeets A.V., Beniova S.N. Immunotherapy of Ixodes tick-borne borreliosis in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 120–123. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-121-124
20. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Индукторы интерферона в терапии больных дошкольного возраста с реактивацией Эпштейн–Барр вирусной инфекцией. Экспериментальная и клиническая фармакология 2016; 6: 24–29. [Khmilevskaya S.A., Zaitseva I.A. Interferon inducers in the treatment of preschool-aged patients with Epstein–Barr reactivation with a viral infection. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya (Experimental and Clinical Pharmacology) 2016; 6: 24–29. (in Russ)]
21. Васютенко Е.Б., Петрова А.Г. Меглумина акридонacetat в лечении ротавирусного гастроэнтерита у детей. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 10: 16–19. [Vasyutenko E. B., Petrova A. G. Meglumine acridone acetate in the treatment of rotavirus gastroenteritis in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya (Experimental and Clinical Pharmacology) 2013; 10: 16–19. (in Russ)]
22. Применение циклоферона для экстренной профилактики ОРВИ в организованных детских и подростковых коллективах. Методические рекомендации № 23 Департамента здравоохранения Москвы. Под ред. Е.А. Дегтяревой. М., 2008; 24. [The use of cycloferon for emergency prevention of SARS in organized children and adolescent groups. Methodical recommendations № 23 of the Moscow Department of Health. E.A. Degtyareva (ed.). Moscow, 2008; 24. (in Russ)]
23. Применение циклоферона для экстренной профилактики и лечения ОРВИ и гриппа в детских и подростковых коллективах. Рекомендации для врачей-педиатров. СПб.: Медицина, 2011; 23. [The use of cycloferon for emergency prevention and treatment of SARS and influenza in children and adolescent groups. Recommendations for pediatricians. SPb.: Meditsina, 2011; 23. (in Russ)]
24. Кирилина С.А. Стандарты диагностики и лечения гриппа и ОРВИ. Циклоферон – опыт клинического использования. Практика педиатра 2018; 1: 24–29. [Kirilina S.A. Standards for the diagnosis and treatment of influenza and ARVI. Cycloferon – experience of clinical use. Praktika peditra 2018; 1: 24–29. (in Russ)]
25. Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. Практика педиатра 2017; 4: 3–6. [Dumova S.V. The possibilities of using cycloferon in pediatrics. Praktika peditra 2017; 4: 3–6. (in Russ)]
26. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Синтетические индукторы интерферона в лечении и профилактике острых воспалительных заболеваний дыхательных путей. Поликлиника 2015; 3: 117–120. [Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Synthetic interferon inducers in the treatment and prevention of acute inflammatory diseases of the respiratory tract. Poliklinika 2015; 3: 117–120. (in Russ)]
27. Романцов М.Г. Циклоферон – современное средство профилактики респираторных заболеваний у детей. Поликлиника 2015; 5(1): 83–84. [Romantsov M.G. Cycloferon – a modern means of preventing respiratory diseases in children. Poliklinika 2015; 5(1): 83–84. (in Russ)]
28. Пикуза О.И., Вахитов Х.М., Закирова А.М., Генералова Е.В. Перспективы использования индукторов интерферона (циклоферона) в педиатрической практике. Практика педиатра 2015; 11–12: 11–15. [Pikuza O.I., Vakhitov Kh.M., Zakirova A.M., Generalova E.V. Prospects for the use of interferon inducers (cycloferon) in pediatric practice. Praktika peditra 2015; 11–12: 11–15. (in Russ)]
29. 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: mechanisms of action and new perspectives of application in clinical practice. Klinicheskaya meditsina (Clinical medicine. Russian Journal) 2015; 9: 46–51. (in Russ)]
30. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В., Мазин В.П., Коваленко А.Л., Заплутанов В.А. Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания. Систематический обзор и мета-анализ. Терапевтический архив 2017; 11: 43–53. [Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V., Mazin V.P., Kovalenko A.L., Zaplutanov V.A. The clinical efficacy of the immunomodulator cycloferon (tablets) for viral infections of the respiratory system. Systematic review and meta-analysis. Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive) 2017; 11: 43–53. (in Russ)] DOI: 10.17116/terarkh2017891183-91
31. Мазина Н.К., Мазин П.В., Коваленко А.Л. Клиническая эффективность циклоферона при ВИЧ- и герпесных инфекциях у детей и взрослых. Систематический обзор и результаты мета-анализа. Медицинские новости Грузии 2018; 9: 121–129. [Mazina N.K., Mazin P.V., Kovalenko A.L. Clinical efficacy of cycloferon in HIV and herpes infections in children and adults. Systematic review and results of meta-analysis. Meditsinskie novosti Gruzii (Georgian Medical News) 2018; 9: 121–129. (in Russ)]
32. Харитонов Л.А., Ибрафилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 3: 98–104. [Kharitonov L.A., Israfilova O.E. Experience of using cycloferon in the complex therapy of recurrent infections of the respiratory tract in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 3: 98–104. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-98-XX
33. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Реchapova Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. Терапевтический архив 2016; 11: 76–82. [Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Acute respiratory viral infections: topical issues of diagnosis, prevention and treatment in the practice of the therapist. Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive) 2016; 11: 76–82 (in Russ)] DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82

Поступила: 20.03.19

Received on: 2019.03.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Повышение эффективности лечения детей с атопическим дерматитом в результате использования комплекса эмолиентов

А.В. Камаев¹, О.В. Трусова¹, У.А. Бутырина², И.В. Макарова¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Детское поликлиническое отделение №60 Городской поликлиники №91, Санкт-Петербург, Россия

Improvement of therapy efficacy in children with atopic dermatitis due to emollient complex

A.V. Kamaev¹, O.V. Trusova¹, U.A. Butyrina², I.V. Makarova¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Pediatric outpatient department №60 of City outpatient clinic №91, Saint Petersburg, Russia

Активные исследования атопического дерматита выявляют новые звенья патогенеза и подтверждают необходимость комплексного подхода к лечению, включающего различные формы выпуска увлажняющих препаратов (крем и средство для купания).

Цель исследования: показать эффективность комбинации увлажняющего крема и средства для купания отечественного производства (марка «Липобейз baby») в комплексном лечении детей раннего возраста с атопическим дерматитом.

Пациенты и методы. В открытое проспективное несравнительное исследование продолжительностью 30 дней включены 30 детей (60% мальчики) в возрасте от 6 до 36 мес со среднетяжелым/легким атопическим дерматитом. На каждом визите (дважды через 2 нед) врач рассчитывал индекс SCORAD и собирал дневники ежедневного учета выраженности зуда кожи и нарушений сна, использования препаратов и нежелательных явлений. Дополнительно оценивали общее впечатление врача от проведенного лечения (индекс GETE).

Результаты. Средний комплаенс пациентов по использованию увлажняющих препаратов составил 89,2% дней. Средние значения индекса SCORAD снижались по визитам: 23,5±7,3, 18,7±4,9 и 14,6±3,1 балла. Через 2 нед применения увлажняющие средства значительно снижали выраженность зуда (с 6,4 до 3,6 балла) и связанные с ним нарушения сна ребенка (с 2,6 до 1,2 балла). Выявлена прямая умеренная связь ($r=0,64$; $p=0,012$) между числом дней без зуда кожи или нарушений сна и комплаенсом использования увлажняющей косметики. Связанных с препаратами нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Включение в комплексную терапию атопического дерматита увлажняющего крема и средства для купания отечественного производства (марка «Липобейз baby») повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, эмолиенты, эффективность лечения.

Для цитирования: Камаев А.В., Трусова О.В., Бутырина У.А., Макарова И.В. Повышение эффективности лечения детей с атопическим дерматитом в результате использования комплекса эмолиентов. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 109–117. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–109–117

Active studies of atopic dermatitis (AtD) have revealed new disease pathways and confirmed the complex treatment approach need, including different forms of emollients (creams and bath treatments).

Study aim: to show effectiveness of locally produced moisturizing cream and bathing oil combination (Lipobase baby trademark) in the complex treatment of babies and toddlers with AtD.

Patients and methods. Thirty children (60% boys) aged from 6 to 36 months with mild/moderate AtD were included in open prospective non-comparative study 30 days long. Initial and after each 2 weeks SCORAD and dairies for 10 points skin itch and sleep disturbance scores, moisturizers consumption and adverse events were evaluated. Global evaluation of treatment effectiveness score were performed by patient's doctor.

Results. Medium compliance for moisturizers consumption was 89.2% days. Medium SCORAD results decreased from visit 1 to 3: from 23.5±7.3 points to 18.7±4.9 points and to 14.6±3.1 points. After 2 weeks complex therapy including investigated moisturizers, medium day skin itch score was reduced from 6.4 to 3.6 points, also as sleep disturbance score from 2.6 to 1.2 points. Direct moderate correlation ($r=0.64$, $p=0.012$) was revealed between number of days without skin itch or sleep disturbance and compliance to moisturizers consumption. No any adverse event caused by investigated products was registered.

Conclusion. Inclusion of locally produced moisturizing cream and bathing oil (Lipobase baby trademark) in the complex AtD therapy improve the treatment efficacy.

Key words: children, atopic dermatitis, emollients, treatment efficacy.

For citation: Kamaev A.V., Trusova O.V., Butyrina U.A., Makarova I.V. Improvement of therapy efficacy in children with atopic dermatitis due to emollient complex. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(3): 109–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–109–117

Проблема ведения пациентов с атопическим дерматитом привлекает внимание не только дерматологов и аллергологов-иммунологов, но и педиатров широкого профиля, а также врачей других специальностей. Как в отечественных, так и в более крупных международных эпидемиологических исследованиях

на протяжении ближайших десятилетий отмечается рост распространенности этой нозологии, особенно среди детей первого года жизни [1–3]. Такая распространенность прямо определяет актуальность представления информации об алгоритмах диагностики и ведения педиатрических пациентов с атопическим

дерматитом не только дерматологам или аллергологам-иммунологам, но и в первую очередь педиатрам широкого профиля.

Известные попытки первичной профилактики болезней атопического круга пока представляются безуспешными в глобальном плане. Растет распространенность не только атопического дерматита, но и аллергического ринита, и бронхиальной астмы у детей [4, 5]. Для аллерголога-иммунолога атопический дерматит в раннем возрасте может служить маркером повышенного риска формирования аллергического ринита и бронхиальной астмы у ребенка в будущем. Один из наиболее эффективных методов первичной профилактики дерматита и вторичной профилактики последующего движения ребенка по «атопическому маршу» в сторону респираторной аллергии — использование средств лечебной косметики [6].

Актуальная концепция патогенеза атопического дерматита в настоящее время предполагает равные и взаимодополняющие роли трех ключевых компонентов: пищевой сенсибилизации, межклеточных контактов эпидермиса (в частности, состоятельности филлагрина) и хронического иммунного воспаления кожи [7, 8]. Исходя из этого все современные руководства подчеркивают необходимость мотивации родителей на регулярное долгосрочное применение комплекса средств ухода за кожей — лечебной косметики наряду с активным использованием противовоспалительных средств (топических глюкокортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина). Такие средства лечебной косметики широко представлены различными производителями в аптечной сети; нередко выбор конкретной марки представляет затруднение не только для родителей пациента, но и для постоянно наблюдающего ребенка педиатра широкого профиля. Результаты исследований, проведенных с участием российских пациентов, могут служить одним из аргументов в пользу выбора лечебной косметики определенного производителя.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Камаев Андрей Вячеславович — к.м.н., доц. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000-0001-9654-3429
andykkam@mail.ru

Трусова Ольга Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Чернуцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Макарова Ирина Вадимовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Чернуцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, гл. внештатный детский аллерголог-иммунолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Бутырина Ульяна Андреевна — врач-педиатр Детского поликлинического отделения №60 Городской поликлиники №91

198329 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, д. 143, корп. 2.

В отечественной педиатрической практике ранее широко была распространена рекомендация по ограничению в купании детей с атопическим дерматитом [9]; современные руководства и изменившиеся подходы к использованию нелекарственных средств ухода за кожей отвергают это положение [7, 10]. При условии использования прохладных (36–37) непродолжительных (до 10 мин) ванн с применением бесщелочных очищающих средств можно не только достичь дополнительной гидратации кожи ребенка, но и обеспечить лучший доступ лечебных и питательных средств для улучшения функций эпидермиса [11].

Настоящее исследование предпринято в условиях клинической практики для оценки эффективности комплекса средств ухода за кожей отечественного производства: увлажняющего и восстанавливающего крема и масла для купания «Липобейз baby» в ведении пациентов раннего возраста с атопическим дерматитом. По данным, представленным производителем, «Липобейз baby», крем для тела содержит физиологические натуральные масла (макадами, оливковое, кокосовое, зародышей пшеницы) и обеспечивает кожу комплексом липидов, необходимых для восстановления и поддержания кожного барьера, питает и смягчает кожу, делает ее эластичной и гладкой. Другие компоненты крема оказывают увлажняющее (хлопковое молочко), регенерирующее (пантенол) и антиоксидантное (экстракт розмарина и витамин Е) действия. Входящий в состав экстракт розмарина нормализует баланс микробиома кожи. Крем не содержит парабенов, минеральных масел, вазелина. В составе средства «Липобейз baby» масла для купания — масла макадами, оливковое, миндальное и зародышей пшеницы. Эти компоненты бережно очищают кожу, восстанавливая и поддерживая ее барьерную функцию. Масло поддерживает баланс микробиома кожи благодаря экстракту розмарина и дает антиоксидантный эффект благодаря витамину Е.

Кроме того, представленная работа оценивает безопасность применения обсуждаемой гаммы косметических средств и удовлетворенность родителей использованием «Липобейз baby» в комплексном лечении атопического дерматита.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на базе трех аллергологических кабинетов поликлинической сети г. Санкт-Петербурга: детского поликлинического отделения №41 городской поликлиники №44, детского поликлинического отделения №16 городской поликлиники №114, а также городского аллергокабинета детской городской поликлиники №44.

Дизайн протокола — открытое несравнительное проспективное исследование. В работу включены данные 30 пациентов, наблюдавшихся по поводу

атопического дерматита в указанных поликлинических центрах. Продолжительность исследования – 30 дней, на протяжении которых каждый из включенных пациентов осуществил 3 визита с интервалом 14 дней (допускались отклонения от запланированной даты визита не более 2 дней). Препараты «Липобейз baby крем» и «Липобейз baby масло» для купания для пациентов на все время участия в исследовании предоставлены производителем – ООО «Фармтек». Частота визитов выбрана для оценки комплаенса в отношении использования средств лечебной косметики, а также для регистрации возможных нежелательных явлений. Применение увлажняющих препаратов осуществлялось согласно рекомендациям производителя: крема не реже чем 2 раза в день ежедневно, а масла для купания – через день для купания в большой ванне или ежедневно при использовании душа.

Для обеспечения соответствия клинической практике при отборе пациентов для участия в протоколе использован минимум критериев включения и невключения. К критериям включения относились: – возраст от 6 до 35 мес; – установленный не менее 1 мес перед включением диагноз атопического дерматита в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [7]; – индекс SCORAD от 15 до 60 баллов.

Среди критериев невключения: нежелание сотрудничества в рамках протокола (частота визитов, заполнение дневника) у родителей пациента; известные анамнестические реакции на применение компонентов гаммы «Липобейз»; пиодермия или тяжелое, непрерывно-рецидивирующее течение, установленное при осмотре в день визита включения.

В качестве объективного инструмента оценки динамики патологического процесса при атопическом дерматите использовали индекс SCORAD, расчет которого проводили при включении в исследование и затем на каждом визите пациента в центр [12]. Кроме того, на визитах 2 и 3 наблюдающий врач аллерголог-иммунолог осуществлял общую оценку эффективности терапии (GETE index) в градациях оценки от «ухудшения», «состояния без перемен», до «улучшения» либо «выраженного улучшения» состояния пациента. К «улучшению» относили сохранение сухости кожи и высыпания при уменьшении их интенсивности и площади; к «выраженному улучшению» – отсутствие жалоб и объективных находок при осмотре.

Кроме индексов SCORAD и GETE, учитывали данные ежедневной субъективной оценки зуда кожи и нарушения сна из-за зуда кожи, отмечавшиеся родителями ежедневно в дневнике пациента. Для объективизации динамики у каждого пациента по данным показателям рассчитывали среднее значение на 1–4-й неделях, а затем полученные данные компоновали по всем включенным пациентам.

Зуд кожных покровов оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов: 0 баллов – отсутствие зуда, от 3 до 5 баллов – слабый зуд, от 6 до 8 баллов – умеренный зуд, от 9 до 10 баллов – тяжелый зуд. Нарушение сна также оценивали по ВАШ от 0 до 10 баллов, где 0 – отсутствует, 10 – сильно выражено. Отдельно учитывали число дней, в которые симптомы атопического дерматита нарастали (субъективное ухудшение), и число дней, когда пациентам потребовалось внепланово использовать противовоспалительный препарат (топические глюкокортикостероиды/топические ингибиторы кальциневрина, в зависимости от тяжести обострения). По данным дневников самонаблюдения, а также по результатам сбора анамнеза на визитах 2 и 3 определяли характер, частоту нежелательных явлений и их возможную связь с применением средств лечебной косметики.

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета StatisticaforWindows 10.0 («Statsoft Inc», США). Данные представлены в виде среднего (M) и его стандартной ошибки ($\pm\sigma$), в некоторых случаях – в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий результатов выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При расчете корреляций в связи с оценкой связи между количественными и ранговыми показателями, а также небольшим объемом выборки использовали коэффициент Спирмена.

Результаты

В исследование включены 30 пациентов, в том числе 18 (60%)* мальчиков. Медиана возраста в выборке составила 13,6 мес, первый и третий квартили ([Q_{25} ; Q_{75}]) – [7,2; 19,5] мес соответственно. Давность регистрации диагноза атопического дерматита преимущественно превышала 10 мес: медиана 10,6 [5,8; 15,4] мес.

Подгруппа легкого течения атопического дерматита состояла из 19 (63,3%) детей, подгруппа средне-тяжелого течения – из 11 (36,7%). Для купирования обострений основным противовоспалительным средством были топические глюкокортикостероиды у 8 (26,7%) пациентов, топические ингибиторы кальциневрина – у 15 (50%), у 7 (23,3%) детей обострения купировали без использования противовоспалительных средств (пероральные антигистаминные средства, препараты цинка, увеличение объема эмолиентов).

Четкая связь обострений с употреблением определенного пищевого продукта прослеживалась у 22

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

(73,3%) детей, у остальных причинами обострений были нарушения работы желудочно-кишечного тракта (как задержка, так и учащение/разжижение стула) – у 5 (16,7%) детей и ОРВИ – у 3 (10%). Среди пациентов с анамнестически очерченной пищевой сенсibilизацией ведущим аллергеном было коровье молоко (у 21 ребенка, или 95,4%), пшеница (у 10 детей, или 45,4%), белок куриного яйца (у 9 детей, или 40,9%) и овсяная крупа (у 7 детей, или 31,8%).

На визите 1 зарегистрировано обострение atopического дерматита у 18 (60%) больных, в том числе в подгруппе пациентов со среднетяжелым течением – у 7 (38,9%) и в подгруппе пациентов с легким течением заболевания – у 11 (61,1%). Всем детям, наряду с выдачей препаратов гаммы «Липобейз» назначены топические глюкокортикостероиды или топические ингибиторы кальциневрина в соответствии с общепринятой клинической практикой в зависимости от объема и выраженности зарегистрированных обострений на сроки от 5 до 10 дней. Из 30 детей 12 (40%) были включены в протокол в состоянии ремиссии, им выдавались письменные рекомендации по сочетанному применению средств лечебной косметики («Липобейз baby крем» и «Липобейз baby масло» для купания) и противовоспалительного средства (топические глюкокортикостероиды/топические ингибиторы кальциневрина) с первого дня обострения, в случае его развития вне сроков визита по протоколу.

Все пациенты, включенные в исследование, осуществили оба визита последующего наблюдения в запланированные протоколом сроки; анализируемая выборка для каждого из визитов составляет 30 пациентов.

К визиту 2 число пациентов, у которых зарегистрировано обострение atopического дерматита, уменьшилось до 7 (23,3%), в их числе: 5 (71,4%) из 19 детей со среднетяжелым течением и 2 (28,6%) из 11 – с легким течением болезни. К визиту 3 в состоянии обострения дерматита находились только 3 ребенка со среднетяжелым течением заболевания, у 2 из них это обострение было спровоцировано погрешностью в элиминационной диете в предшествовавшую визиту неделю – контактом с известным пищевым аллергеном.

Комплаенс в отношении использования препаратов (число дней применения «Липобейз baby крема» 2 раза и более, по данным дневников самонаблюдения) составил 100% у 25 (83,3%) детей к визиту 2; у остальных 5 детей он колебался от 85,8 до 92,9%. К визиту 3 доля пациентов, полностью выполнивших назначения врача, составила 80% (24 ребенка); еще 5 детей пропустили от одного до двух дней (комплаенс более 80%), один пациент пропустил 5 дней использования в связи с поездкой к бабушке (препарат забыли дома), однако это не привело к обострению atopического дерматита. Расход препаратов составил по одной упаковке каждого из средств в течение 12–16 дней, на всю продолжительность исследования – по две упаковки «Липобейз baby крема» и масла для купания на каждого пациента.

Исходно средний по группе индекс SCORAD составил $23,5 \pm 7,3$ балла. В дальнейшем, к визиту 2 и особенно к визиту 3, средние значения индекса SCORAD неуклонно снижались (рис. 1). При сопоставлении результатов визита 1 и визита 3 оказалось, что снижение индекса SCORAD достигло статистической значимости ($p=0,041$). Это прямо связано с уменьшением числа пациентов в состоянии обострения дерматита.

Данные по разделению пациентов на подгруппы легкого и среднетяжелого течения atopического дерматита, а также по числу пациентов в состоянии обострения на каждый из визитов исследования и средним значениям индекса SCORAD ($\pm\sigma$) по более мелким подгруппам представлены в сводной табл. 1.

Как по суммарному индексу SCORAD, так и по отдельным субъективным показателям наиболее значимым для качества жизни ребенка с atopическим дерматитом и членов его семьи – зуду кожи и нарушению сна – наблюдалась отчетливая положительная динамика. Поскольку в отличие от характера и площади поражения кожи оба эти показателя всегда оцениваются родителями, в рамках настоящего исследования мы включили эти показатели в дневник самонаблюдения для ежедневной оценки. На рис. 2 представлены средние значения обоих показателей с недельными интервалами; статистически значимое снижение на фоне применения средств лечебной косметики «Липобейз baby крем»

Таблица 1. Распределение пациентов по степени тяжести atopического дерматита, фазам обострения и ремиссии по визитам, а также значения индекса SCORAD в подгруппах

Table 1. Atopic dermatitis severity, exacerbation or remission phase distribution by visits and SCORAD results in subgroups

Течение atopического дерматита	Фаза atopического дерматита	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
		n	SCORAD, баллы	n	SCORAD, баллы	n	SCORAD, баллы
Легкое (n=19)	Обострение	11	22,6±3,1	2	23,2±1,8	0	–
	Ремиссия	8	14,1±1,7	17	13,5±2,9	19	9,8±1,4
Среднетяжелое (n=11)	Обострение	7	37,7±5,6	5	35,9±3,7	3	40,6±5,9
	Ремиссия	4	19,8±4,2	6	17,4±2,1	8	16,3±2,3

и «Липобейз baby масло» для купания наблюдалось уже после 2 нед использования препаратов.

Число дней, в которые пациенты не испытывали зуд кожи и/или нарушения сна, также значительно увеличивалось на протяжении регулярного применения средств лечебной косметики; лучших результатов здесь ожидаемо достигла подгруппа пациентов с легким течением заболевания, включенных в исследование вне стадии обострения. Более подробно данные представлены в табл. 2.

При расчете корреляции показателей «количество дней без зуда кожи либо нарушения сна»

и комплайенса в отношении лечебной косметики по 3 рангам: полный, удовлетворительный (>80%) и неудовлетворительный (≤80%) для всей выборки в целом получена умеренная прямая связь ($r=0,64$; $p=0,012$). Максимальной выраженности корреляция выявлена между показателями «использование масла для купания» (3 ранга: «ежедневное», «по рекомендациям (через день)» и «реже чем рекомендовано») и балльной оценкой зуда кожи – сильная обратная связь ($r=-0,82$; $p=0,0001$). Более подробно различные корреляции, выявленные в ходе настоящего исследования, представлены в табл. 3.

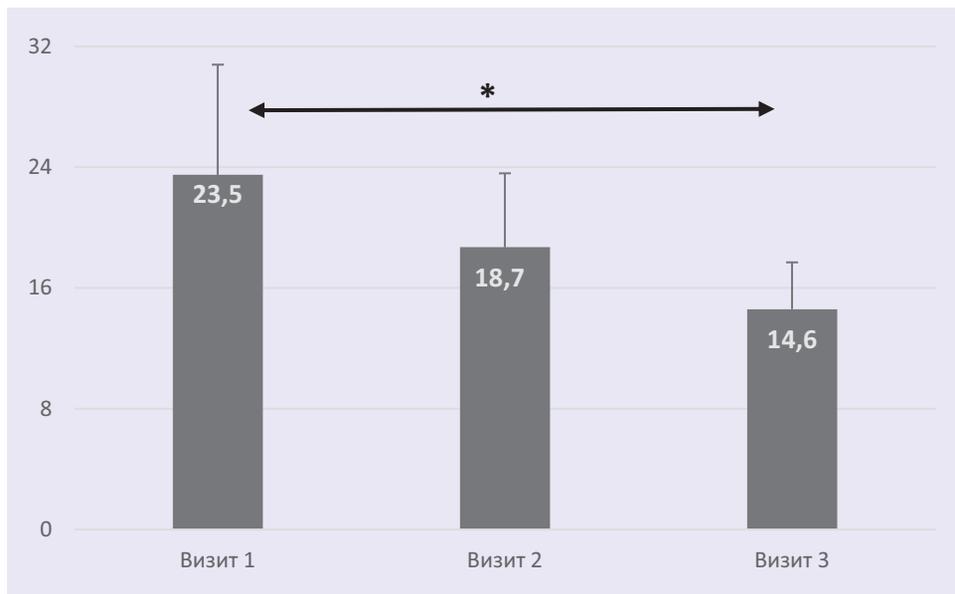


Рис. 1. Динамика средних значений индекса SCORAD ($\pm\sigma$) по визитам, баллы. * – $p=0,041$.

Fig. 1. Mean ($\pm\sigma$) SCORAD readings change by visits, points. * – $p=0,041$.

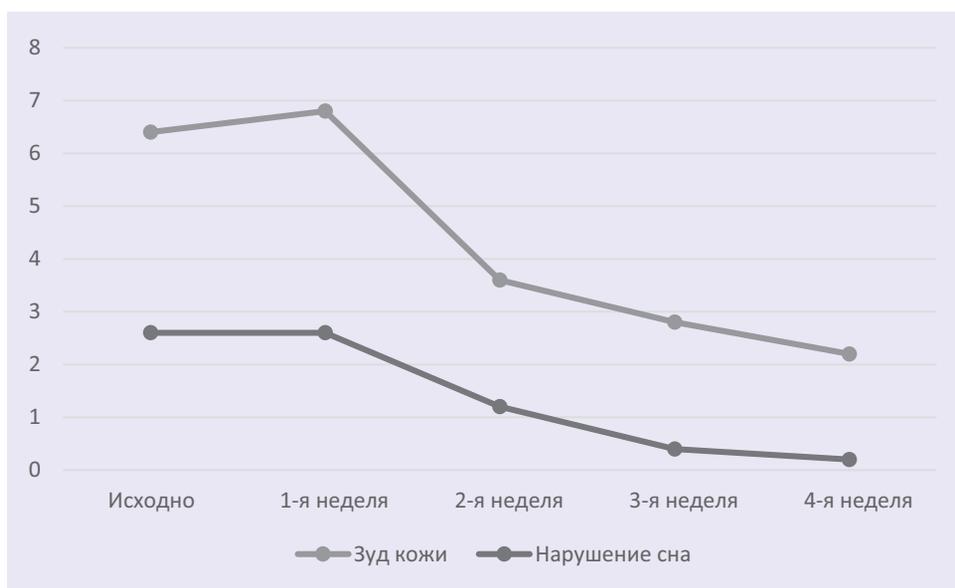


Рис. 2. Уменьшение средней балльной оценки выраженности зуда кожи и нарушений сна у пациентов по неделям наблюдения.

Fig. 2. Mean itch intensity and sleep disturbance score decrease by weeks of observation.

Таблица 2. Среднее число дней ($\pm\sigma$) без зуда кожи и нарушений сна в подгруппах по неделям лечения
Table 2. Mean ($\pm\sigma$) number of days without skin itch and sleep disturbance by weeks of treatment

Течение атопического дерматита	Фаза заболевания	Неделя			
		1-я	2-я	3-я	4-я
Легкое	Обострение	2,1 \pm 0,9	3,5 \pm 1,1	4,7 \pm 0,6	5,4 \pm 1,2
	Ремиссия	5,4 \pm 1,3	6,1 \pm 0,9	6,3 \pm 1,5	6,7 \pm 0,5
Среднетяжелое	Обострение	0,8 \pm 0,7	1,7 \pm 0,6	3,6 \pm 0,8	3,8 \pm 0,4
	Ремиссия	4,3 \pm 1,1	4,5 \pm 1,2	5,1 \pm 0,7	5,2 \pm 1,2

Таблица 3. Корреляционный анализ использования препаратов лечебной косметики гаммы «Липобейз baby» и интенсивности зуда и нарушений сна у детей

Table 3. Correlation analysis of emollient utilization compliance and skin itch or sleep disturbance intensity

Параметр	Комплайенс		
	по крему	по маслу для купания	общий по препаратам
Выраженность зуда	$r=-0,54$ ($p=0,06$)	$r=-0,82$ ($p=0,0001$)	$r=-0,59$ ($p=0,04$)
Нарушения сна	$r=-0,37$ ($p=0,18$)	$r=-0,12$ ($p=0,8$)	$r=-0,26$ ($p=0,03$)
Число дней без зуда кожи или нарушений сна	$r=0,62$ ($p=0,026$)	$r=0,41$ ($p=0,052$)	$r=0,64$ ($p=0,012$)

Как видно из данных, представленных в табл. 3, применение препаратов для восполнения липидов эпидермиса, восстановления барьерной функции кожи и ее дополнительного увлажнения уменьшает выраженность зуда кожи, нарушения сна у детей с атопическим дерматитом и повышает степень контроля заболевания в целом. Наблюдающие врачи отмечали только «улучшение» (8 пациентов, или 26,7%) либо «выраженное улучшение» (22 пациента, или 73,3%) в состоянии включенных пациентов. Даже у пациентов, у которых произошло обострение к моменту визита 3 (3 человека из группы среднетяжелого дерматита), общее впечатление от курса лечения в течение 30 дней расценено как «улучшение».

Не отмечено нежелательных реакций, связанных с использованием увлажняющего крема или масла для купания «Липобейз baby», на протяжении 30 дней участия в протоколе.

Обсуждение

Потребность в регулярном, долгосрочном использовании средств лечебной косметики пациентами с атопическим дерматитом как один из ключевых компонентов достижения контроля и удержания ремиссии в настоящее время не вызывает сомнения у практикующих дерматологов и аллергологов [13, 14]. В то же время для пациентов и их родителей особенно важно мнение постоянно наблюдающего педиатра широкого профиля, а не только врачей-консультантов. Вот почему для сохранения приемлемого уровня комплаенса необходимо знакомить широкую педиатрическую аудиторию с новыми исследованиями по оценке эффективности использования лечебной косметики у детей с атопическим дерматитом. Настоящую работу отличает применение

доступной гаммы средств отечественного производства в целях лечебного ухода за атопичной кожей, что может быть дополнительным мотивирующим фактором для отдельных пациентов при выборе лечебного комплекса [10, 15]. Для пациентов с легким/среднетяжелым течением атопического дерматита в дошкольном возрасте расход увлажняющего крема в количестве 1 упаковки за 2 нед может быть признан минимально достаточным; у некоторых более крупных детей или при более выраженных проявлениях можно рекомендовать и более интенсивное использование, до 1 упаковки в неделю [7, 15].

Представляется интересным, что независимо от ключевого триггера обострений даже у пациентов без пищевой сенсibilизации была показана эффективность комплекса увлажняющих препаратов «Липобейз baby» (крем и масло для купания). Понимание наличия разных фенотипов и клинко-патогенетических вариантов атопического дерматита активно обсуждается в актуальной медицинской периодике, однако подчеркивается, что базовый уход за кожей необходим всем пациентам, независимо от ведущего патогенетического звена атопического дерматита [16, 17].

В представленной работе показано повышение эффективности терапии атопического дерматита при использовании комплекса средств увлажнения кожи. Важно, что у отдельных пациентов применение этого комплекса начато в фазу обострения заболевания. Вопрос о сроках назначения лечебной косметики и возможности ее сочетания с фармакологическими противовоспалительными лекарственными препаратами нередко встает перед практикующими врачами. Дополнительное подтверждение безопасности и эффективности раннего назначения увлажняющих средств отвечает требованиям современных

клинических рекомендаций [7, 8] и будет способствовать внедрению такого подхода в широкую клиническую практику.

Наши данные по положительной динамике ключевого объективного показателя контроля за течением атопического дерматита — индекса SCORAD — сопоставимы с результатами других работ [10, 14, 15] и подтверждают возможность рекомендации линейки «Липобейз baby крем» и «Липобейз baby масло» для купания для эффективного ведения детей с атопическим дерматитом как на этапе обострения, так и ремиссии основного заболевания. Показатели зуда и нарушения сна выбраны как в наибольшей степени ухудшающие качество жизни компоненты патогенеза атопического дерматита у пациентов первых 3 лет жизни. Кроме того, показано, что неукротимый зуд, особенно, ведущий к нарушению сна, существенно влияет на психомоторное развитие детей [9, 11]. Купирование и долгосрочный контроль этого показателя меняют течение атопического дерматита и восприятие этого заболевания пациентом и родителями.

Гамма «Липобейз baby» эффективна для контроля обоих субъективных показателей течения дерматита.

В целом средства лечебной косметики «Липобейз baby крем» и масло для купания показали высокую эффективность в достижении и удержании ремиссии у детей раннего возраста (0,5–3 лет жизни) с атопическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения при начале терапии как в фазу обострения, так и ремиссии заболевания. Показана высокая удовлетворенность наблюдающих врачей и родителей пациентов проводимым лечением. Не зарегистрировано случаев нежелательных явлений либо непереносимости, связанных с использованием гаммы «Липобейз baby». Полученные в настоящем протоколе результаты в отношении скорости достижения ремиссии у больных атопическим дерматитом, динамики индекса SCORAD и показатели удовлетворенности пациентов и наблюдающих врачей сопоставимы с результатами апробаций немецких и французских косметических средств, ранее проводившихся авторами [18, 19].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Смирнова Г.И. Актуальный атопический дерматит: проблемы и перспективы. Российский аллергологический журнал 2017; 14: 4–5: 30–39. [Smirnova G.I. Actual atopic dermatitis: problems and perspectives. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal 2017; 14: 4–5: 30–39. (in Russ)]
2. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., Barington T., Bindeslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. Allergy 2015; 70(7): 836–845. DOI: 10.1111/all.12619
3. Al-naqeeb J., Danner S., Fagnan L.J., Ramsey K., Michaels L.A., Mitchell J. et al. The Burden of Childhood Atopic Dermatitis in the Primary Care Setting: A Report from the Meta-LARC Consortium. J Am Board Fam Med 2019; 32(2): 191–200. DOI: 10.3122/jabfm.2019.02.180225
4. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A.; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. Allergol Immunopathol (Madr) 2013; 41(2): 73–85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001
5. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(4): 59–69. [Batozhargalova B.C., Mizernickij Yu.L., Podol'naja M.A. Metanalysis of the prevalence of asthma-like symptoms and bronchial asthma in Russia (ISAAC program results). Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(4): 59–69. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
6. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 818–823. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005
7. Атопический дерматит у детей. Федеральные клинические рекомендации. М., 2016; 60. [Atopic dermatitis in children. Federal clinical recommendations. Moscow, 2016; 60. (in Russ)]
8. Werfel T., Heratizadeh A., Aberer W., Ahrens F., Augustin M., Biedermann T. et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. Allergo J Int 2016; 25: 82–95. DOI: 10.1007/s40629-016-0110-8
9. Скрипкин Ю. К., Зверькова Ф.А., Шаранова Г.Я., Студницын А.А. Руководство по детской дерматовенерологии. Ленинград: Медицина, 1983; 477. [Scripkin Yu. K., Zver'kova F.A., Sharapova G.Ja., Studnicyn A.A. Pediatric dermatovenerology guideline. Lenigrad: Meditsina, 1983; 477. (in Russ)]
10. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Наружная терапия атопического дерматита у детей. Медицинский совет 2017; 19: 149–152. [Zajceva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. Topical therapy of atopic dermatitis in children. Medicinskii sovet 2017; 19: 149–152. (in Russ)]
11. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Лечащий врач 2017; 4: 12–18. [Smirnova G.I. Atopic dermatitis in children: news in pathogenesis, diagnostics and treatment. Lechashchii vrach 2017; 4: 12–18. (in Russ)]
12. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatol 1993; 186(1): 23–31.
13. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387:1109.
14. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Нарушение кожного барьера и продукты лечебной косметики для ухода за кожей при атопическом дерматите у детей. Фарматека 2018; S1: 64–71. [Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Eliseeva T.I. Skin barrier impairment and medical cosmetic skin care products for atopic dermatitis in children. Pharmateca 2018; S1: 64–71. (in Russ)]
15. Камаев А.В., Трусова О.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Эмоленты в терапии атопического дерматита у детей: анализ клинической и фармакоэкономической эффективности. Российский аллергологический журнал 2017; 14(4–5): 98–107. [Kamaev A.V., Trusova O.V., Ljashenko N.L., Makarova I.V. Emollients in atopic dermatitis treatment in children: analysis of clinical and pharmacoeco-

- nomical efficacy. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal 2017; 14(4–5): 98–107. (in Russ)]
16. Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017; 17: 309–315. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000376
 17. Roduit C., Frei R., Depner M., Karvonen A.M., Renz H., Braun-Fahrlander C. et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. JAMA Pediatr 2017; 171(7): 655–662. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556
 18. Макарова И.В. Уход за кожей больных атопическим дерматитом. Аллергология 2005; 1: 47–52. [Makarova I.V. Skin care for atopic dermatitis patients. Allergologiya 2005; 1: 47–52. (in Russ)]
 19. Макарова И.В. Комплексный подход к наружной терапии детей с атопическим дерматитом с использованием средств ухода за кожей серии Бальнеум. Вопросы практической педиатрии 2007; 2(6): 60–64. [Makarova I.V. Complex approach to the topic therapy in children with atopic dermatitis: Balneum skin care products usage. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2007; 2(6): 60–64. (in Russ)]

Поступила: 03.04.19

Received on: 2019.04.03

Конфликт интересов:

Препараты лечебной косметики для использования в настоящем протоколе предоставлены производителем ООО «Фармтек». В статистической обработке, интерпретации результатов и подготовке настоящей публикации представители компании-производителя участия не принимали.

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

Conflict of interest:

Products of medical cosmetics for use in this Protocol are provided by the Pharmatek Company LLC. Representatives of the Company did not participate in the statistical processing, interpretation of the results and preparation of this publication.

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

Благодарность:

Авторы выражают благодарность врачам-аллергологам Беляевой Галине Владимировне, Жиглинской Ольге Владимировне, Медведевой Елене Александровне, Ляшенко Наталье Леонидовне и Осолодкиной Анне Анатольевне за помощь в сборе фактического материала для данного исследования.

ЛИПОБЕЙЗ

ДЕТСКАЯ СЕРИЯ **baby**

СЕРИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ УХОДА
ЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ
ДЕТСКОЙ КОЖЕЙ С РОЖДЕНИЯ
НА ОСНОВЕ ЦЕННЫХ
НАТУРАЛЬНЫХ МАСЕЛ

- ✓ Обеспечивает кожу необходимым комплексом липидов для восстановления и поддержания защитного слоя
- ✓ Не содержит минеральных масел, быстро впитывается, сохраняя тканевое дыхание
- ✓ Способствует восстановлению микробиома кожи



ООО "ФАРМТЕК", Россия, 125438, г. Москва,
ул. Михалковская, д. 63Б стр. 4, тел. +7(495)673-10-21
Для дополнительной информации lipobasebaby.ru



Новый вид консервированных продуктов на мясной основе для питания детей раннего возраста

О.В. Георгиева¹, И.Я. Конь¹, Е.А. Пырьева¹, Д.В. Макаркин², С.С. Нефедов²

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия;

²АО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия

A new type of canned meat-based food for infants

O.V. Georgieva¹, I.Ya. Kon' ¹, E.A. Pyryeva¹, D.V. Makarkin², S.S. Nefedov²

¹Federal research center for nutrition and biotechnology, Moscow, Russia;

²PROGRESS JC, Moscow, Russia

В статье рассматривается роль мяса и мясных продуктов в рационе детей раннего возраста. Приводятся данные о химическом составе мясного сырья, традиционно используемого в питании таких детей. Указаны современные санитарно-гигиенические требования к мясным продуктам для питания детей раннего возраста. Представлены новые виды паштетных мясных консервов и консервов на основе мяса птицы, ингредиенты и химический состав продуктов. Приведены рекомендации по их использованию детьми старше полутора лет жизни.

Ключевые слова: дети раннего возраста, продукты на мясной основе, паштетные мясные консервы.

Для цитирования: Георгиева О.В., Конь И.Я., Пырьева Е.А., Макаркин Д.В., Нефедов С.С. Новый вид консервированных продуктов на мясной основе для питания детей раннего возраста *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64:(3): 118–123. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-118-123

The article discusses the role of meat and meat products in the diet of younger children. It contains the data on the chemical composition of raw meat, traditionally used in the children's diet. The authors outline modern sanitary and hygienic requirements to meat products for children of early age. They present new types of pate canned meat and canned poultry meat, their ingredients and chemical composition. There are recommendations on their use by children over eighteen months of life.

Key words: children of earlier age, meat-based products, canned meat pates.

For citation: Georgieva O.V., Kon' I.Ya., Pyryeva E.A., Makarkin D.V., Nefedov S.S. A new type of canned meat-based food for infants. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2019; 64:(3): 118–123 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-118-123

Для детей раннего возраста необходимо специализированное питание, отвечающее их физиологическим особенностям и способное обеспечить потребности растущего организма в основных пищевых веществах [1]. Среди основных групп продуктов в питании детей раннего возраста важное место занимают продукты на основе мяса. В соответствии с современными научными представлениями ребенок нуждается в ежедневном потреблении мяса уже с 6–8 мес жизни [2, 3].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Георгиева Ольга Валентиновна – к.т.н., ст. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии, ORCID 0000-0002-1157-8751 e-mail: georgieva@ion.ru

Конь Игорь Яковлевич – д.м.н., гл. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии, ORCID 0000-0003-3271-1635

Пырьева Екатерина Анатольевна – к.м.н., зав. лабораторией возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания и биотехнологии, ORCID 0000-0002-9110-6753

109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Макаркин Дмитрий Васильевич – директор по инновациям и управлению изменениями АО «ПРОГРЕСС», ORCID 0000-0001-8119-5388

Нефедов Семен Сергеевич – к.т.н., руководитель отдела по разработке новых продуктов и новых технологий, АО «ПРОГРЕСС», ORCID 0000-0002-7327-8025

115172 Москва, ул. Гончарная, д. 21

В наборе продуктов для питания детей старше 1 года количество мяса постепенно увеличивается (в готовом виде до 100 г в день), вместе с тем расширяется ассортимент мясных продуктов [4]. В рационе сначала преобладают гомогенизированные или пюреобразные консервы на мясной и/или мясорастительной основе. С увеличением возраста ребенка меню расширяется, в него включают мясные блюда, в основном рубленые мясные изделия (котлеты, тефтели, суфле и т.п.) домашнего приготовления, а также крупноизмельченные консервы и пастеризованные колбаски промышленного выпуска для питания детей старше 1,5 года.

При организации питания ребенка старше 1 года следует учитывать, что продукты, предназначенные для «семейного стола», не соответствуют возрастным особенностям его нутриентного статуса. Такие продукты могут содержать вкусовые и технологические пищевые добавки (стабилизаторы, консерванты, искусственные красители, ароматизаторы, острые специи), повышенное количество поваренной соли и жира, не сбалансированы по основным питательным веществам. Все это отрицательно может действовать на организм ребенка, в том числе повышать риск алиментарных нарушений и негативно влиять на развитие «вредных» вкусовых пристрастий. Поэтому целесооб-

разно использовать специализированные мясные консервы для детского питания промышленного выпуска в виде готовых блюд. Кроме того, при изготовлении различных мясных продуктов в условиях производства доступны одновременно различные виды сырьевых компонентов.

В детском питании наиболее часто используют говядину, телятину, мясо птицы, кролика, нежирную свинину; включают субпродукты (печень, сердце, языки), разрешенные для использования в питании детей раннего возраста [1]. Известно, что мясо — полноценный источник животных белков, содержащий все незаменимые аминокислоты в наиболее благоприятном для растущего организма ребенка соотношении [1]. Содержание белков в мясе колеблется в зависимости от вида мяса, его сорта и части туши [5].

В детском питании рекомендуется использовать мясо с небольшим содержанием жира. Жиры мяса относятся к тугоплавким в связи с превалированием насыщенных жирных кислот [6].

Содержание минеральных веществ в мясе составляет примерно 1%. Особенно богато мясо калием, в нем также содержатся в больших количествах соли фосфора, магния, цинка. Мясо служит источником легко усвояемого гемового железа. Следует отметить, что содержащееся в мясе железо усваивается организмом значительно лучше (примерно на 30%), чем из овощей и фруктов (всего на 10%).

Уровень гемового железа в субпродуктах ниже, чем в мясе. Из всех видов субпродуктов, разрешенных для питания детей раннего возраста, максимальное количество гемового железа содержится в языке, а в печени выше уровень других микронутриентов

(цинка, меди, марганца) [6]. В мясе относительно много витаминов группы В (в частности, В₁, В₁₂).

Подбор мясного сырья для производства продуктов детского питания среди разрешенных видов проводят на основе сведений о его химическом составе [7]. В табл. 1 представлены данные о содержании пищевых веществ в отдельных видах мясного сырья, традиционно используемого в производстве продуктов детского питания [5, 6].

Из приведенных данных следует, что все рассматриваемые виды мясного сырья хорошо сопоставимы по уровню белка (18–21%), при этом в них существенно колеблется содержание жира (от 2 до 16%). По качественному и количественному составу микронутриентов преимущество имеет печень говяжья.

В связи с большим диапазоном содержания жира в различных видах мясного сырья интерес представляет жирнокислотный состав жира рассматриваемых видов сырья. В табл. 2 отражено суммарное содержание основных групп жирных кислот в отдельных видах мясного сырья, наиболее часто используемого в детском питании [6]. Из представленных данных следует, что в составе всех видов мяса преобладают насыщенные жирные кислоты (в основном длинноцепочечные жирные кислоты). Вместе с тем пищевая ценность липидов мяса в значительной степени зависит от количественного содержания незаменимых кислот, в частности линолевой и арахидоновой, необходимых для нормального роста и развития детей и адекватного иммунного ответа. Наиболее высокое содержание арахидоновой кислоты относительно полиненасыщенных жирных кислот отмечено в печени говяжьей (до 0,22%). Для получения продуктов

Таблица 1. Содержание пищевых веществ в отдельных видах мясного сырья
Table 1. The content of nutrients in certain types of raw meat

Содержание	Мясное сырье					
	говядина I категории	телятина I категории	мясо индеек	мясо цыплят-бройлеров	мясо кроликов	печень говяжья
Влага, %	64,5	77,3	64,5	67,7	66,7	71,7
Белок, %	18,6	19,7	21,6	19,7	21,1	17,9
Жир, %	16,0	2,0	12,0	11,2	11,0	3,7
Холестерин, г/100 г	0,08	0,11	0,13	0,02	0,04	0,27
Минеральные вещества, мг/100 г						
калий	355	345	257	242	335	277
фосфор	188	206	227	175	190	314
магний	22	24	25	21	25	18
цинк	3,2	3,2	2,45	1,26	2,3	5,0
железо	2,9	2,9	1,8	1,7	3,3	6,9
Витамины, мкг/100 г						
В ₁₂	2,6	2,1	—	0,5	4,3	60

Таблица 2. Сравнительный анализ состава жирных кислот отдельных видов мясного сырья
Table 2. Comparative analysis of fatty acid composition of certain types of meat raw materials

Показатель	Содержание, % от суммы жирных кислот в мясном сырье					
	говядина I категории	телятина I категории	мясо индеек	мясо цыплят-бройлеров	мясо кроликов	печень говяжья
Σ Жирных кислот	15,1	1,78	9,12	9,39	12,49	2,82
Σ Насыщенных жирных кислот	7,12	0,79	2,91	3,02	4,9	1,28
Σ Мононенасыщенных кислот	7,42	0,86	4,23	4,46	4,5	0,7
Σ Полиненасыщенных кислот	0,56	0,13	2,06	1,92	3,09	0,84
линолевая	0,4	0,08	1,98	1,74	2,69	0,42
линоленовая	0,14	0,03	0,06	0,11	0,36	0,02
арахионовая	0,02	0,02	0,02	0,06	0,04	0,22

на мясной основе и на основе мяса птицы (в том числе с включением субпродуктов), сбалансированных по жирнокислотному составу, используют растительные масла как источник полиненасыщенных жирных кислот, необходимых в питании детей раннего возраста.

При выборе мясного сырья для производства детского питания важнейшее значение имеет его химическая безопасность. Повышенные требования к безопасности мяса, используемого в детском питании, в частности по содержанию токсичных элементов (свинец, мышьяк, кадмий, ртуть), пестицидов (гексахлорциклогексан, ДДТ, и его метаболиты), антибиотиков (гризин, бацитрацин, левомицетин, тетрациклины), радионуклидов (цезий-137, стронций-90) декларируются в современных нормативных документах [8–10].

Согласно современным гигиеническим требованиям в составе мясных продуктов для детского питания должно содержаться не менее 40% мяса, в том числе мясных субпродуктов [10]. Наряду с мясными ингредиентами, в состав продуктов могут входить овощи, растительное и сливочное масло, молочные продукты, рисовая или пшеничная мука (в качестве загустителя) и другие немясные ингредиенты, разрешенные в детском питании [7, 10, 11].

Кроме того, в раннем возрасте ребенок нуждается в получении только тонко структурированных мясных продуктов.

Современные гигиенически и экологически безопасные мясные продукты промышленного выпуска для питания детей раннего возраста представлены в основном широким ассортиментом мясных консервов с различной степенью измельчения, соответствующей возрастным особенностям ребенка первых лет жизни. Вместе с тем отдельные виды специализированных поликомпонентных гомогенизированных мясных продуктов могут быть приготовлены только в условиях промышленного производства. Особое место среди них занимают новые виды отечественных

мясных продуктов – паштетные консервы на мясной основе или на основе мяса птицы производства АО «ПРОГРЕСС». В настоящее время готовые к употреблению гомогенизированные стерилизованные паштетные консервы для питания детей раннего возраста, представлены следующим ассортиментом:

- «Паштет из говядины с печенью»,
- «Паштет из мяса индейки с печенью»,
- «Паштет из мяса цыпленка с печенью».

Данные виды паштетных консервов отличает нежная кремообразная консистенция; они представляют собой тонкоизмельченную гомогенную массу, состоящую из частиц продукта размером не более 0,3 мм (в которой допускается до 20% частиц с размером более установленного – до 0,4 мм). Специализированные паштетные консервы – мясные и на основе мяса птицы – обладают оптимизированной пищевой ценностью за счет подбора сырья, специальных рецептур и технологий, ограничения по содержанию жира, поваренной соли, пищевых добавок, нитрита в отсутствие усилителей вкуса, пряностей, фосфатов, консервантов.

Сведения об ингредиентном составе паштетных консервов для питания детей раннего возраста представлены в табл. 3. Согласно рецептурам и данным табл. 3 основу паштетных консервов составляет говядина или мясо птицы (индейки или цыпленка) с добавлением субпродуктов (печень говяжья), с включением сливок из молока коровьего, овощей (морковь и лук), масла растительного (кукурузное), муки рисовой (в качестве загустителя), с добавлением или без добавления сока лимонного концентрированного. Таким образом, ингредиентный состав рассматриваемых паштетных мясных консервов и консервов на основе мяса птицы, в том числе по содержанию мясного сырья с учетом внесенных компонентов соответствует современным требованиям к продуктам на мясной основе для питания детей раннего возраста [7, 10].

Таблица 3. Ингредиентный состав паштетных мясных консервов и консервов на основе мяса птицы для питания детей раннего возраста

Table 3. The ingredient composition of pate canned meat and canned poultry meat for the nutrition of young children

Наименование консервов	Ингредиенты
«Паштет из говядины с печенью»	Говядина, сливки, печень говяжья, морковь, масло растительное, лук, мука рисовая, вода питьевая, соль поваренная, сок лимонный концентрированный
«Паштет из мяса индейки с печенью»	Мясо индейки, сливки, морковь, печень говяжья, масло растительное, лук, мука рисовая, вода питьевая, соль поваренная
«Паштет из мяса цыпленка с печенью»	Мясо цыпленка, сливки, морковь, печень говяжья, масло растительное, лук, мука рисовая, вода питьевая, соль поваренная

Данные о показателях пищевой и энергетической ценности паштетных мясных консервов и консервов основе мяса птицы для питания детей раннего возраста в сравнении с современными требованиями к пищевой ценности мясных продуктов для питания детей раннего возраста представлены в табл. 4. Как следует из таблицы, паштетные консервы мясные и консервы на основе мяса птицы для питания детей раннего возраста могут служить источником животного белка (10,0–11,0 г/100 г продукта) и жира, в том числе молочного (источник – сливки из коровьего молока) и растительного (источник – растительное масло) (14,0–16,0 г/100 г продукта). Энергетическая ценность консервов 186–204 ккал/100 г.

Виды паштетных мясных консервов и консервов на основе мяса птицы для питания детей раннего возраста:

- «Паштет из говядины с печенью»,
- «Паштет из мяса индейки с печенью»,
- «Паштет из мяса цыпленка с печенью».

Все виды рассматриваемых паштетных консервов мясных и консервов на основе мяса птицы содержат легкоусвояемое гемовое железо (1,3–1,7 мг/100 г),

что при употреблении около 70 г данных паштетных консервов обеспечит удовлетворение физиологической потребности детей в возрасте от 1,5 года до 3 лет в железе примерно на 12% [12].

Новые виды паштетных консервов мясных и консервов на основе мяса птицы для питания детей раннего возраста отличает от традиционных консервов на мясной основе ингредиентный состав. Пищевая ценность мясных консервированных паштетов повышена за счет суммирования пищевой ценности отдельных компонентов (мясо или мясо птицы, субпродукты, растительное масло, сливки из коровьего молока, овощи). Данные продукты соответствуют требованиям к мясным консервам/консервам на основе мяса птицы (по содержанию белка) и пастеризованным мясным колбаскам для питания детей с 18 мес (по содержанию жира и поваренной соли) [8, 10]. Таким образом, рассматриваемые мясные продукты по показателям пищевой ценности наиболее приближены к специализированным пастеризованным мясным колбаскам для питания детей старше 1,5 года. Рацион детей этого возраста предусматривает использование

Таблица 4. Показатели пищевой и энергетической ценности паштетных мясных консервов и консервов на основе мяса птицы для питания детей раннего возраста

Table 4. Indicators of food and energy value of pate canned meat and canned poultry meat for the nutrition of young children

Пищевые вещества	Содержание в продукте (100 г)			Рекомендуемые уровни содержания пищевых веществ*, **	
	1	2	3	консервы*/**	колбаски*
Белок, г	11	10	10	8,5–15/Не менее 7,0	Не менее 15
Жир, г	16	14	14	3–12	16–20
Углеводы, г	4	5	5	–	–
Соль поваренная, г	0,7	0,7	0,7	Не более 0,4	Не более 1,5
Минеральные вещества:					
железо, мг	1,7	1,3	1,3	–	–
Энергетическая ценность, ккал	204	186	186	–	–

Примечание. *Технический регламент Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции» (ТР ТС 034/2013) (приложение 4); **«Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС (Раздел I, Глава II) в части требований к консервам мясным/консервам на основе мяса птицы для питания детей раннего возраста (пп. 12.4.1) и колбаскам мясным (мясосодержащим) пастеризованным для питания детей от 1,5 года (пп. 12.4.2).

специализированных пастеризованных мясных (мясосодержащих) колбасок [4].

На основании представленных данных рассматриваемые мясные консервы («Паштет из говядины с печенью») и консервы на основе мяса птицы («Паштет из индейки с печенью» и «Паштет из мяса цыпленка с печенью») могут быть использованы в питании детей старше 18 мес наравне или вместо специализированных колбасных изделий для питания детей с 1,5 года согласно рекомендациям (в количестве до 70 г/сут; например, в качестве дополнения к первым обеденным блюдам /в виде бутерброда с использованием пшеничного хлеба/ около 10 г/ или в составе вторых блюд как дополнение к гарниру).

В качестве потребительской упаковки для паштетных консервов мясных и консервов на основе мяса птицы для питания детей раннего возраста используется разрешенная в детском питании упаковка — стеклянные банки, герметично закупоренные металлическими крышками [13]. Срок годности мясных консервов для питания детей

раннего возраста при температуре хранения от 0 до +25 °С и относительной влажности воздуха не более 75% — не более 24 мес с даты изготовления, при защите от попадания прямых солнечных лучей. После вскрытия потребительской упаковки паштетных консервов допускается хранение продукта в холодильнике (при температуре от 0 до +6°С) не более 24 ч.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о соответствии рассматриваемых паштетных консервов мясных и консервов на основе мяса птицы современным представлениям о питании детей старше 1 года и об их соответствии санитарно-гигиеническим требованиям, предъявляемым к продуктам на мясной основе для питания детей раннего возраста [4, 8–11]. Использование готовых к употреблению консервированных паштетов на мясной основе и на основе мяса птицы позволит расширить ассортимент и обеспечить детей старше 1,5 года специализированными, высококачественными, сбалансированными и безопасными мясными продуктами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: Медицинское информационное агентство, 2017; 784. [Baby food. Guide for doctors. V.A. Tutelyan, I.Ya. Kon (eds). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2017; 784. (Russ)]
2. 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)]
3. *Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellof M., Embleton N., Fidler N., et al.* Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *JPGN* 2017; 64(1): 119–132. DOI: bit.ly/2j8cMPp
4. Национальная Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. Союз педиатров России. 2-е изд., испр. и доп. М.: ПедиатрЪ, 2016; 36. [The national Program of optimization of nutrition of children aged 1 to 3 years in the Russian Federation. Union of pediatricians of Russia. 2nd ed. Moscow: PEDIATR, 2016; 36. (in Russ)]
5. Химический состав российских продуктов. Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. М.: ДеЛи принт, 2002; 236. [The chemical composition of Russian products. I.M. Skurikhin, V.A. Tutelyan (eds). Moscow: Delhi print, 2002; 236. (in Russ)]
6. Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы содержания аминокислот, витаминов, макро-микроэлементов, органических кислот и углеводов. Под ред. И.М. Скурихина, М.Н. Волгарева. М.: Агропромиздат, 1987; 360. [The chemical composition of foods. Reference tables of amino acids, vitamins, macro-microelements, organic acids and carbohydrates I.M. Skurikhin, M.N. Volgarev (eds). Moscow: Agropromizdat, 1987; 360. (in Russ)]
7. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы (СанПиН 2.3.3.1940-05) «Организация детского питания. М., 2005; 13. [Sanitary and epidemiological rules and regulations (SanPiN 2.3.3.1940-05) “Organization of baby food”. Moscow, 2005, 13. (in Russ)]
8. Единые санитарно-эпидемиологические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утв. Решением комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 №299). Изменения №341, №456, №622, №889; №6), 881. // <http://docs.cntd.ru/document/902249109>. [Unified sanitary and epidemiological requirements for goods subject to sanitary and epidemiological surveillance (control) (approved). Decision of the customs Union Commission of 28.05.2010 №299). Changes N341, N456, N622, N889; N6, 881. (in Russ)] // <http://docs.cntd.ru/document/902249109>
9. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011) // <http://docs.cntd.ru/document/902320560>. [Technical Regulations of the Customs Union «On food safety» (TR CU 021/2011). (in Russ)] // <http://docs.cntd.ru/document/902320560>
10. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции» (ТР ТС 034/2013). // <http://docs.cntd.ru/document/499050564> [Technical Regulations of the Customs Union «On the safety of meat and meat products» (TR CU 034/2013). (in Russ)] // <http://docs.cntd.ru/document/499050564>
11. Технический регламент Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012) // <http://docs.cntd.ru/document/902359401>. [Technical Regulations of the Customs Union «Safety requirements for food additives, flavourings and technological means» (TR CU 029/2012). (in Russ)] // <http://docs.cntd.ru/document/902359401>
12. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации.

(МР 2.3.1.2432-08) 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. (MR 2.3.1.2432-08). Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009; 36. (in Russ)]

13. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности упаковки» (ТР ТС 005/2011) // <http://docs.cntd.ru/document/902299529>. [Technical Regulations of the Customs Union «On the safety of packing» (TR CU 005/2011). (in Russ)] // <http://docs.cntd.ru/document/902299529>

Поступила: 03.04.19

Received on: 2019.04.03

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).

Статья подготовлена при поддержке АО «ПРОГРЕСС».

The article was made with the support of Progress JSC.

Конфликт интересов:

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

*Conflict of interest:
The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.*

Проблемы определения пола у новорожденных: социальный, медицинский и юридический аспекты

Г.Н. Комкова¹, А.В. Басова²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Gender problems in newborns: social, medical and legal aspects

G.N. Komkova¹, A.V. Basova²

¹Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia;

²Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Цель исследования. Анализ современной литературы по вопросу правового регламентирования определения пола новорожденных, родившихся с нарушением полового развития в России и зарубежных странах, а также права таких детей на самоопределение половой принадлежности при достижении ими совершеннолетия.

Материал и методы. Обзор проведен на основании отечественной и зарубежной литературы, опубликованной по данной теме за последние 7 лет, в том числе в Pubmed.

Результаты. Выявлены современные проблемы правового регулирования определения пола новорожденных детей, родившихся с нарушением развития пола, на территории Российской Федерации.

Заключение. Право самоопределения половой принадлежности детьми, родившихся с нарушениями полового развития, при достижении ими совершеннолетия требует тщательного экспертного анализа медицинскими специалистами, так как с юридической точки зрения оно способствует более полной реализации конституционного принципа равенства независимо от пола и обеспечивает права человека в соответствии с его собственным восприятием и мироощущением.

Ключевые слова: новорожденный, ребенок, права, пол, нарушение развития пола, гермафродитизм, транссексуализм.

Для цитирования: Комкова Г.Н., Басова А.В. Проблемы определения пола у новорожденных: социальный, медицинский и юридический аспекты. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 124–128. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-124-128

Objective of the study. To analyze the modern literature on the legal regulation of the determination of the sex of newborns with disturbances of sexual development in Russia and abroad, as well as the right of these children for self-determination of their sex upon coming of age.

Material and methods. The review is based on the domestic and foreign literature published over the past 7 years, including in Pubmed. Results. There were revealed the modern problems of the legal regulation of determining the sex of newborns with developmental disorders in the territory of the Russian Federation.

Conclusion. The right to the sex self-determination of the children born with impaired sexual development upon coming of age requires careful analysis by medical experts, as from a legal point of view it contributes to a more complete implementation of the constitutional principle of equality regardless of gender and ensures human rights in accordance with their perception and attitude.

Key words: newborn, child, rights, gender, gender developmental disorder, hermaphroditism, transsexualism.

For citation: Komkova G.N., Basova A.V. Gender problems in newborns: social, medical and legal aspects. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 124–128 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-124-128

С развитием медицины проблема определения пола у новорожденных приобретает всю большую актуальность в демократических странах, в том числе в России. С конца XX века и по настоящее время в ряде европейских стран — Австрии, Великобритании, Новой Зеландии, Германии, а также в США, Канаде, Индии, странах Азии и Африки официально признается третий пол, к которому

относят гермафродитов и транссексуалов. Нормативное признание третьего пола является революционным в праве, однако признание в XVIII веке в европейских странах женского пола также являлось революционным нововведением того времени, ведь до конца XVII века в западных странах официально признавался только один пол — мужской, а женщина рассматривалась как неполноценный мужчина. Сегодня уже никого не удивляет действующая двоичная система пола.

Медицинский биолог и исследователь интерсексуальности А. Fausto-Sterling в 1993 г. выступила с предложением заменить двоичную систему пола пятиполой и за основу определения пола взяла строение гениталий (так определяется пол новорожденного): 1) обладатели женских гениталий — женщины; 2) обладатели мужских гениталий — мужчины; 3) обладатели смешанных гениталий — гермафро-

© Комкова Г.Н., Басова А.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Комкова Галина Николаевна — д.ю.н., проф., засл. юрист РФ, зав. кафедрой конституционного и муниципального права юридического факультета Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, ORCID: 0000-0002-2572-2443
410012 Саратов, ул. Астраханская, д. 83.

Басова Алла Викторовна — к.ю.н., асс. кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0001-9155-5957
410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

диты (гермы); 4) обладатели преимущественно женских, но с мужскими элементами гениталий — фемининные псевдогермафродиты (фермы); 5) обладатели преимущественно мужских, но с женскими элементами гениталий — маскулинные псевдогермафродиты (мермы) [1]. Предложение вызвало массу обсуждений среди ученых, а некоторые его оценили как новую прорывную теорию разделения пола. Позже в статье под названием «Пять полов», А. Fausto-Sterling [2] призналась, что своим предложением она пыталась привлечь внимание к тому, что представления о поле не до конца отражают существующую реальность.

Действительно, во все времена были люди, которые по своим морфологическим характеристикам не соответствовали стандартам определенного мужского или женского пола. Первые случаи гермафродитизма известны еще из древнегреческой мифологии (сын богов Гермеса и Афродиты Гермафродит обладал признаками женского и мужского пола), а первые случаи хирургического лечения данного заболевания были описаны древнегреческими врачами еще во II веке н.э.

В настоящее время вместо термина «гермафродитизм», который дословно с греческого переводится «двуполость», чаще всего применяются термины «нарушение полового развития», «нарушение половой дифференцировки», «нарушение формирования пола», так как первый термин воспринимается весьма уничижительно и может ввести в заблуждение несовершеннолетних пациентов и их родителей.

В России нет официального документа, устанавливающего алгоритм определения гражданского (иначе он называется паспортным, акушерским или аскриптивным, приписанным) пола ребенка. При рождении ребенка пол определяется акушерками на основании генитальной внешности новорожденного. В случае рождения ребенка с нарушением полового развития его половая принадлежность устанавливается после консультации со специалистами в данной области и проведения необходимых дополнительных исследований. Окончательный выбор гражданского пола ребенка осуществляют его родители (официальные представители) на основании мнений специалистов и с учетом таких факторов, как основной диагноз, внешнее строение наружных половых органов, возможность проведения адекватной хирургической коррекции, необходимость пожизненной гормональной терапии, риск развития злокачественных опухолей, религиозные и культурные традиции семьи [3].

Нарушение полового развития в человеческой популяции встречается с частотой 1 случай на 4500 живорожденных детей [4]. В России в открытом доступе отсутствует официальная статистика о числе детей, родившихся с нарушением полового

развития. Однако некоторые ученые не исключают увеличения числа таких детей в связи с распространением использования в питании беременных женщин генетически модифицированных продуктов. Отдельные экспериментальные исследования на животных, в корм которых добавляли различные генетически модифицированные культуры, выявили нарушения развития половых органов потомства этих животных [5].

В последнее время права людей, родившихся с нарушением полового развития, стали признавать в европейских странах, что продиктовано требованиями обеспечения гендерного равенства рядом международных правовых актов, являющихся международными стандартами, к которым должны стремиться государства в своей правовой деятельности. Согласно статье 2 Всеобщей декларации прав человека от 10.12.1948 г. [6] каждый человек должен обладать всеми правами и свободами, провозглашенными Декларацией, независимо от пола. Европейская конвенция «О защите прав человека и основных свобод» от 04.11.1950 г. [7] в статье 14 закрепляет запрет дискриминации по половому признаку. Люди, родившиеся с нарушением полового развития, не должны быть дискриминированы по каким-либо основаниям, и государство должно обеспечить законодательные гарантии их защиты.

Первой европейской страной, предоставившей возможность своим гражданам не быть ни женщиной, ни мужчиной, является Германия. С первого ноября 2013 г. в Германии вступила поправка к закону «О гражданском состоянии», согласно которой в свидетельствах о рождении в графу «пол» можно поставить прочерк в случаях, если ребенок рождается с физиологическими признаками обоих полов [8]. Благодаря этой поправке родители получили возможность не определять пол ребенка сразу после его рождения, а сделать это позднее или предоставить право выбора половой принадлежности самому ребенку при достижении им возраста 18 лет, так как в паспорте взрослого немца обязательно должен был быть указан традиционный пол. Однако в ноябре 2017 г. Конституционный суд Германии указал на то, что графа «пол» не должна быть ограничена только мужским или женским вариантами. К данному решению суд пришел, рассматривая жалобу лица, которое оспаривало свою принадлежность к женскому полу и добивалось записи в графе пол «разный». Медицинская экспертиза подтверждала, что подавший жалобу человек не является ни мужчиной, ни женщиной. Суд обязал парламентариев ввести поправки в законодательство до 31 декабря 2018 г., позволяющие определять половую принадлежность взрослых немцев как «иные», так как признание прав только мужчин и женщин способствует дискриминации прав гермафродитов [9].

В 2013 г. Австралия также приняла закон «О сексуальной ориентации, гендерной идентичности и интерсексуальном статусе», подрывающий существующий статус пола. Помимо женского и мужского пола признается интерсекс-статус физического лица, под которым следует понимать гормональные или генетические особенности человека, позволяющие определить: ни полностью женский, ни полностью мужской пол; или же сочетание женщины и мужчины; или же ни женщину, ни мужчину. Правительство Австралии утвердило специальные инструкции, касающиеся признания пола при рождении, которые в настоящее время реализуются системой здравоохранения страны. Теперь из документации, заполняемой при рождении младенца, удаляется указание на его пол [10].

В Швейцарии Национальная консультативная комиссия по медицинской этике выпустила заявление, в котором рекомендовала запретить хирургическое вмешательство над младенцами с отклонениями в развитии гениталий до тех пор, пока сам пациент в сознательном состоянии не даст согласия на подобного рода операцию. Комиссия полагала, что ничто не может гарантировать того, что медицинское вмешательство в подобных случаях пойдет на пользу ребенку, а потом и выросшему взрослому человеку. Комиссия руководствовалась идеей о том, что всякого рода вмешательства для выхода из подобного гендерного состояния — хирургическое или гормональное — возможны только с разрешения пациента в его сознательном возрасте; в противном случае это следует рассматривать как нарушение права человека на личную неприкосновенность и самоопределение [11].

В течение большей части XX века врачи во всем мире часто хирургически изменяли неоднозначные гениталии младенца исходя из того, какой пол смоделировать легче, и ожидали, что ребенок адаптируется. Во многих случаях они были неправы, так как исследования, проведенные в разных странах, в том числе в США, показали, что большинство детей, перенесших операцию по моделированию пола, идентифицировали себя с другим полом, даже если их пол был смоделирован врачами исходя из генетической их принадлежности. В настоящее время Американская академия педиатрии советует врачам лечить таких детей в соответствии с их предпочитаемым полом, независимо от их внешнего вида или генетики [12].

Более того, американские врачи указывают на то, что хирургическая коррекция пола новорожденных в 39% случаев приводит к повреждению половых нервов детей и, став взрослыми, они испытывают отсутствие чувствительности в интимных отношениях, тогда как 100% из тех, кто не проходил генитальных операций, не испытывают таких трудностей. В США довольно часто инициируются судебные разбирательства по обвинению врачей в калечащих опе-

рациях на половых органах детей с нарушением полового развития, повлекшие нарушение прав человека. Все большее число представителей американского общества выступают за признание прав и физиологических особенностей таких детей [13].

В Польше также было проведено исследование жизни гермафродитов, перенесших хирургическое моделирование пола на основе решения консилиума, состоящего из детского хирурга, детского эндокринолога и генетика, при информированном добровольном согласии родителей на коррекцию пола по результатам генетических тестов, гормональной оценки функции половых желез и анатомического строения наружных и внутренних половых органов. Оказалось, что большая часть пациентов имеет низкую самооценку, испытывает нравственные страдания, считает себя изуродованными и не воспринимает свой официальный пол, так как он не соответствует их чувству сексуальной принадлежности. Кроме того, такие дети, став взрослыми, обвиняют родителей и врачей в том, что решения по определению или изменению пола принимались без их информированного согласия в раннем детстве, а сейчас они не удовлетворены своей сексуальной жизнью по причине коррекции их пола [14]. Следует отметить, что большинство детей могут определить свой пол и проявлять гендерное поведение только в возрасте 2,5–3,5 года, но дети с нарушением полового развития испытывают в этом трудности, поэтому определение пола с учетом мнения ребенка раннего возраста, на наш взгляд, качественно не решит вопрос о его половой принадлежности.

Примером может служить обстоятельства дела судебного решения №DF-15-09887-S двести пятьдесят пятого судебного округа г. Даллас, штата Техас, США от 20 августа 2018 г. Мальчик Джеймс Янгер в своем шестилетнем возрасте не мог четко определить свою половую принадлежность и идентифицировал себя то мальчиком, то девочкой в зависимости от того, что говорили ему родители. Его мать, довольно известный в Техасе педиатр, в суде доказывала, что ее сын на самом деле дочь. Она называла мальчика Луной, наряжала исключительно в девичьи платья, красила ногти и требовала от суда запретить ребенку видиться с отцом, с которым находилась в разводе. Ее юристы убеждали суд, что Джеймс Янгер — трансгендерный ребенок и по своему выбору носит имя Луна, под которым и известен одноклассникам. Однако его отец считал, что мать намеренно вводит ребенка в заблуждение и настаивал на том, что сын слишком мал, чтобы разобраться со своей половой принадлежностью. Более того, во время встреч с папой Джеймс отказывался носить женскую одежду и вел себя как обычный мальчик. Но суд уже проигнорировал здравый смысл — отцу мальчика запретили одевать его в мужскую одежду [15].

Данная ситуация неприемлема для общества, необходимо пресекать попытки навязывания трансгендерной идентификации ребенку в детском возрасте, так как это может весьма отрицательно сказаться на формировании его как личности и привести к расстройствам психики несовершеннолетнего, а затем и взрослого человека. Трудности подросткового возраста, проявляющиеся в негативизме, подростковой депрессии, проблемах восприятия своего физического образа, указывают на то, что изменение пола ребенка в подростковом возрасте проводить также нецелесообразно.

Все больше ученых высказывают мнение, что пациенты с расстройством полового развития из-за сложности определения предпочтительного пола ребенка, родившегося с женскими и мужскими половыми органами, должны получать долгосрочную медицинскую и психологическую помощь, предоставляемую многопрофильными центрами, имеющими достаточный опыт лечения этого расстройства, и торопиться с хирургическим вмешательством по коррекции пола не следует [16].

Гермафродиты часто отмечают несовпадение своей половой принадлежности, указанной в документах, удостоверяющих личность, с их фенотипическими данными, что приводит к длительным процедурам установления их личности при прохождении границы в аэропорту, вступлении в наследство, заключении брака, а также к моральным страданиям. Данные проблемы не остались незамеченными даже в средневековом европейском законодательстве, поскольку наследование состояния и титула во многих странах того времени зависело от пола наследника и наличие у человека сочетания мужских и женских анатомических признаков выходило далеко за рамки любопытных курьезов. Так, решением суда в Англии в XVI веке было принято, что порядок наследования следует основывать на «признаках того пола, которые преобладают», т.е. на признаках, которые доминируют в анатомии данного лица при достижении им совершеннолетия [17].

Перед государствами, в том числе Россией, стоит сложная проблема: с одной стороны, необходимо обеспечить половую идентичность мужчин и женщин, создать условия для их развития, а с другой стороны, обеспечить отсутствие дискриминации по признаку пола.

Признание Конституцией РФ равенства независимо от пола позволяет утверждать, что каждый индивид представляет такую же социальную ценность, как и другие, а его интересы не менее значимы, чем общественные и государственные, поэтому в России также должен быть создан правовой механизм, обеспечивающий равенство развития, обучения, участия в общественной жизни, труда и отдыха граждан, которые не являются стан-

дартными представителями женского или мужского пола, тем более что их отклонение от стандартного пола является заболеванием, что требует признания их равенства прав и свобод. Применительно к роли государства в обеспечении равенства прав человека независимо от пола должна действовать та же конструкция, которая применима к равенству независимо от других биологических составляющих человека: расы, цвета кожи, национальности, которые даются человеку при рождении и не зависят от его воли. Государство должно всеми имеющимися в его распоряжении правовыми и организационными средствами не допустить дискриминацию таких людей, которые относятся к биологическому меньшинству, в том числе по признаку пола.

Признание зарубежными демократическими странами третьего пола мы оцениваем положительно, так как оно позволяет организовать более качественную медицинскую помощь гражданам с нарушением полового развития и обеспечивает реализацию равенства их прав в обществе. Признание равенства независимо от пола в ст. 4 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [18] указывает на необходимость нормативного обеспечения алгоритма определения пола новорожденных и лечения детей с нарушениями полового развития исходя из опыта российских и зарубежных исследований по лечению таких детей и из их удовлетворенности в совершеннолетнем возрасте качеством оказанной медицинской помощи по коррекции пола.

Право самостоятельного определения половой принадлежности детьми с нарушением полового развития российское общество только осмысливает, что позволяет неоднозначно его оценивать с точки зрения как медицины, так и права. Права и роль родителей в данном процессе тоже подлежат переосмыслению. С учетом зарубежной практики и распространения информации о ней при современных средствах коммуникации по всему миру право «нестандартных» по полу детей необходимо широко обсуждать уже сегодня и выработать правильный механизм обеспечения равенства их прав и свобод в обществе. На наш взгляд, в отсутствие медицинских показаний к срочной хирургической коррекции пола (онкологического риска) решение о проведении такой операции должен принимать сам человек, родившийся с признаками обоих полов, по достижению им совершеннолетия, а графу «пол» до этого времени следует оставлять незаполненной. Это будет не только способствовать более полной реализации конституционного принципа равенства независимо от пола, но и обеспечивать возможность половой идентификации человека в соответствии с его собственным восприятием и мироощущением.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Комкова Г.Н., Абаева Е.А., Басова А.В. Права женщин и мужчин в России: реализация принципа равенства. Под ред. Г.Н. Комковой. М.: Проспект, 2019; 216. [Komkova G.N., Abaeva E.A., Basova A.V. Rights of women and men in Russia: implementation of the principle of equality. G.N. Komkova (ed.). Moscow: Prospect, 2019; 216. (in Russ)]
2. Fausto-Sterling A. The five sexes, revisited. <https://pdfs.semanticscholar.org/ad41/8ca5feccd4aed7c823a3c3d6f75351ba744d.pdf>
3. Сальникова И.А., Уварова Е.В., Колодкина А.А., Мамедова Ф.Ш., Трофимов Д.Ю. Нарушение детерминации пола и половой дифференцировки ребенка, зарегистрированного в женском поле. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2018; 14(3): 92–103. [Salnikova I.A., Uvarova E.V., Kolodkin A.A., Mamedov F.S., Trofimov D.Yu. Violation of sex determination and sexual differentiation of the child, was in the women's field. Reproductive health of children and adolescents (Pediatric adolescent reproductive health) 2018; 14(3): 92–103. (in Russ)]
4. Латышев О.Ю., Санникова Е.С., Самсонова Л.Н., Киселева Е.В., Окминян Г.Ф., Дондуп О.М., Касаткина Э.П. Нарушение формирования пола 45,X/46,XY: клинико-лабораторная характеристика пациентов. Бюллетень сибирской медицины 2017; 16(3): 87–96. [Latyshov O.Yu., Sannikova E.S., Samsonova L.N., Kiseleva E.V., Okminyan G.F., Dondup O.M., Kasatkina E.P. Violation of the formation of sex 45,X/46,XY: clinical and laboratory characteristics of patients. Byulleten' sibirskoy meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine) 2017; 16(3): 87–96. (in Russ)]
5. Ермакова И.В. Генетически-модифицированные организмы – новая угроза. Стандарты и качество 2013; 5: 70–73. [Ermakova I.V. Genetically modified organisms – a new threat. Standarty i kachestvo (Standards and quality) 2013; 5: 70–73. (in Russ)]
6. Декларация прав человека 1948 года (принята Генеральной Ассамблеей ООН 10.12.1948). Российская газета 1995; 67. [Universal Declaration of human rights 1948 (adopted by the UN General Assembly 10.12.1948). Rossijskaya gazeta (Russian newspaper) 1995; 67. (in Russ)]
7. Конвенция о защите прав человека и основных свобод (Заключена в г. Риме 04.11.1950) (с изм. от 13.05.2004). Собрание законодательства РФ. 2001; 2: ст. 163. [European Convention on Human Rights (Concluded in Rome 04.11.1950) (Rev. from 13.05.2004). Meeting of the legislation of the Russian Federation. 2001; 2: ст. 163. (in Russ)]
8. Personenstandsgesetz: Bundesgesetz vom 19 Februar 2007 (herausgegeben am 18 Dezember 2018). Bundesgesetzblatt. 2007; 1: s. 2639. [Civil Status Act: Federal Act of 19 February 2007 (edition of 18.12.2018). Federal Law Gazette 2007; 1: art. 2639. (in FRG)]
9. Beschluss des Bundesverfassungsgerichts am 10. Oktober 2017 – 1 BvR 2019/16. https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2017/10/rs20171010_1bvr201916.html. Ссылка активна на 25.03.2019.
10. Sex Discrimination Amendment (Sexual Orientation, Gender Identity and Intersex Status) Act № 98, 2013. <https://www.legislation.gov.au/Details/C2013A00098>. Ссылка активна на 27.03.2019.
11. National Advisory Commission on Biomedical Ethics NEK-CNE (November 2012). On the management of differences of sex development. Ethical issues relating to «intersexuality». Opinion No. 20 2012. Berne. https://web.archive.org/web/20150423213245/http://www.nek-cne.ch/fileadmin/nek-cne-dateien/Themen/Stellungnahmen/en/NEK_Intersexualitaet_En.pdf Ссылка активна на 25.02.2019.
12. Brain. US proposal for defining gender has no basis in science. Nature 2018; 563(7729): 5. DOI: 10.1038/d41586-018-07238-8
13. Raveenthiran V. Neonatal sex assignment in disorders of sex development: a philosophical introspection. J Neonatal Surg 2017; 6(3): 58. DOI: 10.21699/jns.v6i3.604
14. Bajszczak K., Slowikowska-Hilczler J. Therapeutic problems in disorders of sex development. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab 2016; 22(1): 26–31. DOI: 10.18544/PEDM-22.01.0047
15. Decision on Complaint № DF-15-09887-S of Two-Hundred and Fifty-Fifth Judicial District of Dallas, Texas, USA. <https://savejames.com/wp-content/uploads/2018/09/Younger-VS-Georgulas.pdf>. Ссылка активна на 27.03.2019.
16. Mendonca B.B. Gender assignment in patients with disorder of sex development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014; 21(6): 511–514. DOI: 10.1097/MED.000000000000115.
17. Бутовская М.Л. Антропология пола. М., 2013; 28. [Butovskaya M.L. The Anthropology of gender. Moscow, 2013; 28. (in Russ)]
18. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2018). Собрание законодательства РФ 2011; 48: ст. 6724. [About bases of protection of health of citizens in the Russian Federation. The Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ (edition of 27.12.2018). Sobranie zakonodatel'stva RF (Meeting of the legislation of the Russian Federation) 2011; 48: Art. 6724. (in Russ)]

Поступила: 06.04.19

Received on: 2019.04.06

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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



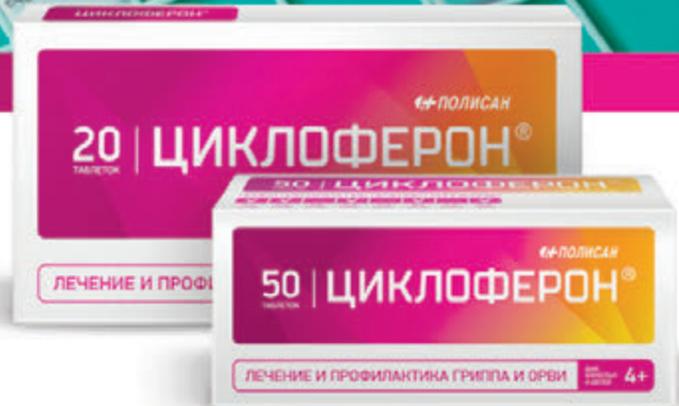
УМНОЕ ЛЕКАРСТВО
для лечения и профилактики
ГРИППА и ОРВИ

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., Тютева 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. Харитоновна, 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).



25–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XX ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



М+Э МЕДИ Экспо

Контактная информация

Участие в научной программе

Баранов Игорь Иванович
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Участие в выставке

Ранская Светлана
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов

Лазарева Елена
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

Регистрация участников

Сизова Мария
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Аккредитация СМИ

Дмитрий Хубларов
Тел. +7 (495) 721-88-66 (125)
Моб. +7 (968) 599-41-74
E-mail: pr@mediexpo.ru

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
Сайт: www.mediexpo.ru

Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru



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, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА

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

Уважаемые коллеги!

Не забудьте подписаться на наш журнал

«Российский вестник перинатологии и педиатрии»

Подписка осуществляется по каталогам «Роспечать»
и «Пресса России» в любом отделении связи РФ.

Подписка по безналичному расчету (для организаций) принимается в соответствии с процедурой, утвержденной Федеральной службой почтовой связи РФ. Индекс подписки – 73066 (Роспечать); 43519 (Пресса России).

Подписка для частных лиц принимается по форме Ф.СП-11
в любом отделении связи РФ.

Индекс – 73065(Роспечать); 43516 – (Пресса России).

Наше издание представлено
в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

На платформе eLIBRARY.ru в платном доступе размещены полные электронные версии журналов за текущий год,
а также архивные номера с различными формами подписки

Уважаемые коллеги!

В №2 в статье Андреевой Э.Ф., Савенковой Н.Д. Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2019, 64:(2): 22–29. Были допущены ошибки:

С. 22 Широко обсуждаются возможности предимплантационной диагностики АРПП и АДПП, которая позволяет полностью исключить возможность новых случаев заболевания в семьях группы риска [6–8]. (Следует читать: предимплантационной)

С. 25 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 С1–3А (СКФ более 45 мл/мин/1,73 м²) при быстром прогрессировании или прогнозе быстрого прогрессирования. (Следует читать: моложе 50 лет)

С. 27 По результатам рандомизированного двойное-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. (Следует читать: двойного слепого плацебо-контролируемого...)

Редакция приносит свои извинения авторам статьи!