



МОНТЕЛУКАСТ
4 мг, 5 мг, 10 мг

ОДНА ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

НА ОДНОМ ДЫХАНИИ



-  Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 2-х лет²
-  Купирование дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей с 2 лет²
-  Альтернатива низким дозам ИГКС¹
-  Удобство применения без техники ингаляции²

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2013 г. 2. Инструкция по применению препарата Синглон®.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru
Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 64

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

4.2019

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»

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 № 343
Отпечатано в типографии:
ООО «СОФИТ»
115516, г. Москва,
Кавказский бульвар, д. 57

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
Балыкова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Геппе 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
Малаянская 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
Вялова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гусаев 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

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 64

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

4.2019

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»

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. Sci., Moscow, Russia
Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Baeva 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, Prof., Moscow, Russia
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zaprudnov A.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrin B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kuchinov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Rykov M.V., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia
Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia
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
Zabolotskiy 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
Perenovsky P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

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

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

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor):
ПИ № ФЦ77-56436 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 № 343
Typography: LLC «Tipografiya Soffit»
115516, Moscow,
Kavkazskij bulvar, 57

ПЕРЕДОВАЯ

Бокерия Е.Л.
Перинатальная кардиология: настоящее и будущее.
Часть II: нарушение ритма сердца и проводимости

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю.,
Школьникова М.А., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н.,
Ковалев И.А.
Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения

Ковтун О.П., Цывян П.Б.
Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сухих Г.Т., Дегтярева А.В., Силачев Д.Н., Горюнов К.В.,
Дубровина И.В., Ушакова Л.В., Дегтярев Д.Н.
Терапевтический эффект мультипотентных мезенхи-
мальных стромальных клеток, полученных из пупови-
ны человека, у пациента с синдромом Криглера–Най-
яра I типа

Михайлин Е.С., Иванова Л.А.
Особенности состояния новорожденных, родившихся
у несовершеннолетних матерей

Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И., Настаусева Т.Л.,
Иванова О.А., Когутницкая М.И., Першина Е.С.
Медико-психологические особенности матерей, ро-
дивших недоношенных детей

Гармаева В.В., Дементьева Г.М., Кушнарева М.В.,
Байдакова Г.В., Сухоруков В.С., Кешишян Е.С.,
Захарова Е.Ю.
Нарушения карнитинового обмена у недоношенных
новорожденных детей с «вентилятор-ассоциирован-
ной» пневмонией

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бурганова Г.Р.,
Певнев Г.О., Мавликеев М.О., Киясов А.П.,
Низамутдинов Е.З., Любин С.А., Сатрутдинов М.А.,
Пшеничный П.В.
Лимфоциты слизистой оболочки кишечника при нео-
натальном сепсисе

Юрева Э.А., Воздвиженская Е.С., Кушнарева М.В.,
Семьякина А.Н., Харабадзе М.Н., Сухоруков В.С.
Гипоксический синдром при наследственных болезнях
соединительной ткани

Красножен В.Н., Закирова А.М., Маланичева Т.Г.,
Рашитова Э.Л.
Новые подходы к оптимизации профилактики рекур-
рентных респираторных заболеваний в дошкольном
возрасте

Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Скирда Т.А., Бунин С.В.,
Власов Е.В.
Клинико-диагностические особенности коклюша у де-
тей старшего возраста

Скакодуб А.А., Геппе Н.А., Адмакин О.И., Мамедов А.А.,
Шпитонкова О.В.
Анализ этиопатогенетических и клинических особен-
ностей течения хронического рецидивирующего аф-
тозного стоматита у детей с ревматическими заболева-
ниями

EDITORIAL

6 Bockerija E.L.
Perinatal cardiology: the present and the future.
Part II: cardiac arrhythmias and conduction

LITERATURE REVIEW

11 Groznova O.S., Miklashevich I.M., Voinova V.Yu.,
Shkolnikova M.A., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N.,
Kovalev I.A.
Biomarkers of early cardiovascular aging

19 Kovtun O.P., Tsyvian P.B.
Pre-eclampsia of the mother and programming of the child's
cardiovascular health

ORIGINAL ARTICLES

26 Sukhikh G.T., Degtyareva A.V., Silachev D.N.,
Gorunov K.V., Dubrovina I.V., Ushakova L.V.,
Degtyarev D.N.
Therapeutic effect of human umbilical cord-derived multi-
potent mesenchymal stromal cells in a patient with Crigler–
Najjar syndrome type I

35 Mikhailin E.S., Ivanova L.A.
Features of the state of newborns born to underage mothers

38 Korotaeva N.V., Ippolitova L.I., Nastausheva T.L.,
Ivanova O.A., Kogutnitskaya M.I., Pershina E.S.
Psychological features of mothers who have given birth to
premature infants

45 Garmaeva V.V., Dementeva G.M., Kushnareva M.V.,
Baydakova G.V., Sukhorukov V.S., Keshishyan E.S.,
Zakharova Ye.Yu.
Disorders of carnitine metabolism in premature infants with
“fan-associated” pneumonia

52 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Burganova G.R.,
Pevnev G.O., Mavlikeev M.O., Kiyasov A.P.,
Nizamutdinov Ye.Z., Lyubin S.A., Satrutdinov M.A.,
Pshenichny P.V.
Intestinal mucosal lymphocytes in neonatal sepsis

60 Yureva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Kushnareva M.V.,
Semyachkina A.N., Kharabadze M.N., Sukhorukov V.S.
Hypoxic syndrome in hereditary diseases of connective tissue

65 Krasnozhen V.N., Zakirova A.M., Malanicheva T.G.,
Rashitova E.L.
New approaches to the prevention of recurrent respiratory
diseases in preschool age

70 Popova O.P., Mazankova L.N., Skirda T.A., Bunin S.V.,
Vlasov E.V.
Clinical and diagnostic features of pertussis in older children

76 Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakina O.I., Mamedov A.A.,
Shpitonkova O.V.
Analysis of etiopathogenetic and clinical features for chronic
recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic
diseases

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Миненкова Т.А., Мизерницкий Ю.Л., Разинькова Н.С.,
Сережкина А.В., Костюченко М.В.
Синдром Хаммана–Риша у ребенка раннего возраста

Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В.,
Сластникова Е.С., Шайдуллина М.Р., Криницкая Н.В.,
Шакирова А.Р., Печерица О.Г.
Сахарный диабет и семейная гиперхолестеринемия
у ребенка – реальность?

ОБМЕН ОПЫТОМ

Узунова А.Н., Онищенко Н.А.
Анализ причин перинатального риска и структура па-
тологии у недоношенных детей г. Челябинска, рожден-
ных с экстремально низкой и очень низкой массой тела

Захарова Н.И., Янин В.А., Мalyutina Л.В.,
Крикунова В.Л., Халимова О.А., Хлебущкина В.М.
Опыт организации индивидуального банка грудного
молока в перинатальном центре

Блохин Б.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л.,
Ситников И.Г., Лазарева С.Г., Бальцерович Н.Б.,
Перминова О.А., Жиглинская О.В., Кощавцева М.Ю.
Результаты многоцентрового двойного слепого плаце-
бо-контролируемого исследования применения жид-
кой формы Анаферона детского в лечении острых ре-
спираторных инфекций верхних дыхательных путей

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Агапитов Л.И., Черепнина И.В.
Диагностика и лечение артериальной гипертензии
у детей и подростков в свете новых клинических реко-
мендаций Американской академии педиатрии

Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А.
Антилейкотриеновые препараты в современной педи-
атрической практике

Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А., Федотова О.Б.
Кисломолочные продукты в питании детей раннего воз-
раста: эволюция от традиционных к функциональным

НЕКРОЛОГ

Памяти Игнатовой М.С.

Памяти Грачевой А.Г.

Тезисы XVIII Российского конгресса «Инновационные
технологии в педиатрии и детской хирургии» с
международным участием

CLINICAL CASES

83 Minenkova T.A., Mizernitsky Yu.L., Razinkova N.S.,
Serezhkina A.V., Kostyuchenko M.V.
Hamman–Rich syndrome in a young child

88 Galimova L.F., Sadykova D.I., Leontyeva I.V.,
Slastnikova E.S., Shaidullina M.R., Krinickaya N.V.,
Shakirova A.R., Pecheritsa O.G.
Diabetes and family hypercholesterolemia in a child: is it
real?

EXPERIENCE EXCHANGE

92 Uzunova A.N., Onishchenko N.A.
Analysis of the perinatal risk causes and the structure of pa-
thology in premature children in Chelyabinsk, born with ex-
tremely low and very low body weight

99 Zakharova N.I., Yanin V.A., Malyutina L.V.,
Krikunova V.L., Khalimova O.A., Khlebushkina V.M.
The experience of organizing an individual bank of breast
milk at the perinatal center

105 Blokhin B.M., Shamsheva O.V., Chernaya N.L.,
Sitnikov I.G., Lazareva S.G., Balzerovich N.B.,
Perminova O.A., Zhiglinskaya O.V., Koshavtseva M.Yu.
Results of a multicentre double-blind placebo-controlled
randomized trial of the liquid form of Anaferon for children
in the treatment of acute upper respiratory tract infections

FOR THE PRACTITIONER

114 Agapitov L.I., Cherepnina I.V.
Diagnostics and treatment of arterial hypertension in chil-
dren and adolescents, overview of new clinical guidelines
of the American Academy of Pediatrics

128 Mizernitsky Yu.L., Sulaimanov Sh.A.
Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice

133 Faizullina R.A., Samorodnova E.A., Fedotova O.B.
Dairy products in the nutrition of young children: the evolu-
tion from tradition to functionality

OBITUARY

141 Memory Ignatova M.S.

142 Memory Gracheva A.G.

147 Theses of the XVII Russian Congress "Innovative
technologies in pediatrics and pediatric surgery" with
international participation

Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть II: нарушение ритма сердца и проводимости

Е.Л. Бокерия

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

Perinatal cardiology: the present and the future. Part II: cardiac arrhythmias and conduction

E.L. Bockerija

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

В статье обсуждается современное состояние проблемы оказания помощи плодам, новорожденным и детям с нарушениями ритма сердца и проводимости. Рассмотрены особенности пренатальной диагностики аритмий и аспекты ведения беременности и родов женщин с указанной патологией у плода. Проведен анализ существующих проблем в диагностике и лечении нарушений ритма сердца у детей. Обоснована необходимость введения понятия «перинатальной кардиологии» и сформулированы основные вопросы, требующие решения на данном этапе ее развития.

Ключевые слова: плод, новорожденный, фетальная аритмология, нарушение ритма сердца и проводимости, аритмия.

Для цитирования: Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть II: нарушение ритма сердца и проводимости. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 6–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-6-10

The article discusses the current state of the medical care for fetuses, newborns and children with cardiac rhythm and conduction disturbances. The authors discuss the features of prenatal diagnostics of arrhythmias and management of pregnancy and childbirth of women with this pathology of the fetus. They analyze the diagnostics and treatment issues of arrhythmias in children. The article substantiates the introduction of the perinatal cardiology concept and formulates the main issues of this stage of development.

Key words: fetus, newborn, fetal arrhythmology, cardiac rhythm and conduction disturbances, arrhythmia.

For citation: Bokerija E.L. Perinatal cardiology: the present and the future. Part II: cardiac arrhythmias and conduction. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 6–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-6-10

Развитие медицинских технологий привело к колоссальным успехам в области диагностики и лечения нарушений ритма сердца и проводимости у взрослых пациентов. В детском возрасте встречаются все известные виды аритмий, однако причины их развития отличны от таковых у взрослых. В ряде случаев нарушение ритма может быть зафиксировано еще у плода и причиной может быть анатомический фактор, перенесенная инфекция или генетически обусловленное заболевание. Полиморфизм этиологических факторов развития аритмий и возраст пациентов определяет сложности диагностики и лечения данного заболевания у детей.

Ни на каком другом этапе жизненного цикла человек не подвергается такому большому риску необъяснимой и неожиданной смерти, как в период внутриутробного развития. Риск внезапной смерти на сроке от 20 до 40 нед гестации составляет от 6 до 12

случаев на 1000 плодов в год. Это столько же, а в некоторых этнических группах и выше, чем риск смерти во взрослой популяции с диагностированным коронарным заболеванием за тот же период (от 6 до 12 смертей на 1000 пациентов в год) [1]. Важно подчеркнуть, что в части случаев это предотвратимые потери, решение проблемы которых в условиях снижения рождаемости становится особенно актуальным.

Фетальная аритмология — относительно «молодая» область медицины, однако за достаточно короткое время достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении нарушений ритма сердца плода. Основные сложности заключаются прежде всего в отсутствии возможности зарегистрировать непосредственно электрокардиограмму (ЭКГ) плода для определения местонахождения эктопического очага. Метод магнитокардиографии очень перспективный, но имеет ограничения вследствие дороговизны и соответственно не может стать общепринятым для диагностики аритмии плода. Единственно доступный метод, позволяющий не только выявить аритмию, но и определить ее характер и потенциальную опасность, — ультразвуковое исследование. Однако в стандартном протоколе ультразвукового обследования беременной женщины требуется лишь указать частоту сокращений сердца (ЧСС) плода. Для диагностики аритмии имеет значение, в каком

© Бокерия Е.Л., 2019

Адрес для корреспонденции: Бокерия Екатерина Леонидовна — д.м.н., советник директора, зав отделением патологии новорожденных и недоношенных детей №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8898-9612 e-mail: e_bokeriya@oparina4.ru 117997 г. Москва, ул. акад. Опарина, д. 4

отделе сердца (предсердиях и/или желудочках) осуществляется оценка частоты сокращений. Так, выявление ЧСС 110 уд/мин при подсчете на уровне выводного отдела желудочков без оценки частоты сокращений на уровне овального окна (предсердия) может привести к ошибочному диагнозу синусовой брадикардии. В то же время у такого плода возможно трепетание предсердий и при подсчете частоты сокращений на уровне предсердий она может составлять более 400 уд/мин. Полная атриовентрикулярная блокада у плода также может быть ошибочно диагностирована как выраженная синусовая брадикардия (дистресс плода) при оценке частоты сокращений только на уровне желудочков. В исследовании Y. Mivelaz и соавт. [2] показано, что определение ЧСС на уровне входного/выводного отдела желудочков не позволяет верифицировать удлинение атриовентрикулярного проведения возбуждения. В то же время оценка ЧСС на уровне верхней полой вены/восходящей аорты четко демонстрирует наличие указанных изменений. Следует признать, что в нашей стране в программе подготовки врачей пренатальной диагностики отсутствуют алгоритмы верификации нарушений ритма сердца и проводимости и не обсуждается оценка ЧСС на уровне разных его отделов.

Проблема терапии выявленных нарушений также определяется несколькими факторами. Прежде всего, медикаментозная терапия непосредственно у плода возможна, однако является инвазивной и не всегда оправдана. Трансплацентарный путь введения препаратов осложняется вероятностью побочных эффектов у матери. Очень тонкая грань, которая существует между возможностью лечения и вероятностью внутриутробной гибели плода, при злокачественных формах нарушений ритма сердца зачастую заставляет сделать выбор в пользу досрочного родоразрешения. Высокая степень недоношенности и незрелости ребенка в сочетании с внутриутробно развившейся недостаточностью кровообращения в случае преждевременных родов определяют высокий риск ранней неонатальной смерти и/или крайне торпидное течение аритмии. В то же время злокачественные виды аритмий (наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий, полная поперечная блокада) в сочетании с водянкой плода служат причиной внутриутробной смерти в 3–30% случаев [1, 3, 4].

Транзиторные аритмии (единичная желудочковая и предсердная экстрасистолия, синусовая тахикардия) встречаются в 15–32% случаев и не требуют специального лечения. Наджелудочковая тахикардия диагностируется у 1 из 5 тыс. плодов [3]. Трепетание предсердий встречается в 30–46% всех случаев фетальных тахикардий. Отсутствие мировой статистики случаев фетальных аритмий обусловлено в первую очередь трудностями в выявлении данной патологии сердца. Необходимо подчеркнуть ведущую роль общепринятого осмотра беременной женщины

и аускультации сердца плода как скрининг-метода диагностики фетальной аритмии. Более половины всех нарушений ритма у плода диагностируется в III триместре беременности. С одной стороны, это свидетельствует о возможности длительной компенсации имеющейся патологии, с другой — объясняется более частыми посещениями женщиной врача на этом сроке гестации. Обнаружение фетальной аритмии на ранних сроках беременности ассоциируется с высоким риском внутриутробной смерти.

Анализируя опубликованные данные в целом, можно отметить, что большинство авторов придерживаются единого мнения относительно необходимости лечения всех детей с тахикардиями, независимо от наличия/отсутствия явлений недостаточности кровообращения. Препаратом выбора в настоящее время по-прежнему считается дигоксин, назначаемый трансплацентарно (матери). По достижении срока гестации 35–36 нед и сохранении аритмии ставится вопрос о досрочном родоразрешении (способ — естественные роды или кесарево сечение, выбирается исходя из целого ряда показаний). Общеизвестно, в настоящее время более агрессивное лечение (назначение 2 препаратов или внутривенное введение лекарственного препарата матери) плодов с сопутствующей водянкой во избежание внутриутробной гибели.

Крайне важна в терапии нарушений ритма у плода совместная работа акушеров-гинекологов, педиатров и кардиологов. Направление беременных женщин с фетальной аритмией в специализированный центр не только уменьшает риск внутриутробной смерти, но и снижает частоту преждевременных родов и родоразрешения путем операции кесарево сечение.

Собственный опыт диагностики и лечения фетальных аритмий насчитывает уже более 15 лет [5]. Следует признать, что выявление тахикардии у плода старше 28 нед в большинстве случаев приводит к экстренному родоразрешению женщин. Это объясняется отсутствием знаний о возможностях фетальной аритмологии и распространенным убеждением о развитии аритмии вследствие острой гипоксии плода и прекращении нарушения ритма сердца сразу после родоразрешения. Имеющиеся данные наглядно демонстрируют высокую вероятность медикаментозной кардиоверсии даже в случае водянки при назначении адекватной антиаритмической терапии плоду. Использование правильно подобранных препаратов в сочетании с ежедневным контролем состояния матери и плода позволяет не только восстановить ритм и пролонгировать беременность, но и родоразрешать женщину через естественные родовые пути. В конечном счете это снижает перинатальную и неонатальную заболеваемость и смертность. Кроме того, процент рецидива тахикардии плода после рождения при восстановлении и удержании синусового ритма внутриутробно составляет менее 50%.

Фетальные брадиаритмии представляют собой еще более серьезную проблему как с точки зрения диагностики и лечения, так и для определения дальнейшего прогноза для жизни и здоровья не только будущего ребенка, но и беременной женщины. Так, синусовая брадикардия (ЧСС плода от 80 до 110 уд/мин) может быть, с одной стороны, проявлением дистресса плода, а с другой — синдромом удлинненного интервала $Q-T$. В первом случае адекватная акушерская помощь позволит сохранить жизнь и здоровье ребенку, а во втором преждевременное родоразрешение будет ошибочным решением и не решит проблему генетически обусловленной аритмии. Внутриутробная гибель плода или мертворождение происходит в 1 случае из 160 беременностей. Одной из причин такого фатального исхода для плода может быть синдром удлинненного интервала $Q-T$. При аутопсийном исследовании 91 плода для выявления ионных каналопатий было показано, что в 3,3% ($n=3$) случаев имелись миссенс-мутации, ассоциирующиеся с I типом синдрома удлинненного интервала $Q-T$. У 8 плодов были выявлены генетические изменения, приводящие к нарушениям обмена ионов и каналопатиям [1, 6]. Полиморфизм проявлений синдрома удлинненного интервала $Q-T$ от бессимптомного носительства до выраженной брадикардии и желудочковой тахикардии во многих случаях не позволяет его своевременно диагностировать. Однако даже в случае своевременной диагностики данного заболевания маршрутизация беременной женщины или ребенка в нашей стране не определена.

Полная атриовентрикулярная блокада встречается в 1 случае на 15 тыс. беременностей, однако истинная частота неизвестна [7]. У 50% плодов блокада сочетается с врожденным пороком сердца. Так называемая изолированная атриовентрикулярная блокада III степени может быть первым проявлением аутоиммунного заболевания беременной (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена) и представляет серьезную угрозу для жизни и здоровья будущего ребенка и матери. Отсутствие осведомленности акушеров-гинекологов о вероятности указанных заболеваний у беременной не позволяет своевременно начать адекватное лечение и остановить повреждение проводящей системы плода аутоиммунными антителами матери. В конечном счете это приводит к необходимости имплантации искусственного водителя ритма ребенку сразу после рождения, а аутоиммунное заболевание матери остается нераспознанным и представляет угрозу для ее жизни и здоровья последующих детей.

В консенсусе Американской ассоциации кардиологов от 2014 г. были выделены факторы, ассоциирующиеся с высоким риском врожденной патологии сердца, а также определены показания к наблюдению за беременными пациентками и лечению аритмий у плода [8]. К настоящему времени в нашей стране

отсутствуют клинические рекомендации по ведению беременных женщин с нарушениями ритма сердца и проводимости у плода. В упомянутом в предыдущей части статьи приказе №572н также не определены угрожающие жизни формы нарушений ритма сердца и проводимости у плода, не сформулирована маршрутизация беременных с указанной патологией у плода [9].

Нарушения ритма сердца и проводимости у новорожденных и детей первых месяцев жизни могут как иметь относительно благоприятное течение, так и сопровождаться смертельным исходом. Адекватная оценка формы аритмии, сопутствующей патологии, сроков манифестации и длительности существования позволяет четко сформулировать способы лечения и наблюдения, в конечном счете улучшая прогноз заболевания и качество жизни пациента. Нередко аритмия у ребенка выявляется еще в акушерском стационаре, но не всегда в учреждении есть специалист, владеющий навыками оказания лечебно-диагностической помощи при нарушениях ритма сердца и проводимости. И если редкая одиночная наджелудочковая экстрасистолия не представляет потенциальной опасности для ребенка, то частая форма данной аритмии может приводить к развитию наджелудочковой тахикардии с нарушениями гемодинамики.

Различные варианты неонатальной наджелудочковой тахикардии объединяет факт угрожающей жизни ситуации в случае длительного существования аритмии. У 25–50% грудных детей причиной наджелудочковой тахикардии служит синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Как минимум у 50% детей с наджелудочковой тахикардией синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта скрытый, т.е. на ЭКГ вне приступа регистрируется синусовый ритм, и это затрудняет диагностику заболевания. Особенность естественного течения синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта в раннем возрасте заключается в возможности внезапного или постепенного прекращения эпизодов тахикардии в большинстве случаев к 1-му году жизни и возобновления к 6–8-летнему возрасту. В случаях рецидива аритмии после 1-го года приступы тахикардии могут сохраняться в течение последующей жизни. Риск остановки сердца, связанный с предвозбуждением, составляет 1,5 на 1 тыс. пациентов. Молодые пациенты с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта имеют прогностически более высокий риск внезапной смерти в качестве манифестирующего симптома приблизительно в 50% случаев [10].

При обобщении имеющегося опыта лечения наджелудочковых аритмий у новорожденных и грудных детей следует признать отсутствие в нашей стране единого протокола назначения антиаритмических препаратов с указанием дозировок и длительности терапии. В большинстве случаев обсуждается купирование приступа наджелудочковой тахикардии быстрым введением АТФ с последующим назначе-

нием антиаритмического препарата. В опубликованных к настоящему времени проектах клинических рекомендаций в качестве препаратов выбора предлагается использовать лекарственные средства, которые не зарегистрированы на территории России. Кроме того, указанные рекомендации опираются в основном на опубликованные зарубежные статьи без учета опыта национального медицинского сообщества [11]. В другом проекте клинических рекомендаций нет четкой регламентации по ведению пациентов разного возраста, по особенностям терапевтического лечения и амбулаторного наблюдения детей с аритмиями [12].

Первоочередной метод лечения неонатального трепетания предсердий — электрическая кардиоверсия (дефибрилляция). Протокол ее применения у детей официально не опубликован, а в порядке оказания медицинской помощи по профилю неонатология МЗ РФ (№921н) данное оборудование отсутствует в списке, рекомендуемом для отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Более редкие случаи нарушений ритма сердца и проводимости, обусловленные генетическими нарушениями (синдром удлиненного интервала $Q-T$, синдром Бругада, семейная полиморфная желудочковая тахикардия и др.), в большинстве случаев являются угрожающими жизни, однако малоизвестны не только широкому кругу неонатологов и педиатров, но и детских кардиологов. При выявлении таких форм аритмий требуется оказание высокоспециализированной медицинской помощи, возможное в очень ограниченном числе медицинских учреждений России.

Немаловажная проблема — отсутствие преемственности в оказании помощи указанным пациентам, а также крайне ограниченное число специалистов, владеющих знаниями о нарушениях ритма сердца и проводимости. Отсутствие пароксизмов тахикардии на фоне антиаритмической терапии расценивается на амбулаторном этапе не как медикаментозная компенсация имеющегося нарушения, а как полное излечение и зачастую принимается решение об отмене препаратов. Последующий рецидив аритмии требует гораздо более длительного подбора дозы лекарственных средства и нередко смены препарата.

Все известные антиаритмические препараты являются препаратами off-label в детском возрасте,

их применение имеет серьезные ограничения и требует соблюдения целого ряда условий, в частности получение дополнительного информированного согласия законного представителя. Для адекватного оказания помощи указанным пациентам необходимо разработать и принять унифицированный протокол (в рамках клинических рекомендаций), в котором будут учтены возрастные характеристики детей и вид аритмии, четко регламентированы амбулаторное наблюдение и ведение таких пациентов. В программу обучения детских кардиологов должен быть включен курс по перинатальной аритмологии с изучением угрожающих жизни фетальных и неонатальных аритмий, способов их диагностики и лечения. В программы повышения квалификации неонатологов, работающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также педиатров должен быть включен раздел по перинатальной и детской аритмологии: особое внимание следует уделить диагностике остро возникшего приступа тахикардии и алгоритмам его купирования.

В настоящее время в Российской Федерации накоплен значительный позитивный опыт диагностики и лечения нарушений ритма сердца и проводимости не только у новорожденных и детей более старших возрастных групп, но и у плодов. Для дальнейшего оказания адекватной медицинской помощи в пре- и постнатальном периодах требуются: дополнительное образование медицинских работников в вопросах детской аритмологии, принятие целого ряда клинических рекомендаций и протоколов ведения пациентов, адаптация приказов под новые условия работы, а также создание регистра (учет) пациентов с нарушениями ритма и проводимости. Необходимость обучения специалистов различного профиля (акушеров-гинекологов, врачей пренатальной диагностики, неонатологов и детских кардиологов) обусловлена расширением диагностических и лечебных возможностей, позволяющих своевременно выявлять различные виды аритмий и одновременно требующих совместного принятия решение о дальнейшей тактике ведения пациента. Современные технологии расширяют возможности оказания медицинской помощи детскому населению страны; адаптация профильного образования и медицинской документации под стремительно меняющиеся условия и возможности работы врача позволят в конечном счете снизить заболеваемость, инвалидизацию и смертность в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Wacker-Gussmann A., Wakai R.T., Strasburger J.F. Importance of Fetal Arrhythmias to the Neonatologist and Pediatrician. *Neoreviews* 2016; 17(10): e568–e578. DOI:10.1542/neo.17-10-e568.
2. Mivelaz Y., Raboisson M.J., Abadir S., Sarquella-Brugada G., Fournier A., Fouron J.C. Ultrasonographic diagnosis of delayed atrioventricular conduction during fetal life: a reliability study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:174.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.02.024
3. Jaeggi E., Ohman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Clin Perinatol* 2016; 43: 99–112. DOI: 10.1016/j.clp.2015.11.007

4. *Strasburger J.F., Wakai R.T.* Fetal cardiac arrhythmia detection and *in utero* therapy. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7(5): 277–290. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.32.
5. *Беспалова Е.Д., Суратова О.Г., Бокерия Е.Л., Бартагова М.Н., Гасанова Р.М., Тюменева А.И.* Диагностика и лечение кардиальной патологии у плода. Под ред. Л.А. Бокерия. Москва: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2015; 244. [Bespalova E.D., Suratova O.G., Bokerija E.L., Bartagova M.N., Gasanova R.M., Tjumeneva A.I. Diagnosis and treatment of cardiac pathology in the fetus. L.A. Bokerija (ed.). Moscow: Izdatel'stvo NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2015; 244 (in Russ.)].
6. *Crotti L., Tester D.J., White W.M., Bartos D.C., Insolia R., Besana A. et al.* Long QT syndrome-associated mutations in intrauterine fetal death. *JAMA* 2013; 309(14):1473–1482. DOI: 10.1001/jama.2013.3219
7. *Kuleva M., Bidois J.Le., Decaudin A., Villain E., Costedoat-Chalumeau N., Lemerrier D., Dumez Y. et al.* Clinical course and outcome of antenatally detected atrioventricular block: experience of a single tertiary centre and review of the literature. *Prenatal Diagnosis* 2015; 35: 354–361. DOI: 10.1002/pd.4547
8. *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
9. *Бокерия Е.Л.* Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64: (3): 5–10. [Bokerija E.L. Perinatal Cardiology: the Present and the Future. Part I. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(4): 5–10 (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10]
10. *Sanatani S., Potts J.E., Reed J.H., Saul J.P., Stephenson E.A., Gibbs K.A., Anderson C.C. et al.* The Study of Antiarrhythmic Medications in Infancy (SAMIS) A Multicenter, Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Digoxin Versus Propranolol for Prophylaxis of Supraventricular Tachycardia in Infants *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 984–991. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.972620
11. *Прахов А.В., Иванов Д.О.* Клинические рекомендации по ведению новорожденных с аритмиями (проект), 2016. <http://www.raspm.ru/files/aritmia.pdf> [Prahov A.V., Ivanov D.O. Clinical guidelines for the management of newborns with arrhythmias (project), 2016 (in Russ.)].
12. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с суправентрикулярными (наджелудочковыми) тахикардиями (проект) (Союз педиатров России, ассоциация детских кардиологов России), 2015 http://ipenat.ru/pediatrics/wp-content/uploads/2015/10/supra_tachy.pdf [Federal clinical guidelines for the medical care for children with supraventricular (supraventricular) tachycardias (project) (Union of Pediatrs of Russia, Association of Children's Cardiologists of Russia), 2015 (in Russ.)].

Поступила: 11.06.19

Received on: 2019.06.11

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердила 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.

Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения

О.С. Грознова¹, И.М. Миклашевич¹, В.Ю. Воинова¹, М.А. Школьникова¹, О.Н. Ткачева²,
Е.Н. Дудинская², И.А. Ковалев¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Biomarkers of early cardiovascular aging

O.S. Groznova¹, I.M. Miklashevich¹, V.Yu. Voinova¹, M.A. Shkolnikova¹, O.N. Tkacheva²,
E.N. Dudinskaya², I.A. Kovalev¹

¹Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Интенсивность и скорость старения организма (если не рассматривать токсические воздействия) в наибольшей мере регулируются генетическими аспектами, негативная роль которых зависит от патогенности мутации. При легком варианте генетического «дефекта» отсутствуют клинические признаки, по которым можно было бы причислить индивидуума к числу лиц с определенным известным генетическим синдромом, но выявляются биохимические, иммунологические, сосудистые и прочие аномалии, предрасполагающие к патологическому старению. В самом тяжелом случае, например при прогерии, патологическое старение — основной фенотипический признак, проявляющийся уже в детском возрасте. Весь спектр промежуточных состояний и составляет предмет исследования при патологическом старении. В обзоре наибольшее внимание уделено старению у лиц, не имеющих валидируемых признаков заболеваний: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета или гипергликемии натошак, гиперлипидемии и прочих; представлены основные направления поиска биомаркеров старения (размер и скорость укорочения теломер, разрывы их концевых петель; экспрессия белков воспаления, белков синаптических взаимодействий и нейротрофических процессов; биогенез митохондрий; дисфункция эндотелия; активность метилирования ДНК).

Ключевые слова: дети, сердечно-сосудистое старение, биомаркеры старения, дисфункция эндотелия.

Для цитирования: Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Ковалев И.А. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 11–18. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–11–18

Genetic aspects regulate the intensity and rate of aging (no toxic effects considered), their negative role depends on the pathogenicity of the mutation. The light variant of the genetic “defect” has no clinical signs which feature a certain known genetic syndrome, but it has the biochemical, immunological, vascular and other abnormalities leading to pathological aging. In the most severe case, e.g. progeria, pathological aging is the main phenotypic symptom that manifests already in childhood. The subject of the pathological aging research covers the whole range of intermediate states. The review focuses on aging in individuals without validated signs of disease: coronary heart disease, hypertension, diabetes or fasting hyperglycemia, hyperlipidemia, and others. The authors present the main searching directions of aging biomarkers (size and speed of telomere shortening, breaks in their terminal loops; expression of inflammatory proteins, synaptic interactions proteins and neurotrophic processes; mitochondrial biogenesis; endothelial dysfunction; DNA methylation activity).

Key words: children, cardiovascular aging, aging biomarkers, endothelial dysfunction.

For citation: Groznova O.S., Miklashevich I.M., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N., Kovalev I.A. Biomarkers of early cardiovascular aging. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 11–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–11–18

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7511-3240 e-mail: ogroznova@gmail.com

Миклашевич Ирина Михайловна — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8635-6216

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

Школьникова Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-

исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7115-0186

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., проф., дир. Российского геронтологического научно-клинического центра

Дудинская Екатерина Наильевна — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра

129226, Москва, 1-ая Леонова ул., д. 16

Ковалев Игорь Александрович — д.м.н., проф., зав. отделом детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

125412 г. Москва, Талдомская ул., д. 2

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(4)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(4)

Старение организма представляет собой совокупность естественных, ассоциированных со временем, длительно протекающих биологических процессов, результатом которых является смерть организма. Старение — мало изученный процесс. Основная проблема в исследованиях состоит в недостаточности знаний о переходе нормального, физиологического, «здорового» старения в патологическое. Главное отличие патологического старения от «здорового» заключается в более высоком риске проявления заболеваний, связанных с возрастом, таких как сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, сахарный диабет и прочие, неблагоприятно влияющих на качество и продолжительность жизни.

У каждого человека процесс старения протекает индивидуально. Количество прожитых лет не всегда адекватно отражает степень старения организма. Известны внешние воздействия, влияющие на старение, такие как образ жизни, характер питания, социальный статус, вредные привычки, неблагоприятные экологические факторы, прием лекарственных препаратов и др. Роль этих факторов активно обсуждается в медицинской литературе [1–7]. На эти факторы мы можем повлиять и изменить их, поэтому им уделяется первостепенное внимание. Но изменение только внешних факторов не приведет к оптимизации и замедлению негативного воздействия времени на организм. У лиц, проживающих в одинаковых условиях и имеющих схожий образ жизни, наблюдается разная подверженность развитию заболеваний и функциональных нарушений, связанных со старением. У каждого человека существуют индивидуальные биологические особенности, позволяющие ему с большим или меньшим успехом адаптироваться к среде обитания. Практически все эти особенности генетически детерминированы.

В настоящее время выделяют следующие поисковые направления, в которых ведется анализ индивидуальных биомаркеров протекания старения:

- исследование теломер;
- изучение морфологии клеток *in vitro*;
- изучение генома, транскриптома, протеома и метаболома, отражающих экспрессию белков воспаления, синаптических взаимодействий и нейротрофических процессов [8, 9];
- исследование биогенеза митохондрий;
- определение параметров дисфункции эндотелия (уменьшения его ангиогенных свойств);
- изучение метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК);
- поиск биомаркеров раннего сосудистого старения при моногенных заболеваниях, сопровождающихся преждевременным старением.

Теломеры. Это концевые участки молекулы ДНК, которые состоят из повторяющейся последовательности нуклеотидов TTAGGG. Теломеры представ-

ляют собой «внутренние часы», регулирующие продолжительность жизни клетки за счет сокращения своей длины во время каждого клеточного деления. Именно клетки с короткими теломерами первыми погибают под воздействием неблагоприятных внешних факторов. Поэтому средняя длина теломер была предложена в качестве одного из первых биомаркеров старения [10]. Однако если еще относительно недавно длинные теломеры ассоциировались с большей продолжительностью жизни, то в настоящее время эта ассоциация неоднозначна: длина теломер имеет значение, но также важны скорость их укорочения, образование *t*-петель и др. И все же в определенных когортах уменьшение длины теломер в раннем возрасте может рассматриваться как мера биологического старения и маркер риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Показана связь коротких теломер лейкоцитов в раннем детстве с утолщением комплекса интима-медиа стенки сонных артерий в школьном возрасте. Основными факторами, которые доказано ассоциировались с более короткими теломерами новорожденного в этом исследовании, были мужской пол ребенка, более молодой отцовский возраст и более высокий индекс массы тела матери. При этом данная корреляция сохранялась после коррекции влияния факторов риска неонатального периода. В то же время обратной силы данная закономерность не имеет, т.е. не все индивидуумы с наследственными синдромами, предопределяющими раннее старение, имеют укороченные теломеры. Так, в исследовании когорты больных с синдромом Дауна, который ассоциируется с ранним старением организма, не было установлено укорочения длины теломер [12].

Внимание исследователей сосредоточено не только на укорочении теломер. Появляется все больше доказательств того, что важное биологическое и клиническое значение имеет так называемое снятие защиты теломер, или их «распаковка». Теломеры формируют концевые *t*-петли, чтобы предотвратить появление двухцепочечных разрывов ДНК на концах хромосом. Двухцепочечные разрывы инициируют повреждение ДНК. Нарушение структуры *t*-петли, называемое «распаковка», может приводить к старению клеток, инициируя окислительный стресс и воспаление в тканях. Поэтому разрыв структуры *t*-петли теломер может рассматриваться в качестве маркера раннего старения, в том числе сердечно-сосудистого [13].

Голод у детей обоих полов, особенно начавшийся во внутриутробном периоде и раннем детском возрасте, может способствовать ускоренному старению с укорочением теломер. Однако прямого влияния на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их возникновения у 70-летних людей, подвергшихся голоду в неонатальном периоде и раннем детстве, не установлено [14].

Дети с психическими заболеваниями, связанными с ранним старением, имеют укороченные теломеры. Причем это укорочение не связано с приемом лекарственных препаратов или наличием сопутствующих заболеваний [15].

Обсуждаются попытки терапевтического воздействия, направленные на увеличение длины теломер. Они могут быть реализованы не во всех типах клеток. В качестве возможных механизмов рассматривается восстановление экспрессии генов, ответственных за синтез протекторов теломеразы и воздействие на активность каталитического компонента теломеразы (h-TERP) — фермента, который достраивает теломерные повторы ДНК [16].

Морфология клеток. Ряд исследователей в качестве маркера старения тканей организма предлагают оценку морфологии клеток *in vitro*. Однако применение этого метода в клинической практике резко ограничивается из-за его инвазивности. В исследованиях S. Oja (2018) [17] было выявлено, что площадь клеток — наиболее статистически значимый и удобный параметр для описания морфологических изменений, коррелирующих с маркерами биохимического старения. Исходно клетки тканей чрезвычайно однородны по размеру, но при многократных повторных делениях утрачивают эту однородность. Показатель различий минимального и максимального размеров дифференцированных клеток ткани коррелирует и является маркером оценки биологического старения. С увеличением площади клеток коррелирует экспрессия p16INK4a и активность бета-галактозидазы, тогда как экспрессия p21Cip1/Waf1 достигает максимума в начале остановки роста и впоследствии уменьшается. Средняя длина теломер сокращается по мере деления клеток с определенной скоростью, начиная с $8,2 \pm 0,3$ т.п.н. и достигая $6,08 \pm 0,6$ т.п.н. при старении. Анализ изображений клеток полезен для оценки старения в культурах клеток на протяжении всей жизни. Разработаны автоматизированные методы оценки морфологии клеток для определения степени старения [17].

Воспаление. Основными участниками старения организма в биохимическом плане являются хроническое воспаление и окислительный стресс. Окислительно-восстановительные процессы служат основой жизнедеятельности организмов. Они направлены на поддержание адаптации клеток к внешним воздействиям. Определенные концентрации окислителей в организме человека необходимы для физиологического протекания окислительно-восстановительных процессов. Примером необходимых окислителей могут быть некоторые витамины, без которых выживание клеток невозможно. Однако повышение концентрации окислителей наносит ущерб клеткам, способствуя старению и запуская патофизиологические механизмы различных возрастных заболеваний. Одним из важных окислителей, влияющих

на процесс старения организма, является хлорноватистая кислота (HOCl), образующаяся при участии миелопероксидазы и приводящая к хлорирующему окислительному стрессу. Хлорноватистая кислота — это мощный цитотоксический окислитель, продуцируемый нейтрофилами при хронических воспалительных процессах. В настоящее время доказана связь хлорирующего стресса с возникновением нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и рака. При всех этих заболеваниях патологический процесс реализуется через белковые субстанции, которые и подвержены хлорирующему стрессу в наибольшей мере [18].

Как изучать окислительно-восстановительные процессы в контексте старения организма? На чем сосредоточить внимание? Что избрать мишенью изучения? Количество вариантов невелико: можно изучать геном, транскриптом, протеом или метаболом. В прошлом объектом исследования в основном становились геном и метаболит как начальная и конечная точка реализации. В настоящее время перспективным для изучения считается протеом, поскольку он — часть фенотипа, в отличие от транскриптома, и в то же время гораздо более стабилен, чем метаболом. Возможно, что изучение процесса воспаления имеет и возрастной акцент: в детском возрасте более показательно в прогностическом аспекте изучение генома и транскриптома, в то время как в преклонном возрасте актуальнее изучение протеома и метаболома. Причины избыточного окисления протеинов, идентификация целевых окислительно-модифицированных белков и мониторинг их концентраций представляют собой в настоящее время многообещающие направления в изучении процесса патологического старения [19].

Механизм реализации патологического воздействия окислительного стресса осуществляется через воспаление, которое приводит к повреждению тканей, а в дальнейшем — к повреждению ДНК и апоптозу.

На протяжении всей жизни уровни экспрессии генов, кодирующих белки воспаления, синаптические и нейротрофические белковые молекулы в организме человека, взаимосвязаны и взаимно координируются. Изменения в уровне экспрессии лежат в основе возрастных нарушений. В первые годы жизни ребенка увеличивается экспрессия генов *TLR4*, *IL1R1*, *NFKB1*, *MOBP*, *PLA2G4A* и *PTGS2*, а также генов, ответственных за нейротрофические воздействия: *BDNF*, *NGF*, *PDGFA*, *SYN* и *DBN1*. Результат этого — рост нейронов, активизация глиальных, миелиновых и синаптических взаимодействий. Экспрессия генов, отвечающих за интенсивность синаптической передачи, таких как *GAP43* и *DBN1*, уменьшается с рождения и постепенно достигает определенного плато. Потенциально провоспалительными являются белки, синтез которых

кодируется генами *NFKB1*, *TRAF6*, *TLR4*, *IL1R1*, *TSPO* и *GFAP*. Экспрессия этих генов увеличивается в процессе старения, что приводит к провоспалительным изменениям и синаптической дисфункции [20]. Различные комбинации уровней экспрессии перечисленных генов определяют устойчивость организма человека с нейродегенеративным и нейродегенеративным заболеваниями. Реализация происходит через потерю нейронов, дендритный рост или обрезку, а также через изменения в микроглии. Таким образом, скоординированные изменения в транскрипции про- и противовоспалительных генов лежат в основе изменений синаптических, нейротрофических и воспалительных взаимодействий во время развития и старения.

Иммунная система человека осуществляет реализацию генетических предрасположенностей к раннему сердечно-сосудистому старению. Реализация эта происходит через протеом. На какие цитокины необходимо обращать внимание при изучении процесса старения? По сравнению с детским возрастом в пожилом возрасте достоверно увеличиваются концентрации интерлейкинов 13, 6, 12 (p70), 10, таких потенциально провоспалительных белков, как CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8, CXCL9, CXCL10, а также интерферона-гамма, интерферона-2-альфа и VEGF. В то же время концентрации интерлейкинов 2, 4, 5, 1-бета и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в течение жизни не изменяются [21]. По своей сути указанные изменения могут рассматриваться как сопро-вождающие паравоспаление пожилого возраста.

В работе P. Minciullo и соавт. [22] в качестве провоспалительных цитокинов указывают на интерлейкины 1, 2, 6, 12, 15, 18, 22, 23, TNF- α и интерферон-гамма. В качестве противовоспалительных цитокинов выступают интерлейкины 1Ra, 4, 10 и TGF- β 1. Кроме того, в исследовании выявлено, что липоксин A4 и белки теплового шока выступают в качестве медиаторов цитокинов. Авторы рассматривают старение как сложный динамичный процесс взаимодействия провоспалительных и противовоспалительных агентов, который приводит к ремоделированию клеток организма. При этом процесс воспаления у пожилых людей протекает субклинически [22].

Лечебные мероприятия, направленные на предупреждение или снижение повреждающего действия цитотоксических окислителей (например, хлорноватистой кислоты), включают оптимизацию диеты, а также назначение нутрицевтиков с антиоксидантной направленностью [18].

Длительные физические упражнения могут активировать антиоксидантные механизмы и таким образом защищать нейроны и клетки эндотелия от окислительного стресса на ранней стадии старения [23]. Исследование на лабораторных крысах показало уменьшение количества карбониллов белка

(что свидетельствует о меньшей интенсивности окислительного стресса), увеличение активности антиоксидантных внутриклеточных ферментов — супероксиддисмутазы (SOD-1, SOD-2) и глутатионпероксидазы (GPx) у физически тренированных крыс по сравнению с контролем. Физическая нагрузка вызывает повышение активности 5'-AMP-активированной протеинкиназы (AMPK) и повышение концентрации белка, активирующего пролифератор пероксисом-1 активированного рецептора 1-альфа (PGC-1 α), что способствует нормализации редокс-баланса (баланса между окислением и восстановлением).

Дисфункция эндотелия. Старение организма связано с дисфункцией эндотелия и уменьшением его ангиогенных свойств. Старение характеризуется прогрессирующими нарушениями сердечно-сосудистого гомеостаза, снижением активности синтазы эндотелиального оксида азота, дисфункцией эндотелия и нарушением восстановления ткани после ишемического повреждения [24]. Причиной дисфункции эндотелия сосудов являются аномалии нейронов, первичные изменения в строении или первичные изменения в функции самих сосудов. Вопрос о первичности и вторичности приведенных изменений до сих пор актуален, поскольку в терапевтическом аспекте наиболее перспективно воздействие на первичное звено патогенеза. В исследовании M. Balbi и соавт. [25] было показано, что старение приводит к постепенному снижению точности ответов церебральных сосудов на активацию нейронов (что увеличивает риск развития деменции и инсульта). Для выявления первичности поражения сосудов или нейронов была исследована группа новорожденных мышей. Было доказано, что первично поражаются именно микрососуды, и это приводит к нарушению нейроваскулярного взаимодействия. В дальнейшем процесс распространяется на сосуды более крупного калибра [25].

Количество циркулирующих ангиогенных клеток, а также клеток-предшественниц снижается с возрастом вне зависимости от сопутствующих кардиометаболических факторов риска и толерантности к физической нагрузке. Физические нагрузки могут оказывать благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему только путем поддержания количества и увеличения реактивности (быстроты активации) циркулирующих ангиогенных клеток [26].

Снижение экспрессии CD34 в клетках эндотелия сосудов можно рассматривать как маркер старения. Активации воспаления у пожилых людей способствует повышение с возрастом концентрации агглютинин-I-лектина и эндогенной щелочной фосфатазы в эндотелиальных клетках сосудов. Повышение концентрации этих субстанций приводит к уменьшению экспрессии гликопротеина CD34 [27].

В плане лечения возможно воздействие на экспрессию гена *BPIFB4*. Именно увеличение его экспрессии приводит к рекрутированию гемопоэтических стволовых клеток, репаративной васкуляризации и реперфузии ишемизированной ткани [24].

Биогенез митохондрий. Структурная и функциональная целостность митохондрий поддерживается путем координации нескольких процессов (биогенеза, динамики и митофагии), которые в совокупности отражают качество работы митохондрий. Нарушение какого-либо из этих процессов приводит к дисфункциональному типу активности митохондрий. Одно из последствий таких изменений — образование и высвобождение молекулярных структур, связанных с повреждениями митохондрий — DAMP (damage-associated molecular patterns). Примером такого повреждения служит бесклеточная митохондриальная ДНК. Ряд исследователей связывают ее с иницированием хронического воспаления, поскольку она способна взаимодействовать с компетентными рецепторами подобно медиаторам воспаления, индуцируя воспалительный ответ [28]. Указанные изменения приводят к старению и дегенеративным заболеваниям. Исследования молекулярных маркеров повреждения митохондрий составляют новое современное направление в изучении процесса старения.

А. Турка и соавт. [15] в своих исследованиях показали, что стресс в раннем детском возрасте, приводящий к развитию психопатии, требующей употребления психотропных лекарств, отрицательно влияет на биогенез митохондрий. Причем этот эффект не является вторичным по отношению к использованию лекарственных препаратов или сопутствующим заболеваниям.

Организм человека представляет собой единый слаженный механизм, в котором взаимосвязаны все происходящие процессы. Функция митохондрий напрямую связана с функцией теломер [29]. Дисфункциональный тип активности митохондрий увеличивает концентрацию активных форм кислорода, что провоцирует окислительный стресс клеточных структур, включая ДНК теломер, в конечном счете приводя к их сокращению. Выделяют первичную дисфункцию митохондрий (например, при нарушении функции дыхательной цепи) и вторичную дисфункцию митохондрий, возникающую при метаболических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваниях и др. При перечисленных заболеваниях описано и укорочение теломер, и нарушение биогенеза митохондрий. Сам факт наличия связи между функцией теломер и митохондрий позволяет по-новому взглянуть на возможные терапевтические аспекты проблемы старения.

Имеются сообщения о гендерных различиях функционирования митохондрий. Они начинают проявляться уже в раннем возрасте [30].

При исследовании митохондрий в сердце и мозге выявлены следующие различия: у женщин умеренно повышено количество митохондрий в сердечной мышце, в то время как у мужчин значительно повышено количество этих органелл в коре головного мозга. В сердце мужчин обнаруживаются фрагментированные, циркулярные и меньшие по размеру митохондрии по сравнению с митохондриями женщин, в то же время в кортикальных митохондриях не выявляются морфологические различия, зависящие от пола. Половые различия не обнаружены в белках Nox2 и Nox4, а также в течении O_2 -потребляющих/ H_2O_2 -продуцирующих процессов в гомогенате и синаптосомах мозга.

Относительное содержание митохондрий не уменьшается с возрастом. Не отмечается возрастных изменений в активности рецептора пероксисом 1 α и его нижестоящих мишеней — ядерного респираторного фактора-1 и фактора транскрипции митохондрий А. Кроме того, не наблюдается возрастных изменений активности в про- или антиапоптотических белках Bax и Bcl-2. В то же время показано, что апоптоз с возрастом прогрессирует, реализуясь через другие механизмы [31]. Физические упражнения приводят к благоприятным изменениям митохондрий в виде значительного увеличения относительного содержания митохондриальной ДНК, улучшению биогенеза митохондрий (на основе определения митофузина-2), антиоксидантной способности (на основе определения митохондриальной супероксиддисмутазы) и более низких уровней фосфорилированного гистона H2AX, который служит ранним маркером повреждения ДНК.

Роль реактивных форм кислорода в процессе старения клеток двояка: с одной стороны, они считаются вредными и рассматриваются как промоторы старения клеток, поскольку увеличивают окислительный стресс. С другой стороны, реактивные формы кислорода могут играть положительную роль, активируя гормональный ответ, часть которого — увеличение скорости дифференцировки митохондрий. Это может защитить организм от более тяжелых повреждений. Дифференцировка митохондрий проявляется увеличением их массы, (обнаруживается при окрашивании зеленым митотракером), повышением экспрессии активатора пролифератора пероксисом (PPAR γ) 1-альфа (PGC-1 α) и повышением активности сукцинатдегидрогеназы [32]. Таким образом, активные формы кислорода приводят к увеличению дифференцировки и биогенеза митохондрий, реализуя свое воздействие через увеличение концентрации свободных радикалов (супероксид-аниона).

Метилирование ДНК. В нескольких недавних исследованиях сообщалось о влиянии старения на уровне метилирования ДНК отдельных CpG-динуклеотидов, что дало возможность рассматривать

метилирование ДНК в качестве одного из факторов старения. Наиболее сложно было найти выборку генов, в которых будет оцениваться уровень метилирования ДНК, которая бы адекватно отражала именно процесс старения и содержала промотор CpG генов. Такая выборка включает гены, ответственные за развитие нервной системы, дифференциацию нейронов и нейрогенез. Было показано, что продукт этих генов представлен не только в ткани мозга, но и в крови [33]. Поэтому кровь представляет собой перспективную субстанцию для изучения влияния возраста на метилирование ДНК.

Роль исследований моногенных заболеваний в определении биомаркеров раннего сосудистого старения. Поиску факторов, вызывающих раннее старение организма, способствуют исследования редких моногенных заболеваний, в клинической картине которых преобладают признаки ускоренного старения. Так, при гомоцистинурии — наследственном нарушении обмена аминокислоты метионина, возникающем вследствие мутаций гена *CBS*, кодирующего цистатионин-бета-синтазу, — наблюдается аномальное накопление гомоцистеина и его метаболитов (гомоцистина, гомоцистеин-цистеинового комплекса и др.) в биологических жидкостях. Высокая концентрация гомоцистеина ведет к дисфункции эндотелия сосудов и множественным тромбозам коронарных, церебральных и периферических сосудов, которые прогрессируют и приводят к ишемическим инсультам и инфарктам у подростков и молодых людей. Среди других симптомов заболевания — астеническое телосложение, подвывих хрусталиков, катаракта, глаукома, арахноидалия, деформации грудной клетки, кифосколиоз, раннее развитие остеопороза и патологические переломы, снижение интеллекта — многие напоминают признаки старения [34]. Гипергомоцистеинемия может быть также результатом мутаций гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Наблюдение за данной группой больных позволяет определить повышенный уровень гомоцистеина как биохимический маркер, ведущий к тромбозам и раннему сосудистому старению.

Преждевременным старением характеризуется синдром Коккейна — редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное расстройство, которому свойственны низкий рост, нарушение развития нервной системы, аномальная чувствительность к солнечному свету (фотосенсибилизация), заболевания глаз, смерть на первом или втором десятилетии жизни. Причиной заболевания служат нарушения эксцизионной репарации ДНК вследствие мутаций генов *ERCC6* или *ERCC8*. В результате повреждения ДНК, которые вызываются ультрафиолетовым излучением, радиацией или свободными радикалами в организме, не устраняются. По мере накопления повреждений

это может привести к гибели клеток, что вызывает проявления синдрома Коккейна.

Установлено, что прогерия, или синдром Гетчинсона—Гилфорда, возникающая вследствие мутаций гена *LMNA*, кодирующего ламин А (ламина — белки, из которых строится особый слой оболочки клеточного ядра), связана с геномной нестабильностью, уменьшением длины теломер и нарушением развития стволовых клеток. Эти данные привели к гипотезе, согласно которой при прогерии развивается ряд патологических изменений, которые управляют обычным процессом старения [35].

В целом исследования моногенных и других генетически детерминированных заболеваний, сопровождающихся ускоренным старением (таких, как наследственные гиперлипидемии, синдром Дауна, ряд форм сахарного диабета и др.), могут помочь пониманию его механизмов и поиску соответствующих биомаркеров.

Заключение

На процесс старения организма влияют внешние и внутренние факторы. На внешние факторы (образ жизни, характер питания, социальный статус, вредные привычки, неблагоприятные экологические аспекты, прием лекарственных препаратов) мы в состоянии повлиять, однако внутренние факторы (размер, скорость укорочения теломер, разрывы их концевых петель; экспрессия белков воспаления, синаптических взаимодействий и нейротрофических процессов; биогенез митохондрий; дисфункция эндотелия; активность ко-метилирования ДНК) в большинстве своем генетически детерминированы. На них пока возможно только косвенное, слабое и опосредованное (через ту же коррекцию физической активности, нормализацию диеты, употребление нутрицевтиков, витаминов, антиоксидантов и т.д.) воздействие.

В настоящее время активно разрабатываются возможные методы воздействия на геном и транскриптом, которые позволят нивелировать прогностически неблагоприятные генетические аспекты у конкретного индивидуума. Однако пока мы не имеем клинически апробированных и доказанно безопасных способов индивидуальной генетической коррекции. Для того чтобы они претворились в жизнь, важно определить маркеры раннего биологического старения, которые можно было бы выявить в детском возрасте (в отсутствие клинических проявлений), изучить их патофизиологические механизмы реализации и оценить тяжесть (составить шкалу оценки), после чего в выборках, имеющих генетическую предрасположенность к реализации раннего биологического старения, целесообразно будет рассматривать вопрос о методах индивидуальной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Wang C., Oshima M., Sashida G., Tomioka T., Hasegawa N., Mochizuki-Kashio M. et al. Non-Lethal Ionizing Radiation Promotes Aging-Like Phenotypic Changes of Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells in Humanized Mice. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132041. DOI: 10.1371/journal.pone.0132041
2. Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Плохова Е.В., Пыхтина В.С. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(3): 11–17. [Kruglikova A.S., Strajesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Plokhova E.V., Pykhtina V.S. et al. Interrelation between cardiovascular risk factors and telomere biology with the signs of vascular aging. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* (Cardiovascular Therapy and Prevention) 2014; 13(3): 11–17. (in Russ.)].
3. Василенко Н.Ю. Социальная геронтология. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та 2003; 140. [Vasylenko N.Yu. Social gerontology. Vladivostok: Publishing house of the Far East University 2003; 140. (in Russ.)].
4. Личев Ю.П. Экологическая обусловленность преждевременного старения и сокращения продолжительности жизни населения России. Гигиена и санитария 2002; 6: 48–51. [Gichev Yu.P. Environmental conditionality of premature growth and shortening of the life expectancy of the population of Russia. *Gigiyena i sanitariya* (Hygiene and sanitation) 2002; 6: 48–51. (in Russ.)].
5. Тодоров И.Н., Тодоров Г.И. Стресс, старение и их биохимическая коррекция. М.: Наука, 2003; 479. [Todorov I.N., Todorov G.I. Stress, aging and their biochemical correction. Moscow: Nauka, 2003; 479. (in Russ.)].
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М. Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии. Клиническая фармакология и терапия 2016; 25(3): 46–52. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Semagina I.M. Markers of cardiovascular aging: effects of multicomponent therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* (Clinical Pharmacology and Therapy) 2016; 25(3): 46–52. (in Russ.)].
7. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семененков И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. Медицинские новости 2015; 2(245): 36–45. [Pristrom M.S., Pristrom S.L., Semenenkov I.I. Physiological and early aging. Modern view of the problem. *Meditsinskie novosti* 2015; 2(245): 36–45. (in Russ.)].
8. Хаммад Е.В., Медзиновский Ю.Ф., Плотникова А.А. Современный взгляд на молекулярные биомаркеры старения, определяемые в крови. Современные проблемы науки и образования 2017; 5: 97. [Hammad E.V., Medzinovskiy Yu.F., Plotnikova A.A. Modern view on molecular biomarkers of aging identified in the blood. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2017; 5: 97. (in Russ.)].
9. Москалев А.А. Молекулярные биомаркеры старения для превентивной медицины. Вестник восстановительной медицины 2017; 1(77): 18–29. [Moskalev A.A. Molecular biomarkers of aging for preventive medicine. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny* (Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation) 2017; 1(77): 18–29. (in Russ.)].
10. Frenzel M., Ricoul M., Benadjaoud M.A., Bellamy M., Lennain A., Haddy N. et al. Retrospective cohort study and biobanking of patients treated for hemangioma in childhood – telomeres as biomarker of aging and radiation exposure. *Int J Radiat Biol* 2017; 93(10): 1040–1053. DOI: 10.1080/09553002.2017.1337278
11. Skilton M.R., Nakhla S., Ayer J.G., Harmer J.A., Toelle B.G., Leeder S.R. et al. Telomere length in early childhood: Early life risk factors and association with carotid intima-media thickness in later childhood. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(10): 1086–92. DOI: 10.1177/2047487315607075
12. Gruszecka A., Kopczyński P., Cudziło D., Lipińska N., Romaniuk A., Barczak W. et al. Telomere shortening in Down syndrome patients--when does it start? *DNA Cell Biol* 2015; 34(6): 412–417. DOI: 10.1089/dna.2014
13. Morgan R.G., Donato A.J., Walker A.E. Telomere uncapping and vascular aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315(1): H1–H5. DOI: 10.1152/ajpheart.00008.2018
14. Rotar O., Moguchaia E., Boyarinova M., Kolesova E., Khromova N., Freylikhman O. et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? *J Hypertens* 2015; 33(9): 1772–1779; discussion 1779. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000640
15. Tyrka A.R., Parade S.H., Price L.H., Kao H.T., Porton B., Philip N.S. et al. Alterations of Mitochondrial DNA Copy Number and Telomere Length With Early Adversity and Psychopathology. *Biol Psychiatry* 2016; 79(2): 78–86. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.12.025
16. Carrillo J., Calvete O., Pintado-Berninches L., Manguan-García C., Sevilla Navarro J., Arias-Salgado E.G. et al. Mutations in XLF/NHEJ1/Cernunnos gene results in downregulation of telomerase genes expression and telomere shortening. *Hum Mol Genet* 2017; 26(10): 1900–1914. DOI: 10.1093/hmg/ddx098
17. Oja S., Komulainen P., Penttilä A., Nystedt J., Korhonen M. Automated image analysis detects aging in clinical-grade mesenchymal stromal cell cultures. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9(1): 6. DOI: 10.1186/s13287-017-0740-x
18. Casciaro M., Di Salvo E., Pace E., Ventura-Spagnolo E., Navarra M., Gangemi S. Chlorinative stress in age-related diseases: a literature review. *Immun Ageing* 2017; 14: 21. DOI: 10.1186/s12979-017-0104-5
19. Calabrese V., Dattilo S., Petralia A., Parenti R., Pennisi M., Koverech G. et al. Analytical approaches to the diagnosis and treatment of aging and aging-related disease: redox status and proteomics. *Free Radic Res* 2015; 49(5): 511–524. DOI: 10.3109/10715762.2015.1020799
20. Primiani C.T., Ryan V.H., Rao J.S., Cam M.C., Ahn K., Modi H.R., Rapoport S.I. Coordinated gene expression of neuroinflammatory and cell signaling markers in dorsolateral prefrontal cortex during human brain development and aging. *PLoS One* 2014; 9(10): e110972. DOI: 10.1371/journal.pone.0110972
21. Zheng Y., Rao Y.Q., Li J.K., Huang Y., Zhao P., Li J. Age-related pro-inflammatory and pro-angiogenic changes in human aqueous humor. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(2): 196–200. DOI: 10.18240/ijo.2018.02.03
22. Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffino G., Casciaro M., Crucitti A., Maltese G. et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016; 64(2): 111–126. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3
23. Marosi K., Bori Z., Hart N., Sárga L., Koltai E., Radák Z., Nyakas C. Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. *Neuroscience* 2012; 226: 21–28. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.001
24. Villa F., Carrizzo A., Spinelli C.C., Ferrario A., Malovini A., Maci G. et al. Genetic Analysis Reveals a Longevity-Associated Protein Modulating Endothelial Function and Angiogenesis. *Circ Res* 2015; 117(4): 333–345. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305875
25. Balbi M., Ghosh M., Longden T.A., Jativa Vega M., Gesierich B., Hellal F. et al. Dysfunction of mouse cerebral arteries during early aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(9): 1445–1453. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.107

26. Ross M.D., Malone E.M., Simpson R., Cranston I., Ingram L., Wright G.P. et al. Lower resting and exercise-induced circulating angiogenic progenitors and angiogenic T cells in older men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314(3): H392–H402. DOI: 10.1152/ajpheart.00592.2017
27. Sohn E.H., Flamme-Wiese M.J., Whitmore S.S., Wang K., Tucker B.A., Mullins R.F. Loss of CD34 expression in aging human choriocapillaris endothelial cells. *PLoS One* 2014; 9(1): e86538. DOI: 10.1371/journal.pone.0086538
28. Picca A., Lezza A.M.S., Leeuwenburgh C., Pesce V., Calvani R., Bossola M. et al. Circulating Mitochondrial DNA at the Crossroads of Mitochondrial Dysfunction and Inflammation During Aging and Muscle Wasting Disorders. *Rejuvenation Res* 2018; 21(4): 351–359. DOI: 10.1089/rej.2017.1989
29. Gonzales-Ebsen A.C., Gregersen N., Olsen R.K. Linking telomere loss and mitochondrial dysfunction in chronic disease. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2017; 22: 117–127.
30. Khalifa A.R., Abdel-Rahman E.A., Mahmoud A.M., Ali M.H., Noureldin M., Saber S.H. et al. Sex-specific differences in mitochondria biogenesis, morphology, respiratory function, and ROS homeostasis in young mouse heart and brain. *Physiol Rep* 2017; 5(6): pii: e13125. DOI: 10.14814/phy2.13125
31. Joseph A.M., Nguyen L.M., Welter A.E., Dominguez J.M. 2nd, Behnke B.J., Adhihetty P.J. Mitochondrial adaptations evoked with exercise are associated with a reduction in age-induced testicular atrophy in Fischer-344 rats. *Biogerontology* 2014; 15(5): 517–534. DOI: 10.1007/s10522-014-9526-z
32. Valero T., Moschopoulou G., Mayor-Lopez L., Kintzios S. Moderate superoxide production is an early promoter of mitochondrial biogenesis in differentiating N2a neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 2012; 61(8): 1333–1343. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.09.010
33. Horvath S., Zhang Y., Langfelder P., Kahn R.S., Boks M.P., van Eijk K. et al. Aging effects on DNA methylation modules in human brain and blood tissue. *Genome Biol* 2012; 13(10): R97. DOI: 10.1186/gb-2012-13-10-r97
34. Voskoboeva E., Semyachkina A., Yablonskaya M., Nikolaeva E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency in Russia: Molecular and clinical characterization. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2018; 14: 47–54.
35. Burla R., La Torre M., Merigliano C., Verni F., Saggio I. Genomic instability and DNA replication defects in progeroid syndromes. *Nucleus* 2018; 23: 1–12. DOI: 10.1080/19491034.2018.1476793

Поступила: 24.06.19

Received on: 2019.06.24

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.

Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка

О.П. Ковтун¹, П.Б. Цывьян^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Минздрава России, Екатеринбург, Россия;
²ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Pre-eclampsia in a mother and programming of the child's cardiovascular health

O.P. Kovtun¹, P.B. Tsyvian^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;
²Mother and Child Care Research Institute, Yekaterinburg, Russia

Представлен обзор литературы, посвященной проблеме программирования формирования структуры и функции сердечно-сосудистой системы у детей от матерей с преэклампсией. Такие дети имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни. Показано, что в основе развития преэклампсии лежат дисфункция эндотелия, нарушения регуляции иммунных и воспалительных факторов при беременности. Экспериментальные исследования идентифицируют эти факторы как ключевые эпигенетические факторы программирования состояния сердечно-сосудистой системы потомства. Современная концепция внутриутробного программирования, описывающая этот феномен, сфокусирована на трех основных областях исследований: экспериментальных моделях, имитирующих внутриутробную среду при преэклампсии; изучении того, как у человека формируется патологический фенотип под влиянием указанных факторов; эпигенетических исследованиях воздействия преэклампсии на функцию сердечно-сосудистой системы. Обсуждаются перспективы профилактики эпигенетического программирования.

Ключевые слова: потомство, преэклампсия, программирование, сердечно-сосудистая система.

Для цитирования: Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 19–25. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–19–25

The authors present a review of the literature devoted to the problem of programming the formation of the cardiovascular system structure and function in children born from mothers with preeclampsia. These children are at high risk of developing cardiovascular diseases. Pre-eclampsia is caused by the endothelium dysfunction, deregulation of the immune and inflammatory factors during pregnancy. Experimental studies identify these factors as key epigenetic factors programming the condition of the cardiovascular system of the offspring. The modern concept of intrauterine programming, describing this phenomenon, focuses on three main areas of research: experimental models simulating the intrauterine environment with preeclampsia; research of the pathological phenotype formation under the influence of these factors; epigenetic studies of the influence of preeclampsia on the cardiovascular system functioning. The article discusses the perspectives of epigenetic programming prevention.

Key words: offspring, preeclampsia, programming, cardiovascular system.

For citation: Kovtun O.P., Tsyvian P.B. Pre-eclampsia in a mother and programming of the child's cardiovascular health. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(4): 19–25 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–19–25

Традиционно считается, что клиническая картина преэклампсии полностью исчезает с завершением беременности [1, 2]. Однако в настоящее время показано, что женщины, у которых беременность была осложнена преэклампсией, имеют четырехкратное увеличение риска развития артериальной гипертензии, двукратное — риска возникновения ишемической болезни сердца и инсульта в течение 10–15 лет после беременности [3]. При этом оказалось, что и у детей, рожденных после подобной беременности, также наблюдается двукратное уве-

личение вероятности развития артериальной гипертензии и инсульта в последующей жизни [4, 5]. Особенно важным является сам факт развития организма плода в условиях преэклампсии. Изучение здоровья братьев и сестер, рожденных от матерей, у которых такое состояние наблюдалось не при каждой беременности, показало, что если у женщины данная беременность протекала нормально, то и вероятность возникновения гипертензии у такого ребенка не превышала общепопуляционную [6].

Это наблюдение подтверждает справедливость теории внутриутробного программирования заболеваний, предполагающей участие эпигенетических механизмов в формировании патологии в последующей жизни [7, 8]. Суть этой теории состоит в том, что ограничения питания и роста в ходе внутриутробного развития воздействуют на экспрессию генов плода таким образом, что меняют структуру и функцию некоторых органов (сердца, сосудов, печени, почек, нейроэндокринной системы) и уве-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Ковтун Ольга Петровна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ректор Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-002-4462-4179

Цывьян Павел Борисович — д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета, вед. науч. сотр. Уральского НИИ охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000-002-8186-6329

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

личивают вероятность возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний после рождения. В период внутриутробного развития эти изменения являются адаптационными и обеспечивают выживание плода в условиях уменьшения питания, однако после рождения (когда приток энергетических субстратов значительно увеличивается) эти же механизмы программируют развитие метаболического синдрома, артериальной гипертензии и коронарных заболеваний [9].

Механизмы возникновения преэклампсии

Нарушение плацентации рассматривается в настоящее время как один из основных факторов, приводящих к преэклампсии [2, 10]. Нормальное развитие плаценты характеризуется инвазией материнских спиральных артерий плодовым цитотрофобластом и трансформацией их в сосуды с большим диаметром и низким сопротивлением, обеспечивающим высокую перфузию плаценты, необходимую для роста плода [11]. Этот процесс получил название сосудистого ремоделирования. При преэклампсии адекватное сосудистое ремоделирование не происходит, таким образом, плацентарный кровоток оказывается снижен не менее чем на 50% по сравнению с кровотоком при нормально развивающейся беременности [11]. Такое уменьшение кровотока приводит к возникновению в плаценте зон ишемии, в которых наблюдается увеличение продукции активных радикалов кислорода и цитокинов, порождающих развитие окислительного стресса и состояния воспаления [11]. Поврежденные ткани плаценты также индуцируют продукцию ряда антиангиогенных соединений, препятствующих синтезу и нормальной работе проангиогенных ростовых факторов, таких как сосудистый эндотелиальный (VEGF) и плацентарный (PlGF) факторы роста [12]. Комплексное взаимодействие указанных факторов способствует возникновению феномена дисфункции эндотелия, определяющего основную симптоматику преэклампсии [12]. Очевидно, что уже в I триместре беременности плод развивается в условиях окислительного стресса, неспецифического воспаления и гипоксии.

Результаты экспериментальных исследований моделей преэклампсии

Эти исследования служат важным источником сведений о патогенезе преэклампсии и ее влиянии на состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного. Следует отметить, что идеальной модели, позволяющей полностью воспроизводить преэклампсию человека у животных, до сих пор не существует, поскольку данное состояние спонтанно развивается только у человека [13, 14]. Для того чтобы воссоздать картину преэклампсии у животного, необходимо реализовать известный у человека

комплекс симптомов: артериальную гипертензию, протеинурию и появление соответствующих биомаркеров дисфункции эндотелия. При этом упомянутые изменения должны быть вторичными по отношению к нарушению процесса инвазии трофобласта [14]. В настоящее время созданы модели на животных, позволяющие воссоздать одну или несколько сторон патогенеза преэклампсии, но далеко не всю комплексную картину. Еще одним ограничением указанных моделей является то, что они были направлены на воспроизведение характерных изменений функции материнского организма, но не учитывали особенности развития потомства. Наиболее полно отвечают этим требованиям модели, в которых не только воссоздается симптоматика патологии, но и возникает синдром задержки роста плода [15]. В качестве патогенетического фактора в этих моделях используются различные виды повреждения, такие как ограничения перфузии матки, общая гипоксия, воздействие антиангиогенных факторов и моделирование системной дисфункции эндотелия.

Ограничение перфузии матки как модель преэклампсии. Наиболее распространенный прием при создании такой модели – уни- или билатеральная механическая окклюзия маточных артерий, способная вызвать увеличение артериального давления у матери. Эта модель хорошо отработана и широко внедрена на целом ряде различных видов экспериментальных животных, начиная от грызунов [14], морских свинок [16], овец [17] до приматов и собак [18, 19]. Более того, на собаках и крысах, помимо гипертензии, удалось воспроизвести протеинурию [19, 20]. В ряде моделей было получено специфическое увеличение продукции антиангиогенных факторов, а именно, sFlt-1 (видоизмененная форма VEGF, обладающая антиангиогенными свойствами) и уменьшение синтеза VEGF и PlGF [21]. При этом оказалось, что не во всех моделях была индуцирована гипертензия новорожденных. Для моделирования повышения артериального давления у потомства крыс ограничение перфузии плаценты должно быть сформировано до 14-го дня беременности [22]. Если подобная манипуляция осуществлялась позже, то, несмотря на задержку развития плода, гипертензия у потомства не развивалась [22]. Это показывает, что для программирования гипертензии потомства ограничение перфузии матки должно происходить на достаточно раннем этапе беременности.

Гипоксия матери как модель преэклампсии. В ряде исследований был поставлен вопрос, насколько собственно гипоксия матери способна вызвать комплекс изменений, напоминающих преэклампсию. В норме при дыхании матери нормоксической смесью, содержащей 21% кислорода, в межворсинчатом пространстве плаценты его концентрация составляет 11% [23]. Перевод мышей в период с 7-го по 17-й день беременности на дыхание воздушной смесью,

содержащей 9,5% кислорода, приводил к возникновению у беременных самок целого комплекса симптомов, напоминающих преэклампсию [24]. Эти симптомы включали гипертензию, протеинурию, задержку развития плода, снижение фильтрационной функции почек самок и увеличение синтеза антиангиогенных факторов [24]. Предполагается, что уровень гипоксии в межворсинчатом пространстве таков, что способен запустить «преэклампсический» каскад реакций, подобный тем, которые развиваются при уменьшении перфузии матки. В этих экспериментах было показано, что меньшая степень гипоксии (11% O₂) или более позднее время ее приложения (начиная с 10-го дня беременности) не вызывали подобных эффектов [24]. В отличие от моделей с ограничением перфузии матки в моделях гипоксии у беременных самок не удалось получить гипертензию у плода [24].

Роль антиангиогенных факторов в развитии преэклампсии. В настоящее время показано, что увеличение концентрации в плазме матери антиангиогенных факторов – важное условие прогрессирования преэклампсии: от гипоперфузии плаценты – к развернутой клинической картине этого процесса с его характерными симптомами [25]. При преэклампсии показано увеличение концентрации sFlt-1 и эндотелина (sEng) [12]. Роль sFlt-1 была отмечена в ходе экспериментов на беременных крысах с моделью преэклампсии, вызванной введением вектора аденовируса, приводящего к экспрессии соответствующего гена и увеличению синтеза данного антиангиогенного фактора [25]. У таких крыс развивались симптомы, характерные для преэклампсии (гипертензия, протеинурия и гломерулярный эндотелиоз) [25]. Подобное воздействие у беременных мышей вызывало несколько другую картину, при которой к гипертензии добавлялись задержка развития плода и тромбоцитопения [26]. У крысят, родившихся от такой беременности, показано стойкое увеличение артериального давления, наиболее выраженное у особей мужского пола [27]. Таким образом, даже при нормальной плацентации и достаточном кровотоке в матке увеличение концентрации антиангиогенных факторов способно не только вызвать у беременных животных симптомы преэклампсии, но и программировать гипертензию у потомства.

Системная дисфункция эндотелия при преэклампсии. Эта модель довольно хорошо изучена и достигается либо системным ингибированием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) при введении животному N-нитроаргининметилового эфира или генетическим «нокаутом» гена eNOS [13]. Наиболее интересные результаты были получены при исследовании потомства от матерей крыс с «нокаутированным» геном eNOS и отцов с обычным геномом. У таких крысят наблюдалось повышение артериального давления в последующей жизни [28].

У потомства от матерей с обычным генотипом и отцов с генетическим нокаутом подобное получить не удалось, что свидетельствует о значении дисфункции эндотелия у матери для программирования гипертензии у потомства [28].

Механизмы долгосрочного программирования нарушений сердечно-сосудистой системы потомства после преэклампсии матери

Структура сосудов. Ключевым в развитии артериальной гипертензии у человека является повышение жесткости стенки артериальных сосудов [29]. Исследования, проведенные на потомстве крыс, полученном в результате использования модели ограничения перфузии матки, показали изменения характеристик кривой «растяжение–напряжение» изолированных препаратов артерий, свидетельствующие о повышении жесткости стенки артериальных сосудов и увеличении содержания в них эластических волокон [22]. Увеличение жесткости стенки аорты продемонстрировано у морских свинок, полученных в такой модели [30]. Аналогичные результаты зарегистрированы при использовании модели ранней гипоксии у матери [31]. Однако в других исследованиях с гипоксической индукцией преэклампсии вместо увеличения жесткости сосудистой стенки были обнаружены признаки отечности, некротического изменения эндотелия и повреждения пролиферативного слоя гладкомышечных клеток стенок сосудов [23]. Такие изменения более характерны для атеросклеротического поражения сосудов, чем для изменения матрикса сосудистой стенки при увеличении его жесткости [23]. Таким образом, возможными механизмами программирования сосудистых изменений у потомства после преэклампсии у матери могут быть процессы как увеличения жесткости, так и повреждения сосудистой стенки.

Структурные изменения сердца. У новорожденных крыс, внутриутробно развивавшихся в условиях гипоксии, показано увеличение отношения размеров сердца к размерам тела [23] при одновременном уменьшении толщины стенки левого желудочка [32]. В этих сердцах выявлено увеличение концентрации белков маркеров апоптоза [33]. Продemonстрировано также увеличение содержания коллагенов I и III типов в миокарде крыс, рожденных от матерей, подвергнутых гипоксии [33]. Кроме того, показаны значительные изменения внеклеточного матрикса миокарда, выразившиеся в уменьшении активности металлопротеиназ [32].

Изменения функции сосудов у потомства. Помимо структурных изменений возможной причиной гипертензии у животных, рожденных после преэклампсии у матери, могут быть функциональные свойства сосудов. У крыс с моделью ограничения перфузии матки показано увеличение амплитуды сокращений препаратов, иссеченных из стенки сосудов, в ответ

на действие фенилэфрина и ухудшение их расслабления под влиянием эндотелиальных вазодилатирующих агентов [22, 34]. У таких крыс 12-месячного возраста отмечено уменьшение реакции вазодилатации при увеличении потока крови [34]. Подобные результаты показаны у потомства крыс с моделью преэклампсии, вызванной генетическим «нокаутом» sFlt-1 [13].

Уменьшение реакции расслабления сосудов в ответ на увеличение потока крови показано и у молодых людей, рожденных преждевременно от матерей с преэклампсией [35]. При этом у подростков, преждевременно рожденных матерями без такой патологии, подобная реакция не отмечена [35]. Снижение ответа эндотелия на увеличение потока крови было также установлено у детей 5–8-летнего возраста и 14-летних подростков, рожденных женщинами с преэклампсией [6].

В экспериментах с ограничением перфузии матки и на животных, рожденных после внутриутробной гипоксии, продемонстрировано уменьшение продукции окиси азота (NO) препаратами сосудов [36]. В качестве механизма снижения синтеза NO предполагается повышение активности циркулирующих антиангиогенных факторов, в частности sEng – растворимого эндоглина [37]. Изучение околоплодных вод женщин с преэклампсией показало увеличение в них концентрации sFlt-1 [38]. У детей, рожденных такими матерями, отмечено увеличение концентрации в плазме sFlt-1 и sEng при одновременном уменьшении концентрации VEGF и PlGF [37]. Это позволило предположить, что именно внутриутробное воздействие антиангиогенных факторов программирует дисфункцию эндотелия. В подтверждение этой гипотезы было показано, что введение sFlt-1 в инкубационную среду блокирует пролиферацию клеток эндотелия и формирование ими микротубул [38].

Эндотелиальные клетки вены пуповины, полученные от пациенток с преэклампсией, реагировали на гипоксию иначе, чем клетки от женщин с физиологической беременностью. Даже в условиях нормоксии эндотелиальные клетки от женщин с патологией формировали в культуре сеть с большим количеством контактов и более короткими тубулами [38]. Обычные клетки такую сеть формируют только при гипоксии. Результаты этих исследований позволяют предположить внутриутробное формирование так называемого гипоксического фенотипа эндотелиальных клеток.

Известно, что, помимо изменений сердечно-сосудистой системы, преэклампсия у матери способна вызывать у потомства значительные метаболические нарушения [39]. В связи с этим симптомы дисфункции эндотелия могут служить своего рода маркерами возможных метаболических изменений. Такая связь дает основания обсуждать вопрос о внутриутробном программировании «кардиометабо-

ческих» заболеваний. При этом не стоит забывать о возможном генетическом компоненте программирования, связанном с полиморфизмом генов, кодирующих *eNOS*, ангиотензинконвертирующий фермент и синтез ангиотензиногена [40]. Наличие таких полиморфизмов делает более вероятным реализацию патологического фенотипа при ограничении питания во внутриутробном периоде. В экспериментах на моделях с *eNOS* «нокаутом» была показана возможность передачи плоду такого патологического фенотипа [40].

Изменения на уровне симпатической нервной системы. Эта система играет ключевую роль в регуляции артериального давления, а повышение ее активности часто сопровождает развитие гипертензии [41]. Инкубация куриных яиц в условиях гипоксии приводила к тому, что у вылупившихся цыплят в плазме крови были повышены уровни адренотропного гормона, адреналина и норадреналина [42]. Подобный результат был получен у ягнят и крысят, матери которых во время беременности находились в состоянии гипоксии [43].

Изменения функции почек. Нарушения в работе почек тоже могут быть причиной развития гипертензии после преэклампсии у матери. У потомства крыс с моделью ограничения перфузии матки показано существенное увеличение артериального давления, связанное с активацией работы ренин-ангиотензиновой системы [44]. При этом билатеральная денервация почек нормализовала давление у таких животных, не влияя на уровень артериального давления в группе контроля [44]. У потомства крыс с ограничением перфузии матки показано также уменьшение числа нефронов в почках и увеличение содержания коллагена в гломерулярном слое [45]. Кроме того, было показано увеличение объема отдельных нефронов и изменение экспрессии VEGF в этих клетках [44]. У таких животных, достигших 18-месячного возраста, продемонстрировано увеличение концентрации креатинина в плазме крови и содержания коллагенов в тканях почек [45].

Изменения иммунологической функции и уровня воспалительных маркеров как следствие преэклампсии. У потомства животных с моделированной преэклампсией показано увеличение продукции про-воспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) [46]. Известно, что нарушения иммунного ответа и стимуляция реакций воспаления играют значительную роль в патогенезе преэклампсии у человека [11]. Было показано, что введение экспериментальным беременным животным активированных T_H1-лимфоцитов или инфузия провоспалительных цитокинов вызывают у них появление симптомов, характерных для такой патологии [47]. У детей, рожденных матерями с преэклампсией, продемонстрировано увеличение концентрации в крови пуповины провоспалительного IL-8, рост концентрации клеток

«естественных киллеров», изменение соотношения популяций Т-лимфоцитов [48]. Остается неясным, насколько эти процессы могут быть значимыми в развитии артериальной гипертензии в более старшем возрасте, поскольку существенных изменений в картине системного воспаления, оцененной по концентрации С-реактивного белка у 5–8-летних детей из такой группы, не выявлено [49].

Перспективы эпигенетических исследований программирования сердечно-сосудистого здоровья детей

В настоящее время известно, что эпигенетические воздействия на процессы экспрессии генов играют ведущую роль в механизмах влияния условий внутриутробного развития на вероятность возникновения соматических заболеваний в последующей жизни [4, 6]. Доказано, что эти влияния реализуются через процессы гиперметилирования определенных локусов генов, ответственных за функцию эндотелиальных и других клеток. К числу таких генов относятся *ARID1B*, *CTHRC1* и ряд других [50]. Метилированные участки ДНК, служащие своеобразными маркерами эпигенетической модификации, идентифицированы в плацентарной ткани и клетках пуповинной крови детей от матерей с преэклампсией [51, 52]. У молодых людей 18–25-летнего возраста, рожденных такими матерями, выявлено гиперметилирование вышеуказанных генов и гена *SMOC2*, также связанного с функцией сосудов. Эхокардиографическое обследование этих лиц показало достоверное увеличение систолического давления в правом желудочке сердца, что служит признаком легочной гипертензии [50]. Все идентифицированные гены непосредственно участвуют в ангиогенезе и ремоделировании сосудистой системы. Так, *ARID1B* является важнейшим компонентом гипоксической индукции ряда генов, ассоциированных с функцией эритропоэтина и VEGF [53].

Один из принципиальных вопросов, возникающих при исследовании влияния преэклампсии на состояние сердечно-сосудистой системы новорожденных, остается дискуссионным: все ли варианты преэклампсии одинаково программируют заболевания потомства? Для этого были исследованы уровни метилирования цитозингуаниновых динуклеотидов в клетках образцов плацентарной ткани, лейкоцитах пуповинной крови и эндотелиальных клетках сосудов пуповины новорожденных от матерей с ранней преэклампсией (развившейся между 20-й и 34-й неделями беременности), от матерей с поздней манифестацией патологии (развившейся после 34-й недели) и от женщин с нормально развивающейся беременностью [54]. Оказалось, что наибольшие различия по уровням метилирования (в сторону как гипер-, так и гипометилирования) имелись в клетках детей от матерей с ранней преэклампсией. При этом уровни метилирования тканей от детей матерей с поздней преэклампсией и контрольной группы достоверно не различались [54]. Функциональная аннотация генов, обладающих такими различиями, указывает на окислительный стресс как вероятную причину изменения метилирования [54]. Известно, что окислительный стресс наиболее выражен при развитии ранней преэклампсии, причина которой лежит в нарушении плацентации в результате дефекта инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки [11].

Заключение

Таким образом, можно утверждать, что существует каузальная связь между преэклампсией матери и программированием сердечно-сосудистой патологии у потомства. В свете этих выводов усилия, направленные на коррекцию процессов метилирования генов во время внутриутробного развития и в первые два года жизни ребенка, могут быть одним из приоритетных направлений профилактики и раннего лечения детей, рожденных матерями с преэклампсией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 году. Акушерство и гинекология 2015; 4: 11–17. [Sidorova I.S., Filippov O.S., Nikitina N.A., Guseva E.V. Causes of maternal mortality associated with pre-eclampsia and eclampsia in 2013. Akusherstvo i ginekologiya (Obstetrics and gynecol) 2015; 4: 11–17. (in Russ)]
2. Steegers E.A.P., von Dadelszen P., Duvekot J. J. Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet 2010; 376(5): 631–644. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)60279-6
3. McDonald S.D., Malinowski A., Zhou Q., Yusuf S., Devereaux P.J. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J 2008; 156(5): 918–930. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042
4. Kajantie E., Eriksson J.G., Osmond C., Thornburg K., Barker D.J.P. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki Birth Cohort Study. Stroke 2009; 40(9): 1176–1180. DOI: 10.1161/strokeaha.108.538025
5. Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A., Nelson S.M. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Eur Heart J 2012; 33(2): 335–345. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs300
6. Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Stuber T., Salmon C.S. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. Circulation 2010; 122(3): 488–494. DOI: 10.1161/circulationaha.110.941203
7. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка. Вестник РАМН 2013; 6: 34–38. [Kovtun O.P., Tsyvian P.B. Perinatal programming of arterial hypertension in children. Vestnik RAMN (RAMN Herald) 2013; 6: 34–38. (in Russ)]

8. Gluckman P.D., Hanson M.A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56: 311–317. DOI: 10.1203/01.pdr.0000135998.08025.fb
9. Barker D.J.P., Osmond C., Golding J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298(6673): 564–567. DOI: 10.1136/bmj.298.6673.564
10. Kanasaki K., Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney Int* 2009; 76(6): 831–837. DOI: 10.1038/ki.2009.284
11. Redman C.W.G., Sargent I.L. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009; 30(1): 38–42. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.11.021
12. Furuya M., Kurasawa K., Nagahama K., Kawachi K. Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. *J Pregnancy* 2011; 123: 717–722. DOI: 10.1155/2011/123717
13. Sunderland N., Hennessy A., Makris A. Animal models of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65(3): 533–541. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00929.x
14. McCarthy F.P., Kingdom J.C., Kenny L.C., Walsh S.K. Animal models of preeclampsia: uses and limitations. *Placenta* 2011; 32: 413–419. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.03.010
15. Vuguin P.M. Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Horm Res* 2007; 68(2): 113–123. DOI: 10.1159/000100545
16. Golden J.G., Hughes H.C., Lang C.M. Experimental toxemia in the pregnant guinea pig (*Cavia porcellus*). *Lab Anim Sci* 1980; 30: 174–179. DOI: 10.1038/labam.787
17. Clark K.E., Durnwald M., Austin J.E. A model for studying chronic reduction in uterine blood flow in pregnant sheep. *Am J Physiol* 1982; 242: H297–H301. DOI: 10.1152/ajpheart.1982.242.2.h297
18. Cavanagh D., Rao P.S., Tsai C.C., O'Connor T.C. Experimental toxemia in the pregnant primate. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 75–85. DOI: 10.1016/0002-9378(77)90296-4
19. Abitbol M.M., Pirani C.L., Ober W.B. Production of experimental toxemia in the pregnant dog. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 537–548. DOI: 10.1016/0002-9378(76)90169-1
20. Alexander B.T., Kassab S.E., Miller M.T., Abram S.R., Reckelhoff J.F. Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension* 2001; 37(10): 1191–1195. DOI: 10.1161/01.hyp.37.4.1191
21. Gilbert J.S., Babcock S.A., Granger J.P. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble Fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension* 2007; 50: 1142–1147. DOI: 10.1161/hypertensionaha.107.096594
22. Mazzuca M.Q., Wlodek M.E., Dragomir N.M., Parkington H.C., Tare M. Uteroplacental insufficiency programs regional vascular dysfunction and alters arterial stiffness in female offspring. *J Physiol* 2010; 588: 1997–2010. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.187849
23. Wang Z., Huang Z., Lu G., Lin L., Ferrari M. Hypoxia during pregnancy in rats leads to early morphological changes of atherosclerosis in adult offspring. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H1321–H1328. DOI: 10.1152/ajpheart.00440.2008
24. Lai Z., Kalkunte S., Sharma S. A critical role of interleukin-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice. *Hypertension* 2011; 57: 505–514. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.163329
25. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–658. DOI: 10.1172/jci200317189
26. Lu F., Longo M., Tamayo E., Maner W. The effect of overexpression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 396.e1–396.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.12.024
27. Lu F., Bytautiene E., Tamayo E., Gamble P., Anderson G.D., Hankins G.D. et al. Gender-specific effect of overexpression of sFlt-1 in pregnant mice on fetal programming of blood pressure in the offspring later in life. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4): 418.e1–418.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.064
28. Van Vliet B.N., Chafe L.L. Maternal endothelial nitric oxide synthase genotype influences offspring blood pressure and activity in mice. *Hypertension* 2007; 49: 556–562. DOI: 10.1161/01.hyp.0000257876.87284.3c
29. Mitchell G.F., Conlin P.R., Dunlap M.E., Lacourc Y. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 105–111. DOI: 10.1161/hypertensionaha.107.099721
30. Briscoe T.A., Rehn A.E., Dieni S., Duncan J.R., Wlodek M.E. Cardiovascular and renal disease in the adolescent guinea pig after chronic placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(6): 847–855. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.050
31. Herrera E.A., Camm E.J., Cross C.M., Mullender J.L., Wooding F.B., Giussani D.A. Morphological and functional alterations in the aorta of the chronically hypoxic fetal rat. *J Vasc Res* 2011; 49: 50–58. DOI: 10.1159/000330666
32. Tong W., Xue Q., Li Y., Zhang L. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H2113–H2122. DOI: 10.1152/ajpheart.00356.2011
33. Bae S., Xiao Y., Li G., Casiano C.A., Zhang L. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H983–H990. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2003
34. Payne J.A., Alexander B.T., Khalil R.A. Decreased endothelium-dependent NO-cGMP vascular relaxation and hypertension in growth-restricted rats on a high-salt diet. *Hypertension* 2004; 43: 420–427. DOI: 10.1161/01.hyp.0000111832.47667.13
35. Lazdam M., de la Horra A., Pitcher A., Mannie Z., Diesch J., Trevitt C. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? *Hypertension* 2010; 56(2): 159–165. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.150235
36. Morton J.S., Rueda-Clausen C.F., Davidge S.T. Mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in male and female, young and aged offspring born growth restricted. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R930–R938. DOI: 10.1152/ajpregu.00641.2009
37. Tsao P.N., Wei S.C., Su Y.N., Chou H.C., Chen C.Y. Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 and low platelet counts in premature neonates of preeclamptic mothers. *Pediatrics* 2005; 116(3): 468–472. DOI: 10.1542/peds.2004-2240
38. Staff A.C., Braekke K., Harsem N.K., Lyberg T., Holthe M.R. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 12: 33–39. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.015
39. Davis E.F., Lazdam M., Lewandowski A.J., Worton S.A., Kelly B.A., Kenworthy Y. et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics* 2012; 129(6): e1552–1561. DOI: 10.1542/peds.2011-3093
40. Medica I., Kastrin A., Peterlin B. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131: 115–126. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.10.005

41. Hart E., Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 237–243. DOI: 10.1007/s11906-011-0191-1
42. Salinas C.E., Villena M., Blanco C.E., Giussani D.A. Adrenocortical suppression in highland chick embryos is restored during incubation at sea level. *High Alt Med Biol* 2011; 12: 79–87. DOI: 10.1089/ham.2010.1040
43. Myers D.A., Hyatt K., Mlynarczyk M., Bird I.M., Ducusy C.A. Long-term hypoxia represses the expression of key genes regulating cortisol biosynthesis in the near-term ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1707–R1714. DOI: 10.1152/ajpregu.00343.2005
44. Alexander B.T., Hendon A.E., Ferril G., Dwyer T.M. Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension* 2005; 45: 754–758. DOI: 10.1161/01.hyp.0000153319.20340.2a
45. Moritz K.M., Mazzuca M.Q., Siebel A.L., Mibus A., Arena D. Uteroplacental insufficiency causes a nephron deficit, modest renal insufficiency but no hypertension with ageing in female rats. *J Physiol* 2009; 587(10): 2635–2646. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.170407
46. Friedmann E., Hauben E., Maylandt K., Schleegeer S., Vreugde S., Lichtenthaler S.F. et al. SPPL2a and SPPL2b promote intramembrane proteolysis of TNF α in activated dendritic cells to trigger IL-12 production. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 843–848. DOI: 10.1038/ncb1440
47. LaMarca B.B.D., Bennett W.A., Alexander B.T., Cockrell K., Granger J.P. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat. *Hypertension* 2005; 46: 1022–1025. DOI: 10.1161/01.hyp.0000175476.26719.36
48. Laskowska M., Laskowska K., Leszczynska-Gorzelak B., Oleszczuk J. Comparative analysis of the maternal and umbilical interleukin-8 levels in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia with intra-uterine normal growth and intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonat Med* 2007; 20: 527–532. DOI: 10.1080/14767050701412719
49. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., Troisi R., Fugelsest D., Staff A. C. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension* 2011; 58: 63–69. DOI: 10.1161/hypertensionaha.111.172387
50. Julian C.G., Pedersen B.S., Salmon C.S., Yang I.Y., Gonzales M., Vargas E. et al. Unique DNA methylation patterns in offspring of hypertensive pregnancy. *Clin Trans Sci* 2015; 8: 740–745. DOI: 10.1111/cts.12346
51. Blair J.D., Yuen R.K., Lim B.K., McFadden D.E., vonDadelszen P., Robinson W.P. Widespread DNA hypomethylation at gene enhancer regions in placentas associated with early-onset pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2013; 19(10): 697–708. DOI: 10.1093/molehr/gat044
52. Ching T., Ha J., Song M.A., Tiirikainen M., Molnar J., Berry M.J. Genomescale hypomethylation in the cord blood DNAs associated with early onset preeclampsia. *Clin Epigenet* 2015; 7(1): 21–27. DOI: 10.1186/s13148-015-0052-x
53. Sena J.A., Wang L., Hu C.J. BRG1 and BRM chromatin-re-modeling complexes regulate the hypoxia response by acting as coactivators for a subset of hypoxia-inducible transcription factor target genes. *Mol Cell Biol* 2013; 33(19): 3849–3863. DOI: 10.1128/mcb.00731-13
54. Herzog E.M., Eggink A.J., Willemsen S.P., Steegers-Theunissen R.P.M. Early- and late-onset preeclampsia and the tissue specific epigenome of the placenta and newborn. *Placenta* 2017; 58: 122–132. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.08.070

Поступила: 18.03.19

Received on: 2019.03.18

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Терапевтический эффект мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из пуповины человека, у пациента с синдромом Криглера–Найяра I типа

Г.Т. Сухих¹, А.В. Дегтярева^{1,2}, Д.Н. Силачев^{1,3}, К.В. Горюнов¹, И.В. Дубровина¹, Л.В. Ушакова¹, Д.Н. Дегтярев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Therapeutic effect of human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells in a patient with Crigler–Najjar syndrome type I

G.T. Sukhikh¹, A.V. Degtyareva^{1,2}, D.N. Silachev^{1,3}, K.V. Gorunov¹, I.V. Dubrovina¹, L.V. Ushakova¹, D.N. Degtyarev^{1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

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

³Belozersky Scientific Research Institute of Physico-Chemical Biology of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Представлены результаты внутривенной трансплантации аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из пуповины человека, ребенку с синдромом Криглера–Найяра I типа в течение первых 2 лет жизни. Целью терапии явилось уменьшение продолжительности фототерапии при поддержании безопасного уровня билирубина в сыворотке крови.

В представленном наблюдении фототерапия была начата ребенку в возрасте 5 сут жизни, когда уровень билирубина составил 340 мкмоль/л, и проводилась в течение 16–18 ч ежедневно в неонатальном периоде. В дальнейшем продолжительность фототерапии была уменьшена до 14–16 ч. При этом уровень билирубина варьировал от 329 до 407 мкмоль/л. В возрасте 2 мес жизни было принято решение о проведении терапии мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками, на фоне которой отмечалось значительное снижение продолжительности фототерапии до 2 ч в день. В течение всего периода наблюдения, составляющего 2 года к моменту написания данной статьи, ребенок получил 6 введений мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Положительный эффект развивался в течение 4–7 дней после введения и сохранялся в течение 2–3 мес. Во время и после трансплантации не было отмечено побочных эффектов или осложнений.

Таким образом, внутривенная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток является эффективной технологией лечения синдрома Криглера–Найяра I типа, уменьшающей потребность в проведении фототерапии, значительно улучшающей качество жизни пациентов и продлевающей жизнь с нативной печенью.

Ключевые слова: новорожденные дети, синдром Криглера–Найяра, гипербилирубинемия, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, фототерапия.

Для цитирования: Сухих Г.Т., Дегтярева А.В., Силачев Д.Н., Горюнов К.В., Дубровина И.В., Ушакова Л.В., Дегтярев Д.Н. Терапевтический эффект мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из пуповины человека, у пациента с синдромом Криглера–Найяра I типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 26–34. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-26-34

The article presents the results of intravenous transplantation of allogeneic multipotent mesenchymal stromal cells, derived from a human umbilical cord, to a child with Crigler–Najjar syndrome type I during the first 2 years of life. The therapy is aimed at reduction of the duration of phototherapy while maintaining a safe level of serum bilirubin.

In this study, a five-day-old child with the bilirubin level of 340 μmol/l was treated with phototherapy for 16–18 hours daily in the neonatal period. Then, phototherapy was reduced to 14–16 hours. The level of bilirubin varied from 329 to 407 μmol/l. At the age of 2 months, it was decided to use multipotent mesenchymal stromal cells with a significant decrease in the duration of phototherapy up to 2 hours a day. During the observation period (2 years at the time of writing this article) the child received 6 injections of multipotent mesenchymal stromal cells. A positive effect developed within 4–7 days after administration and persisted for 2–3 months. There were no side effects or complications during and after transplantation.

Thus, intravenous transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells is an effective treatment of Crigler–Najjar syndrome type I; it reduces the need for phototherapy, significantly improves the quality of life of the patients and prolongs their life with native liver.

Key words: newborns, Crigler–Najjar syndrome, hyperbilirubinemia, multipotent mesenchymal stromal cells, phototherapy.

For citation: Sukhikh G.T., Degtyareva A.V., Silachev D.N., Gorunov K.V., Dubrovina I.V., Ushakova L.V., Degtyarev D.N. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stem cells in a patient with Crigler–Najjar syndrome type I. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 26–34 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-26-34

Синдром Криглера–Найяра — тяжелая негемолитическая желтуха с повышением уровня в крови непрямого билирубина вследствие врожденной недостаточности фермента глюкуронилтрансферазы. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип

наследования с частотой примерно 1 случай на 1 млн новорожденных детей в равной степени у мальчиков и девочек. Впервые данный синдром был описан в Иране в 1952 г. американскими педиатрами (Crigler John F. и Victor A. Sad Najjar) под названием неге-

молитическая наследственная гипербилирубинемия с ядерной желтухой [1]. В основе данного синдрома лежит полный или почти полный дефицит фермента глюкуронилтрансферазы, обусловленный мутацией гена *UGT1A1* (кодирующего UDP полипептид A1 семейства гликозилтрансфераз) [2]. Синдром Криглера–Найара I типа характеризуется полным отсутствием активности данного фермента и, как следствие, накоплением в организме в большом количестве неконъюгированного (непрямого) билирубина, способного проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать необратимые изменения в клетках головного мозга [3–5]. При синдроме Криглера–Найара I типа для снижения концентрации неконъюгированного билирубина и предотвращения билирубиновой энцефалопатии используются следующие терапевтические подходы: фототерапия, трансплантация гепатоцитов и мезенхимальных стволовых клеток. Радикальный метод лечения заключается в трансплантации печени.

Фототерапия успешно снижает уровень билирубина в сыворотке крови, однако пациенты нуждаются в длительном ее проведении, как правило, не менее 12 ч в сутки, что значительно снижает качество их жизни и сопряжено с побочными эффектами [6].

Эффективность аллогенной трансплантации донорских гепатоцитов была показана на моделях животных, а также у пациентов с врожденными метаболическими заболеваниями, в том числе при синдроме Криглера–Найара I типа [7, 8]. Однако эффект при использовании этого метода не превышал 2 лет.

С учетом необходимости применения иммуносупрессивной терапии и технических трудностей с получением донорского материала данный подход не получил широкого применения.

Использование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток — альтернативный подход для лечения метаболических нарушений. В ряде работ было показано, что при внутривенном введении эти клетки избирательно накапливаются в печени [9], могут дифференцироваться в гепатоциты и участвовать в регенерации печени [10, 11]. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки легко выделяются из плодных оболочек или плацентарного остатка пуповины, высвобождаемых после физиологических родов, и могут быть получены в необходимом количестве в относительно короткие сроки [12]. Накопленный в настоящее время опыт использования в клинической практике мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток свидетельствует об их безопасности, и, кроме того, не требует проведения иммуносупрессивной терапии [13].

В данном исследовании представлены результаты внутривенной трансплантации аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из пуповины ребенку с синдромом Криглера–Найара I типа в течение первых 2 лет жизни. Целью терапии было уменьшение продолжительности фототерапии при поддержании безопасного уровня билирубина.

Методы исследования

Выделение и трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки получали из тканей послеродовой пуповины в ФГБУ «НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова». Данная процедура была одобрена комитетом по этике данного учреждения. Все матери были соответствующим образом проинформированы и подписали свое согласие. Материнская кровь была проверена на наличие маркеров инфекционных заболеваний, включая ВИЧ I и II, гепатит В, гепатит С и сифилис в соответствии с действующими нормативными требованиями Национального комитета по биоэтике Российской Федерации и директивами ЕС 2004/23/ЕС и 06/86/ЕС. От каждого образца брали куски 8–10 см и промывали фосфатно-буферным физиологическим раствором, содержащим 200 ед/мл пенициллина и 0,2 мг/мл стрептомицина. После этого проводили первичный осмотр полученных образцов, в ходе которого были исследованы чистота и любые признаки наличия инфекций. Образцы, отвечающие принятым критериям, погружали в 0,5% раствор коллагеназы I типа (Gibco), разрезали на 2–3 мм, помещали в 50 мл стерильные пробирки и инкубировали 3–4 ч при температуре 37 °С, 5% CO₂ и 90% влажности. После инкубации образцы центрифугировали (3000 об/мин) в течение 3 мин, ресуспендировали в культуральной

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Сухих Геннадий Тихонович — акад. РАН, проф., директор НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-7712-1260 e-mail: gtsukhikh@mail.ru

Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., зав. отделом педиатрии института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0822-751X

Силачев Денис Николаевич — к.б.н., зав. лабораторией клеточных технологий НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; ст. науч. сотр. НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0003-0581-9755

Горюнов Кирилл Владимирович — мл. науч. сотр. лаборатории клеточных технологий НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-8776-7196

Дубровина Ирина Вадимовна — ст. науч. сотр. лаборатории клеточных технологий НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-0061-3627

Ушакова Любовь Витальевна — невролог, к.м.н., Научно-консультативное педиатрическое отделение, врач-невролог отделения хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-9409-5404

Дегтярев Дмитрий Николаевич — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; зав. кафедрой неонатологии Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-8975-2425. 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

среде DMEM-F12 (ПанЭко, Россия), содержащей однозаменимые аминокислоты (GIBCO, США) IX glutamax (gibco, США), пенициллин-стрептомицин (Gibco, США) 10 тыс. ед/мл, высаживали на полистирольные матрасы (Corning, США) и инкубировали в течение 2–3 дней. Затем среда была заменена на культуральную, состоящую из DMEM-F12 и среды MesenPRO RS с добавкой в пропорции 1:1. По достижении 70–80% конфлюэнтности клетки открепляли с помощью трипсина. Собранные клетки пересаживали на культуральные матрасы (Corning T-150, США) для дальнейшего наращивания клеточной массы. Клетки культивировали до третьего пассажа, а затем использовали для трансплантации пациенту. Перед трансплантацией оценивали жизнеспособность клеток, окрашивая аликвоту трипановым синим и анализируя с помощью счетчика клеток Countess II (Life sciences, США). После обследования клетки инкубировали с гепарином 10 ед/мл в течение 10 мин, снова отмывали. Трансплантацию мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток проводили внутривенно в объеме 10 мл физиологического раствора в течение 10 мин, доза составляла $3 \cdot 10^6$ клеток/кг.

Фенотипирование мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Для анализа экспрессии типичных белковых маркеров на клеточной поверхности прикрепленные к пластику клетки инкубировали с 0,25% трипсином (Gibco). Клетки отмывали в фосфатно-буферном физиологическом растворе и инкубировали в течение 10 мин с антителами из коммерческого набора MSC phenotyping kit (Miltenyi Biotec). Были использованы следующие моноклональные антитела человека: CD90-FITC (клон: DG3, изотип: IgG1 мыши), CD105-PE (клон: 43A4E1, изотип: IgG1 мыши), CD73-APC (клон: AD2 изотип: IgG1 мыши), CD45-PerCP (клон: 5b1, изотип: IgG2a мыши), CD14-PerCP (клон: TÜK4, изотип: IgG2a мыши), CD20 на PerCP (клон: LT20.B4, изотип: IgG1 мыши), CD34-PerCP (клон: AC136, изотип: IgG2a мыши); мышиные кон-

троли CD73-APC (клон: AD2, изотип: мышь IgG1), CD90-FITC (клон: DG3, изотип: мышь IgG1), CD105-PE (клон: 43A4E1, изотип: мышь IgG1). После инкубации в общей сложности 100 тыс. меченых клеток были проанализированы с помощью проточного цитометра FACSCANTO II (BD Biosciences USA). Клетки культивировали до третьего пассажа, затем собирали, промывали фосфатно-буферным физиологическим раствором и инкубировали с антителами, конъюгированными с флуорохромами. Уровни экспрессии CD90, CD105, CD73 были выше 95%, в то время как CD14, CD20, CD34 и CD45 не превышали 10% (рис. 1).

Измерение уровня билирубина. Исследование уровня билирубина выполняли 1–2 раза в день в течение 1-й недели жизни, затем каждые 3–5 дней в период стационарного лечения. После выписки исследование в среднем проводили 1 раз в 1–2 нед.

Для измерения билирубина сыворотки образцы крови собирали натошак из периферической вены в стерильные пробирки, содержащие активатор свертывания. В течение 1 ч после забора крови образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин и полученную сыворотку использовали для анализа. Уровни билирубина сыворотки определяли, используя автоматический биохимический анализатор («BioSystems», Испания) и коммерческий набор реактивов Bilirubin total («BioSystems», Испания). В данном методе билирубин реагирует с диазотированной сульфаниловой кислотой, формируя окрашенный комплекс, который можно измерить спектрофотометрически. Предел детекции метода составлял 0,02 мг/дл = 0,34 мкмоль/л, а предел линейной зависимости – 20 мг/дл = 343 мкмоль/л.

Характеристика пациента и результаты исследования

Девочка Х. родилась у женщины 30 лет с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Женщина страдает наследственной

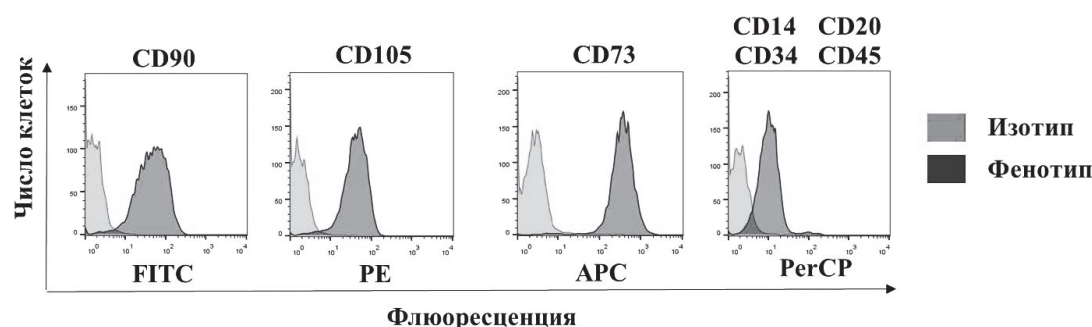


Рис. 1. Фенотипический анализ мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток.

Фенотип – результат инкубирования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из тканей послеродовой пуповины с моноклональными антителами, конъюгированными с флуорохромами: CD90-FITC; CD105-PE; CD73-APC и CD45-, CD14-, CD20-, CD34-PerCP. Изотип – результат связывания моноклональных антител с антигенными детерминантами мыши, взятыми в качестве контроля: FITC, PE и APC – IgG1 мыши; PerCP – IgG1 и IgG2a мыши.

Fig. 1. Phenotypic analysis of multipotent mesenchymal stromal cells.

тромбофилией, хроническим тонзиллитом. Брак родственный (родители ребенка троюродные брат и сестра). Первая беременность закончилась прерыванием в 22–23 нед по медицинским показаниям в связи с гидроцефалией плода. Вторая беременность закончилась преждевременными родами в 28 нед, родилась девочка с массой тела 950 г и умерла в возрасте 4 сут жизни. Третья беременность закончилась родами в срок, родился здоровый мальчик с массой тела 3250 г. Настоящая беременность четвертая, протекала без особенностей. Роды 3, самостоятельные, в срок. Состояние ребенка при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов, масса тела 2950 г, длина 49 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см.

Желтуха появилась на 2-е сутки жизни, уровень билирубина в сыворотке крови был 193 мкмоль/л с последующим нарастанием к 5-му дню жизни до 340 мкмоль/л. При обследовании выявлено повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции в отсутствие снижения уровня гемоглобина. Функциональное состояние печени оставалось в пределах нормы. Дифференциальный диагноз проводился между врожденными и приобретенными причинами нарушения конъюгации билирубина. С 5-х суток жизни начата фототерапия в течение 16–18 ч ежедневно, попытки уменьшения продолжительности фототерапии сопровождались нарастанием уровня билирубина, в связи с чем был предположен синдром Криглера–Найяра. Диагноз подтвердился на основании результатов молекулярно-генетического обследования. В экзоне 2 гена *UGT1A1* была обнаружена мутация с.901G>A (p.Gly301Arg) в гомозиготном состоянии. В промоторной области гена *UGT1A1* было зарегистрировано увеличение числа «ta» повторов в гомозиготном состоянии.

Сывороточная концентрация билирубина в период стационарного лечения варьировала от 245 до 407 мкмоль/л (рис. 2). В возрасте 55 дней жизни ребенок был выписан домой, где продолжал получать фототерапию в течение 14–16 ч ежедневно, что позволило избежать потенциально опасного уровня билирубина и предупредить билирубиновое поражение мозга.

В возрасте 8 нед жизни было принято решение о начале терапии мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками. При проведении данной терапии мы ставили задачу уменьшить продолжительность фототерапии при поддержании потенциально неопасного уровня билирубина, составляющего менее 500 мкмоль/л.

Перед первым введением уровень билирубина составил 390 мкмоль/л, фототерапия проводилась в среднем 16 ч в день. Через 5 дней после первой трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток отмечалось снижение уровня билирубина с 390 до 156 мкмоль/л, что позволило уменьшить продолжительность фототерапии до 5 ч ежедневно под контролем уровня билирубина в сыворотке крови (рис. 3). В течение 7 нед фототерапия проводилась по 5 ч в день под контролем содержания билирубина каждую неделю; его уровень не превышал 500 мкмоль/л, варьировал от 290 до 412 мкмоль/л.

В возрасте 15 нед было проведено повторное введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, через 4 дня после которого продолжительность фототерапии сокращена до 4 ч в день (см. рис. 3). Полученный эффект сохранялся в течение 8 нед с постепенным увеличением уровня билирубина и повышением потребности в проведении фототерапии до 9 ч ежедневно, что определило показания к следующему введению. После третьего введения мультипотентных

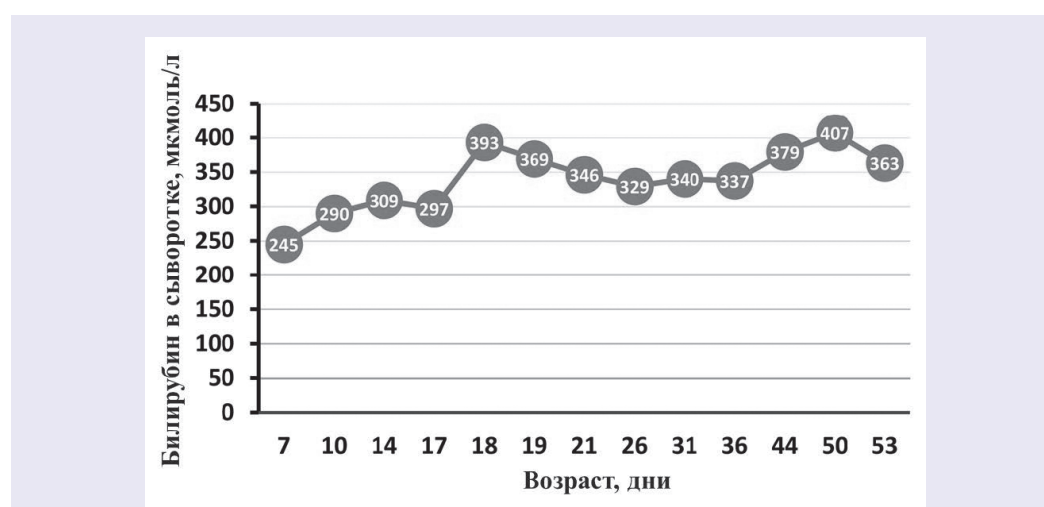


Рис. 2. Динамика концентрации общего билирубина в сыворотке крови в течение 55 дней жизни на фоне фототерапии в течение 16–18 ч в день.

Fig. 2. Dynamics of serum total bilirubin level during 55 days of life on phototherapy for 16–18 hours per day.

мезенхимальных стромальных клеток в возрасте 24 нед удалось значительно снизить потребность в фототерапии до 2 ч в день (см. рис. 3).

Следующее введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток было выполнено в возрасте 41 нед, когда отмечались очередной эпизод повышения уровня билирубина до 443 мкмоль/л и увеличение потребности в проведении фототерапии до 8 ч ежедневно. В течение следующих 22 нед до 64-й недели жизни уровень билирубина варьировал от 244 до 400 мкмоль/л на фоне фототерапии 4 ч в день. Пятое введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток осуществлено в 64 нед и шестое введение — в возрасте 85 нед, что позволило поддерживать продолжительность фототерапии на уровне 4 ч в день. Побочные эффекты как в раннем периоде после введения, так и в отдаленные сроки не выявлены.

В процессе динамического наблюдения ребенка мы осуществляли контроль за основными биохимическими показателями крови с определением уровня билирубина и его фракций, проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, головного мозга. При этом патологические изменения выявлены не были. Темпы психомоторного развития ребенка на протяжении всего периода наблюдения оставались в пределах нормы. В возрасте 2 лет физическое и психомоторное развитие ребенка соответствовало возрастной норме. Масса 11,8 кг, рост 86 см, окружность головы 48 см. При детальном неврологическом осмотре было выявлено, что обоняние, зрение и слух не нарушены. Фотореакции живые, симметричные. Страбизма, нистагма и бульбарных нарушений нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметричная. Положение головы, плеч

по средней линии. Объем активных и пассивных движений в норме. Мышечный тонус физиологический, симметричный. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, симметричные, рефлексогенные зоны не изменены. Ребенок ходит самостоятельно, уверенно, бежит, прыгает на 2 ногах. Физиологические отправления в норме.

Обсуждение

Синдром Криглера—Найяра I типа — очень редкое заболевание, первичный патологический дефект при котором локализуется в клетках печени, тогда как органом-мишенью является головной мозг. При этом заболевании накапливается непрямой билирубин — жирорастворимое соединение, способное проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая необратимые изменения клеток головного мозга — ядерную желтуху, нарушая процессы клеточного дыхания, синтез белка и ионного обмена. Было показано *in vitro*, что воздействие билирубина на культуру нейронов вызывает их апоптоз. При попадании в митохондрии билирубин ингибирует клеточное дыхание, нарушает структуру мембранных белков и тем самым вызывает выход в цитозоль митохондриальных цитохромов, ответственных за индукцию апоптоза [3, 4].

Консервативный метод лечения данного синдрома состоит в фототерапии, наиболее высокая потребность в которой существует в неонатальном периоде, что связано с более высокой чувствительностью гематоэнцефалического барьера [13]. Потенциально опасным считается уровень билирубина 340 мкмоль/л, тогда как у детей старше 1 мес жизни порог чувствительности гематоэнцефалического барьера повышается до 500 мкмоль/л. Интенсивность фототерапии в неонатальном периоде может

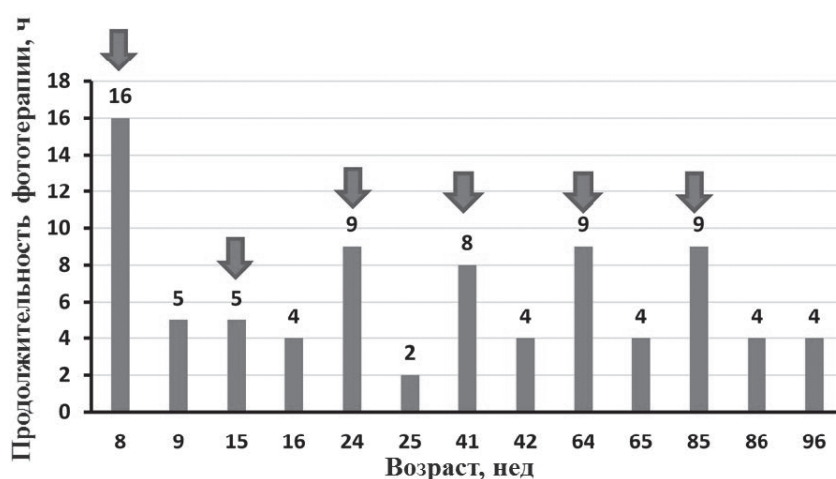


Рис. 3. Время фототерапии в течение терапии мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками.

Для снижения времени фототерапии проводили 6 трансплантаций мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (стрелки).

Fig. 3. Time of phototherapy during therapy by multipotent mesenchymal stromal cells.

достигать 18–20 ч в день, в дальнейшем уменьшается до 14–16 ч ежедневно [6]. Поскольку лечение симптоматическое, то должно осуществляться в течение всей жизни. Эффективность данного лечения уменьшается с возрастом пациента и может вызывать ряд побочных эффектов, таких как нарушение водного и солевого баланса, синдром «бронзового» ребенка, нарушение циркадного ритма и снижение общения матери и ребенка. Кроме того, фототерапия может быть связана с долгосрочными побочными эффектами, такими как фотостарение кожи, дисплазия невусов и рак кожи; кроме того, возможно возникновение аллергических заболеваний.

Радикальный метод лечения заключается в трансплантации печени, выполнение которой сопряжено с риском развития целого ряда интра- и послеоперационных осложнений, а также необходимостью пожизненной иммуносупрессивной терапии [5, 6]. В детской практике чаще используется родственная трансплантация, а это предполагает резекцию части печени у здорового донора. При синдроме Криглера–Найяра I типа трансплантацию печени рекомендуется осуществлять после 2-летнего возраста, что уменьшает риск развития осложнений.

В качестве альтернативного метода лечения рассматривается трансплантация гепатоцитов, в результате которой происходит приживление донорских клеток в различных органах реципиента и, как следствие, замещение недостающих метаболических функций. В настоящее время накоплен опыт использования трансплантации гепатоцитов при ряде метаболических заболеваний печени, таких как недостаточность орнитинтранскарбамилазы, альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона–Коновалова, различные нарушения обмена гликогена и др. [8, 14].

Имеются клинические данные об успешном лечении синдрома Криглера–Найяра I типа гепатоцитами, полученными из трупной печени 5-летнего мальчика. После разовой трансплантации гепатоцитов в дозе $7,5 \cdot 10^9$ наблюдалось снижение уровня непрямого билирубина в крови на протяжении 11 мес [7]. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования подтвердили эффективность трансплантации гепатоцитов, однако эффект ограничен во времени и, как правило, не превышает 1,5 года; при этом уровни непрямого билирубина остаются выше физиологической нормы, а пациенты нуждаются в постоянной фототерапии, но в течение менее продолжительного времени. Кроме того, введение гепатоцитов (в большинстве случаев используют аллогенные клетки), как и при трансплантации печени, обуславливает необходимость иммуносупрессивной терапии. Ограничивающим фактором служит отсутствие гепатоцитов хорошего качества, так как их преимущественно получают из органов, не пригодных для трансплантации [8, 14]. Таким образом, применение терапии стволовыми клетками

имеет ряд преимуществ. Прежде всего, не требуется иммуносупрессивная терапия, а в качестве источника возможно использование фетальных прогениторных клеток гепатоцитов и мезенхимальных стромальных клеток. Фетальные прогениторные клетки гепатоцитов являются плюрипотентными предшественниками гепатобластов, гепатоцитов, а также эпителиальных клеток желчных протоков, поэтому способны замещать функциональную активность клеток печени [15]. Как свидетельствуют результаты, полученные в ряде лабораторий, прогениторные клетки могут быть легко выделены, способны встраиваться в поврежденные участки и формировать ткань печени [8, 14, 16].

В экспериментальной модели синдрома Криглера–Найяра была продемонстрирована более высокая терапевтическая эффективность фетальных прогениторных клеток гепатоцитов человека по сравнению со взрослыми гепатоцитами [17]. В 2008 г. для терапии синдрома Криглера–Найяра I типа 2-летней девочке была проведена трансплантация фетальных прогениторных клеток гепатоцитов с положительной динамикой снижения уровня билирубина в крови. Во время и после трансплантации клеток не было отмечено побочных эффектов и осложнений [18]. Таким образом, фетальные прогениторные клетки гепатоцитов могут быть эффективно использованы для терапии не прямой гипербилирубинемии, однако, несмотря на высокую терапевтическую эффективность, их применение неприемлемо с точки зрения морально-этических аспектов, а также установленных организациями-регуляторами законов [18].

В связи с этим в качестве замены фетальных прогениторных клеток гепатоцитов используются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки. Многочисленные клинические исследования показали высокую терапевтическую эффективность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в отношении заболеваний, связанных с аутоиммунными и метаболическими дисфункциями, в том числе при заболеваниях печени [19]. Клетки данного типа обладают высоким терапевтическим потенциалом в связи с их ангиогенными, противоапоптотическими, противofiброзными и иммуномодулирующими свойствами. Кроме того, привлекательны многообразие источников и доступность получения этих клеток из пуповины или плаценты. Накопленные в литературе данные отчетливо демонстрируют, что мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки из перинатальных источников дают больший терапевтический эффект, чем взрослые мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки. Было показано, что сочетанная трансплантация этих клеток может усилить приживление гепатоцитов путем синтеза ростовых факторов, необходимых для выживания гепатоцитов и уменьшения

выработки аутоантител [20]. Так, в исследовании на крысах линии Gunn с гипербилирубинемией, у которых отсутствовал фермент глюкуронилтрансфераза, внутрибрюшинное введение альгинатных капсул, содержащих в себе аллогенные гепатоциты вместе с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками костного мозга, приводило к более выраженному снижению уровня билирубина в крови, чем введение альгинатных капсул, содержащих только гепатоциты. Авторы объясняют данный феномен поддержкой выживания гепатоцитов за счет взаимодействия с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками [20].

В исследовании *in vitro* было показано, что мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки в определенных условиях культивирования могут экспрессировать гены, характерные для гепатоцитов, и проявлять их некоторые метаболические функции, претерпевая фенотипические изменения. Получены обнадеживающие данные как с применением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток животных, так и в работах с клетками человека [21, 22]. Было показано, что мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани человека, полученные от родильниц, под действием среды для дифференцировки гепатоцитов, содержащей фактор роста гепатоцитов, фактор роста фибробластов и эпидермальный фактор роста, в условиях *in vitro* начинали приобретать признаки гепатоцитов. Эти признаки заключались в синтезе мочевины, гликогена, активности цитохрома P450 и экспрессии карбамоилфосфатсинтетазы. Полученные из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток предшественники гепатоцитов трансплантировали мышам, которым предварительно удалили левую долю печени. Было отмечено, что прегепатоциты более эффективно приживляются в печени, образуя большие островки клеток. При этом обе группы (дифференцированные и нативные) образовывали функционально активные гепатоциты, синтезирующие альбумин и другие соединения [10, 11, 23].

В другой работе было продемонстрировано, что мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки пуповины дифференцируются в гепатоциты гораздо эффективнее, чем мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга [11]. Одно из недавних исследований показало перспективу применения аутологических мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, которые были получены из костного мозга пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. Выделенные клетки культивировали на искусственном клеточном матриксе, состоящем из комбинации желатина и полилактата, в среде, содержащей вытяжку из печени больных, обогащенной фактором роста гепатоцитов. В итоге через 3 нед были зарегистрированы морфологические и функциональные изме-

нения в мультипотентных мезенхимальных стромальных клетках, которые проявились в изменении веретенновидной формы на кубоидальную и экспрессии альфа-фетопротейна, сывороточного альбумина, цитокератина-18 и активации системы цитохрома P450 [22].

Однако в случае обширного поражения ткани печени у пациентов, особенно у детей, необходимо принимать срочные меры и предпочтительнее использовать аллогенные недифференцированные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, которые за счет своих паракринных эффектов начнут поддержку поврежденной ткани печени. Многочисленные исследования свидетельствуют, что наиболее эффективный способ, по всей видимости, — системное введение аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. При этом, по данным наблюдений [24], мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки некоторое время задерживаются в большом количестве в легких и печени, после чего за счет направленной миграции попадают в поврежденные участки и, вероятно, под действием микроокружения оказывают свои протекторные эффекты. В условиях микроокружения печени мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки за счет паракринных механизмов оказывают свой терапевтический эффект, снижая воспалительную реакцию, защищая гепатоциты от дальнейшего разрушения, а также, вероятно, запуская конечную дифференцировку предшественников гепатоцитов или становясь гепатоцитами [11].

Помимо положительного терапевтического влияния на пораженную ткань печени, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки оказывают значительное нейропротекторное действие. Известно, что развивающаяся гипербилирубинемия при синдроме Криглера—Найяра I типа может стать причиной поражения клеток головного мозга, так как хронически высокий уровень непрямого билирубина постоянно создает риск повреждения нейронов [3, 25]. Было показано, что трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток снижает выраженность энцефалопатии у крыс с ядерной желтухой [26]. Эффективность трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток была также продемонстрирована для лечения ряда нейродегенеративных заболеваний и патологических состояний головного мозга [27]. Представленные данные послужили основой для использования таких клеток при лечении описанного нами пациента.

В рассмотренном наблюдении ребенка с синдромом Криглера—Найяра I типа фототерапия была начата в возрасте 5 сут, когда уровень билирубина составил 340 мкмоль/л, и проводилась в течение 16–18 ч ежедневно в неонатальном периоде. В дальнейшем продолжительность фототерапии была уменьшена до 14–16 ч. При этом уровень били-

рубина сохранялся на высоком уровне и варьировал от 329 до 407 мкмоль/л. Наш предыдущий опыт наблюдения пациента с данным синдромом в течение первого года жизни свидетельствует о высокой потребности в фототерапии, которая с возрастом не уменьшается [6].

В представленном наблюдении при достижении ребенком возраста 2 мес жизни было принято решение о проведении терапии мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками, на фоне которой отмечалось значительное снижение продолжительности фототерапии. В течение всего периода наблюдения, составляющего 2 года к моменту написания данной статьи, ребенок получил 6 введений мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Положительный эффект развивался в течение 4–7 дней после введения и сохранялся в течение 2–3 мес. Во время и после трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток не было отмечено побочных эффектов или осложнений. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых показано, что введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при лечении синдрома Криглера–Найяра приводило к снижению уровня несвязанного билирубина уже на 10-й день после введения и удерживало его на низком уровне в течение 2 мес [18]. Трансплантация гепатоцитов от трупной печени продемонстрировала более низкую эффективность, так как уровень билирубина после трансплантации начал снижаться только на 11-е сутки и лишь к 30-м суткам стабилизировался и снизился с 495 до 274 мкмоль/л; одновременно в течение всего периода наблюдения пациент получал традиционную фототерапию [7].

Отсутствие длительного эффекта от трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток можно объяснить тем, что аллогенные клетки в течение нескольких месяцев элиминируются из организма реципиента. Наблюдаемый нами транзитный терапевтический эффект согласуется с данными других авторов, исследовавших длительные эффекты мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Хорошо известно, что при внутривенном введении основанная масса этих клеток мигрирует в паренхиматозные органы (легкие, печень) [9], где клетки остаются жизнеспособными в течение нескольких месяцев. Например, Н. Katagiri и соавт. [28] показали, что меченые мультипотентные мезенхи-

мальные стромальные клетки костного мозга человека при системном введении мышам, подвергшимся частичной резекции печени, появились в печени с последующей в течение месяца дифференцировкой в холангиоциты и гепатоциты. При этом недифференцированные меченые мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки обнаруживали вплоть до 4-й недели исключительно в зоне повреждения. Авторы также отмечают, что все клетки, дифференцировавшиеся из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, обладали функциональной активностью и синтезировали ряд специфических для печени факторов, таких как альбумин, α -1-антитрипсин [28]. Аналогичные результаты были получены на модели фульминантной печеночной недостаточности, при которой мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки человека встраивались в печеночную ткань, однако процент встраивания к 4-й неделе составлял не более 4% [29]. В клинических исследованиях было показано, что в условиях развития первичного билиарного цирроза трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток пуповины человека трижды через каждые 4 нед обеспечивала терапевтический эффект на протяжении 48 нед, что выражалось в значительном снижении уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы (на протяжении 24 нед), при этом у 60% пациентов улучшился прогноз по шкале риска Мейо [30]. В других клинических исследованиях по лечению цирроза также отмечено терапевтическое действие мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в пределах от одного до нескольких месяцев при однократном введении и более пролонгированный эффект при многократовой их трансплантации [17].

Заключение

Таким образом, трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток является эффективной технологией лечения синдрома Криглера–Найяра I типа, уменьшающей потребность в проведении фототерапии, значительно улучшающей качество жизни и продлевающей жизнь пациентов с нативной печенью. Важное преимущество перед родственной трансплантацией печени и трансплантацией аллогенных донорских гепатоцитов состоит в отсутствии необходимости использования иммуносупрессивных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Crigler J.F., Najjar V.A. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952; 10: 169–180.
2. Servedio V., d'Apolito M., Maiorano N., Minuti B., Torricelli F., Ronchi F. et al. Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler–Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. *Hum. Mutat* 2005; 25: 325–329. DOI: 10.1002/9322
3. Haustein M.D., Read D.J., Steinert J.R., Pilati N., Dinsdale D., Forsythe I.D. Acute hyperbilirubinaemia induces presynaptic neurodegeneration at a central glutamatergic synapse.

- J Physiol (Lond.) 2010; 588: 4683–4693. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.199778
4. Hachiya Y., Hayashi M. Bilirubin encephalopathy: a study of neuronal subpopulations and neurodegenerative mechanisms in 12 autopsy cases. *Brain Dev* 2008; 30: 269–278. DOI: 10.1016/j.braindev.2007.08.013
 5. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Нароган М.В. Желтухи новорожденных. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 192. [Volodin N.N., Degtyarev D.N., Degtyareva A.V., Narogan M.V. Neonatal jaundice. M.: GEOTAR-Media, 2019; 192. (in Russ.)].
 6. Дегтярев Д.Н., Иванова (Дегтярева) А.В., Сигова Ю.А. Синдром Криглера–Найара. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 4: 44–48. [Degtyarev D.N., Ivanova (Degtyareva) A.V., Sigova Yu.A. Crigler–Najjar syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 1998; 4: 44–48. (in Russ.)].
 7. Fox I.J., Chowdhury J.R. Hepatocyte transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 6): 7–13. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.04.009
 8. Dhawan A., Mitry R.R., Hughes R.D. Hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 431–435. DOI: 10.1007/s10545-006-0245-8
 9. Silachev D.N., Kondakov A.K., Znamenskii I.A., Kurashvili Y.B., Abolenskaya A.V., Antipkin N.R. et al. The Use of Technetium-99m for Intravital Tracing of Transplanted Multipotent Stromal Cells. *Bull Exp Biol Med* 2016; 162: 153–159. DOI: 10.1007/s10517-016-3565-1
 10. Zhang Z., Lin H., Shi M., Xu R., Fu J. et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(Suppl 2): 112–120. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x
 11. Alfaiji M., Eom Y.W., Newsome P.N., Baik S.K. Mesenchymal stromal cell therapy for liver diseases. *J Hepatol* 2018; 68: 1272–1285. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.030
 12. Lim R. Concise Review: Fetal Membranes in Regenerative Medicine: New Tricks from an Old Dog? *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 1767–1776. DOI: 10.1002/scrm.16-0447
 13. Toyserkani N.M., Jorgensen M.G., Tabatabaeifar S., Jensen C.H., Sheikh S.P., Sorensen J.A. Concise Review: A Safety Assessment of Adipose-Derived Cell Therapy in Clinical Trials: A Systematic Review of Reported Adverse Events. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 1786–1794. DOI: 10.1002/scrm.17-0031
 14. Ribes-Koninckx C., Ibars E.P., Calzado Agrasot M.Á., Bonora-Centelles A., Miquel B.P., Vila Carbó J.J. et al. Clinical outcome of hepatocyte transplantation in four pediatric patients with inherited metabolic diseases. *Cell Transplant* 2012; 21: 2267–2282. DOI: 10.3727/096368912X637505
 15. Tolosa L., Pareja-Ibars E., Donato M.T., Cortés M., López S., Jiménez N. et al. Neonatal livers: a source for the isolation of good-performing hepatocytes for cell transplantation. *Cell Transplant* 2014; 23: 1229–1242. DOI: 10.3727/096368913X669743
 16. Tsuchiya A., Kojima Y., Ikarashi S., Seino S., Watanabe Y., Kawata Y., Terai S. Clinical trials using mesenchymal stem cells in liver diseases and inflammatory bowel diseases. *Inflamm Regen* 2017; 37: 16. DOI: 10.1186/s41232-017-0045-6
 17. Tolosa L., López S., Pareja E., Donato M.T., Myara A., Nguyen T.H. et al. Human neonatal hepatocyte transplantation induces long-term rescue of unconjugated hyperbilirubinaemia in the Gunn rat. *Liver Transpl* 2015; 21: 801–811. DOI: 10.1002/lt.24121
 18. Kobayashi K., Suzuki K. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Based Therapy for Heart Failure – What Is the Best Source? *Circ J* 2018; 82: 2222–2232. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0786
 19. Kwon A., Kim Y., Kim M., Kim J., Choi H., Jekarl D.W. et al. Tissue-specific Differentiation Potency of Mesenchymal Stromal Cells from Perinatal Tissues. *Sci Rep* 2016; 6: 23544. DOI: 10.1038/srep23544
 20. Fitzpatrick E., Wu Y., Dhadda P., Hughes R.D., Mitry R.R., Qin H. et al. Coculture with mesenchymal stem cells results in improved viability and function of human hepatocytes. *Cell Transplant* 2015; 24: 73–83. DOI: 10.3727/096368913X674080
 21. Campard D., Lysy P.A., Najimi M., Sokal E.M. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology* 2008; 134(3): 833–848. DOI: 10.3390/cells1041061 Sep 07, 2014
 22. Bishi D.K., Mathapati S., Venugopal J.R., Guhathakurta S., Cherian K.M., Verma R.S., Ramakrishna S.A. Patient-Inspired Ex Vivo Liver Tissue Engineering Approach with Autologous Mesenchymal Stem Cells and Hepatogenic Serum. *Adv Healthc Mater* 2016; 5: 1058–1070. DOI: 10.1002/adhm.201500897
 23. Aurich H., Sgoddar M., Kaltwasser P., Vetter M., Weise A., Liehr T. et al. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from human adipose tissue in vitro promotes hepatic integration in vivo. *Gut* 2009; 58: 570–581. DOI: 10.1136/gut.2008.154880
 24. Jin S.-Z., Liu B.-R., Xu J., Gao F.-L., Hu Z.-J., Wang X.-H. et al. Ex vivo-expanded bone marrow stem cells home to the liver and ameliorate functional recovery in a mouse model of acute hepatic injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11(1): 66–73. DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60127-6
 25. Falcão A.S., Silva R.F.M., Vaz A.R., Gomes C., Fernandes A., Barateiro A. et al. Cross-talk between neurons and astrocytes in response to bilirubin: adverse secondary impacts. *Neurotox Res* 2014; 26: 1–15. DOI: 10.1007/s12640-013-9427-y
 26. Amini N., Vouseoghi N., Hadjighassem M., Bakhtiyari M., Mousavi N., Safakheil H. et al. Efficacy of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Neonatal Bilirubin Encephalopathy in Rats. *Neurotox Res* 2016; 29: 514–524. DOI: 10.1007/s12640-016-9599-3
 27. Uccelli A., Benvenuto F., Laroni A., Giunti D. Neuroprotective features of mesenchymal stem cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24: 59–64. DOI: 10.1016/j.beha.2011.01.004
 28. Katagiri H., Kushida Y., Nojima M., Kuroda Y., Wakao S., Ishida K. et al. A Distinct Subpopulation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Muse Cells, Directly Commit to the Replacement of Liver Components. *Am J Transplant* 2016; 16: 468–483. DOI: 10.1111/ajt.13537
 29. Kuo T.K., Hung S.-P., Chuang C.-H., Chen C.-T., Shih Y. R.V., Fang S.-C.Y. et al. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. *Gastroenterology* 2008; 134: 2111–2121. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.015
 30. Wang L., Li J., Liu H., Li Y., Fu J., Sun Y. et al. Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(Suppl 1): 85–92. DOI: 10.1111/jgh.12029

Поступила: 25.06.19

Received on: 2019.06.25

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.

Особенности состояния здоровья новорожденных, родившихся у несовершеннолетних матерей

Е.С. Михайлин^{1,2}, Л.А. Иванова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПбГБУЗ «Родильный дом №10», Санкт-Петербург, Россия

Features of the state of newborns born to underage mothers

E.S. Mikhailin^{1,2}, L.A. Ivanova^{1,2}

¹North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov;

²SPbSBI «Maternity hospital №10»

Целью данной работы было определение особенностей состояния новорожденных у несовершеннолетних матерей. Обследованы дети несовершеннолетних беременных ($n=483$), наблюдавшихся и родивших в родильном доме №10 в 2004–2014 гг. В 1-ю группу вошли беременные в возрасте 13–15 лет ($n=49$); во 2-ю группу – в возрасте 16–17 лет ($n=434$). Группу сравнения составили 110 женщин среднего репродуктивного возраста.

Достоверных различий по антропометрическим характеристикам новорожденных между группами обнаружено не было. Показано, что у детей, родившихся у несовершеннолетних обеих возрастных групп, достоверно чаще отмечались гипотрофия новорожденного, а также воспалительные болезни, специфичные для перинатального периода (неонатальная инфекция кожных покровов, конъюнктивит). У несовершеннолетних 13–15 лет достоверно чаще рождались дети с асфиксией в родах и кефалогематомой.

Ключевые слова: беременность у несовершеннолетних, роды у несовершеннолетних, новорожденный.

Для цитирования: Михайлин Е.С., Иванова Л.А. Особенности состояния новорожденных, родившихся у несовершеннолетних матерей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 35–37. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-35-37

The purpose of this work was to determine the features of the state of newborns of underage mothers. The children of minor pregnant women were examined ($n=483$), who were observed and gave birth to the Maternity Hospital No. 10 in St. Petersburg in 2004–2014. [1 group – 13–15 years old ($n=49$); 2 group – 16–17 years old ($n=434$)]. The comparison group consisted of 110 children of women of medium reproductive age. Significant differences in the anthropometric characteristics of newborns between groups were not found. It was shown that in children of minors of both age groups the hypotrophy of the newborn was significantly more frequently observed, as well as inflammatory diseases specific to the perinatal period (neonatal infection of the skin, conjunctivitis). Minors 13–15 years old were significantly more likely than 16–17 year olds and women of medium reproductive age to have asphyxia during labor and cephalhematoma.

Key words: pregnancy in minors, childbirth in minors, newborn.

For citation: Mikhailin E.S., Ivanova L.A. Features of the state of newborns born to underage mothers. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(4): 35–37 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-35-37

Беременность в несовершеннолетнем возрасте ассоциирована с высоким риском неблагоприятных исходов как для матери, так и для ребенка [1–3]. Считается, что основными причинами развития осложнений служат биологические и социальные факторы. Биологическая незрелость существенно влияет на риск неблагоприятного течения беременности: развивающийся плод и по-прежнему растущий организм несовершеннолетней будущей

матери конкурируют между собой за питательные вещества и срыв адаптации наступает быстро [1–3].

Цель данной работы – определение особенностей состояния новорожденных, родившихся у несовершеннолетних матерей.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы дети несовершеннолетних беременных ($n=483$), наблюдавшихся и родивших в родильном доме №10 в 2004–2014 гг. В 1-ю группу включали беременных в возрасте 13–15 лет ($n=49$); во 2-ю группу – беременных 16–17 лет ($n=434$). Группу сравнения составили 110 женщин среднего репродуктивного возраста. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Statistica v.7.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США) и SPSS-19 (SPSS: An IBM Company, США). Для определения достоверности различий количественных признаков использовали t -критерий Стьюдента, U -критерий Манна–Уитни (непараметрический

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Михайлин Евгений Сергеевич – к.м.н., асс. кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, рук. Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама» родильного дома №10, ORCID: 0000-0001-5965-3020 e-mail: mihailin@mail.ru

Иванова Лада Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, гл. врач родильного дома №10, ORCID: 0000-0002-3391-6694 198259 Санкт-Петербург, ул. Тамбасова, д. 21

аналог t-критерия Стьюдента). Для определения достоверности различий качественных признаков в 2 группах и более применяли критерий χ^2 Пирсона или критерий Фишера (F).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены антропометрические характеристики новорожденных в обследованных группах. Статистически достоверных различий по антропометрическим характеристикам новорожденных между группами не обнаружено ($p > 0,05$). Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте составила в группах $7,8 \pm 0,6$, $7,8 \pm 0,5$ и $7,9 \pm 0,6$ балла соответственно ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлены частота и структура болезней новорожденных в обследованных группах.

Гипотрофия новорожденного отмечена у несовершеннолетних матерей 13–15 лет в 4,5 раза чаще ($p < 0,05$), а у несовершеннолетних матерей 16–17 лет — в 3,3 раза чаще ($p < 0,05$), чем у женщин среднего репродуктивного возраста. Это соответствует результатам, полученным другими исследователями, показавшими, что у детей, рожденных несовершеннолетними, риск гипотрофии достоверно выше [4, 5].

Асфиксия новорожденного выявлялась у несовершеннолетних матерей 13–15 лет в 3,0 раза чаще ($p < 0,05$), чем у матерей 16–17 лет, и в 3,4 раза чаще ($p < 0,05$), чем у женщин среднего репродуктивного возраста. Это также согласуется с данными литературы, указывающими на то, что роды у несовершеннолетних ассоциированы с достоверным увеличением частоты гипоксии плода в родах и, соот-

Таблица 1. Антропометрические характеристики новорожденных в обследованных группах ($M \pm m$)

Table 1. Anthropometric characteristics of newborns in the examined groups ($M \pm m$)

Характеристика новорожденных	Группа матерей		
	13–15 лет ($n=49$)	16–17 лет ($n=434$)	женщины среднего репродуктивного возраста ($n=110$)
Масса, г	$3348,8 \pm 550,7$	$3284,4 \pm 534,1$	$3304,4 \pm 361,7$
Длина тела, см	$50,5 \pm 2,7$	$50,4 \pm 2,9$	$51,1 \pm 2,9$

Примечание. Статистически достоверные различия между группами не выявлены ($p > 0,05$).

Таблица 2. Частота и структура болезней новорожденных в обследованных группах

Table 2. Frequency and structure of diseases of newborns in the examined groups

Характеристика новорожденных	Группа матерей						p
	13–15 лет (n=49)		16–17 лет (n=434)		женщины среднего репродуктивного возраста (n=110)		
	1		2		3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гипотрофия новоро- жденного	6	12,2	39	9,0	3	2,7	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Асфиксия новорожденного:	6	12,2	18	4,1	4	3,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
легкой степени	5	10,2	12	2,8	3	2,7	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,05$
средней степени	1	2,0	3	0,7	1	0,9	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
тяжелой степени	0	0	3	0,7	0	0	$p>0,05$
Воспалительные болезни, из них	2	4,0	29	6,7	3	2,7	$p_{2-3}<0,01$
неонатальная инфекция кожных покровов	1	2,0	18	4,1	2	1,8	$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
конъюнктивит у новоро- жденного	1	2,0	6	1,4	1	0,9	$p_{1-3}<0,05$
омфалит новорожденного	0	0	5	1,2	0	0	$p>0,05$
Кефалогематома	3	6,1	9	2,1	3	2,7	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,01$

ветственно, более низкой оценкой новорожденного по шкале Апгар [4, 5].

Отмечено достоверное повышение (в 2,5 раза; $p<0,01$) частоты развития воспалительных болезней, специфичных для перинатального периода, у детей несовершеннолетних матерей 16–17 лет по сравнению с детьми, родившимися у женщин среднего репродуктивного возраста. Неонатальная инфекция кожных покровов выявлялась у детей несовершеннолетних матерей 16–17 лет в 2,0 раза чаще ($p<0,05$), чем у детей матерей 13–15 лет, и в 2,3 раза чаще ($p<0,05$), чем у детей женщин среднего репродуктивного возраста. Конъюнктивит обнаруживался у детей несовершеннолетних матерей 13–15 лет в 2,2 раза чаще ($p<0,05$), чем у детей женщин среднего репродуктивного возраста. Важно подчеркнуть, что А. Suwal [6] считает неонатальную инфекцию основной причиной ранней неонатальной смертности.

Кроме того, отмечено достоверное ($p<0,01$) повышение частоты развития кефалогематом у детей матерей 13–15 лет по сравнению с детьми несовершеннолетних 16–17 лет (в 2,9 раза) и детьми женщин

среднего репродуктивного возраста (в 2,3 раза). Число врожденных пороков развития составило в группах 0, 7 (1,6%) и 2 (1,8%) соответственно ($p>0,05$); встречались врожденные пороки сердца, гастрошизис, расщелина твердого неба, гидронефроз, синдактилия стоп. Перинатальной смертности не было во всех группах, что расходится с данными авторов, отмечавших двукратное повышение перинатальной смертности при беременности у несовершеннолетних [6, 7].

Заключение

Таким образом, у детей несовершеннолетних обеих возрастных групп достоверно чаще отмечались гипотрофия новорожденного, а также воспалительные болезни, специфичные для перинатального периода (неонатальная инфекция кожных покровов, конъюнктивит). У детей несовершеннолетних матерей 13–15 лет достоверно чаще, чем у 16–17-летних и женщин среднего репродуктивного возраста, диагностировались асфиксия в родах и кефалогематомы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Armstrong B.* Adolescent Pregnancy. Handbook of Social Work Practice with Vulnerable and Resilient Populations. NY: Columbia University Press, 2001; 959.
2. *Ruedinger E., Cox J.E.* Adolescent childbearing: consequences and interventions. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(4): 446–452. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283557b89
3. *Kellartzis D., Tsolakidis D., Mikos T.* Obstetric outcome in adolescence: a single centre experience over seven years. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40(1): 49–51.
4. *Ларюшева Т.М., Истомина Н.Г., Баранов А.Н.* Течение беременности, родов и перинатальные исходы у подростков Архангельской области – сравнительное исследование через 20 лет. *Экология человека* 2016; 8: 40–44. [Laryushева Т.М., Istomina N.G., Baranov A.N. The course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in adolescents of the Arkhangelsk region is a comparative study in 20 years. *Ehkologiya cheloveka* (Human ecology) 2016; 8: 40–44. (in Russ)]
5. *Шаклычева-Компанец Е.О.* Ювенильная беременность как один из факторов риска перинатальной смертности и заболеваемости. *Вестник РУДН. Серия Медицина. Акушерство и гинекология* 2011; 5: 311–319. [Shaklycheva-Kompaneets E.O. Juvenile pregnancy as a risk factor for perinatal mortality and morbidity. *Vestnik RUDN. Medicine. Obstetrics and gynecology* 2011; 5: 311–319. (in Russ)]
6. *Suwal A.* Obstetric and perinatal outcome of teenage pregnancy. *J Nepal Health Res Counc* 2012; 10(1): 52–56.
7. *Ушакова Г.А., Николаева Г.А., Тришкин А.Г.* Течение беременности и родов, состояние потомства у первородящих женщин. *Акушерство и гинекология* 2009; 2: 3–5. [Ushakova G.A., Nikolaeva G.A., Trishkin A.G. The course of pregnancy and childbirth, the state of posterity in first-born women. *Akusherstvo i ginekologiya* (Obstetrics and gynecology) 2009; 2: 3–5. (in Russ)]

Поступила: 16.04.19

Received on: 2019.04.16

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.

Медико-психологические особенности матерей, родивших недоношенных детей

Н.В. Коротаева¹, Л.И. Ипполитова², Т.Л. Настаушева¹, О.А. Иванова³, М.И. Когутницкая¹,
Е.С. Першина¹

¹ФГБУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

²БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Перинатальный центр, Воронеж, Россия;

³ФГБУ ВО «Воронежский государственный университет», Воронеж, Россия

Psychological features of mothers who have given birth to premature infants

N.V. Korotaeva¹, L.I. Ippolitova², T.L. Nastausheva¹, O.A. Ivanova³, M.I. Kogutnitskaya¹, E.S. Pershina¹

¹Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Hospital No.1, Perinatal Center, Voronezh, Russia;

³Voronezh State University, Voronezh, Russia

Психологические особенности матерей, родивших недоношенных детей, — одна из наиболее сложных и малоизученных областей современной перинатальной психологии. Актуальность и необходимость изучения данной проблемы диктуются прогрессирующим увеличением числа детей, рожденных раньше срока, и недостаточным развитием программ психологической помощи матерям на этапе женской консультации и отделений выхаживания новорожденных. В ходе работы с помощью психологических методик была проведена комплексная оценка личностных особенностей, мотивов сохранения беременности, личностной и ситуативной тревожности матерей недоношенных детей, находящихся на базе ВОКБ №1 «Перинатальный центр». В результате проведенной оценки выявлено, что у матерей, имеющих недоношенных маловесных детей, наблюдается резкое повышение ситуативной тревожности по сравнению с личностной, в то время как у матерей, родивших доношенных детей с нормальной массой, имеется тенденция к снижению уровня ситуативной тревожности. Кроме того, матери недоношенных детей подвержены выраженной и тяжелой депрессии в большей степени, чем матери доношенных детей ($p < 0,05$).

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатальная психология, медико-психологическое сопровождение, психологические особенности матерей.

Для цитирования: Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И., Настаушева Т.Л., Иванова О.А., Когутницкая М.И., Першина Е.С. Медико-психологические особенности матерей, родивших недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 38–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-38-44

Psychological features of mothers who have given birth to premature babies present one of the most complex and insufficiently explored areas of modern perinatal psychology. The progressive increase of the children born before the term as well as the insufficient development of psychological care programs for mothers at the women's consultation and nursing departments of newborns dictate the urgency and necessity of this problem. Using psychological techniques, the authors comprehensively assessed the personality characteristics, motives for the pregnancy preservation, personal and situational anxiety of mothers of premature babies at Perinatal Center №1. The assessment revealed that the mothers with premature low-birth-weight babies experienced a sharp increase in situational anxiety compared to personal anxiety, while the mothers of full-term babies with a normal weight tended to decrease the level of situational anxiety. In addition, the mothers of premature babies suffer from expressed and severe depression more often than the mothers of full-term babies ($p < 0.05$).

Key words: premature children, perinatal psychology, medical and psychological support, psychological features of mothers.

For citation: Korotaeva N.V., Ippolitova L.I., Nastausheva T.L., Ivanova O.A., Kogutnitskaya M.I., Pershina E.S. Psychological features of mothers who have given birth to premature infants. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 38–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-38-44

Материнство — важный и фундаментальный этап в жизни каждой женщины. Уже во время беременности в организме женщины наблюдаются значительные изменения не только на физиологическом, но и на психологическом уровнях. При этом

принципиально важно формирование функциональной системы мать—плод, а в последующем — мать—ребенок. Взаимодействие матери и младенца не является односторонним и однонаправленным, он представляет собой сложный, начинающийся

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Коротаева Наталья Владимировна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко e-mail: korotaeva.nv@mail.ru.

Настаушева Татьяна Леонидовна — д.м.н., проф., декан педиатрического факультета, зав. кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

Когутницкая Марина Игоревна — асс. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0002-4336-6235

Першина Елена Сергеевна — ординатор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии по специальности неонатология Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Ипполитова Людмила Ивановна — д.м.н., зав. педиатрическим стационаром Воронежской областной клинической больницы №1, Перинатальный центр 394077 Воронеж, Московский проспект, д. 151.

Иванова Ольга Анатольевна — к.псх.н., преподаватель кафедры педагогики и педагогической психологии факультета философии и психологии Воронежского государственного университета 394009 Воронеж, ул. Проспект Революции, д. 24.

с первых дней жизни процесс взаимной адаптации и синхронизации. Понимание этого феномена требует изучения совместного поведения матери и ребенка, их взаимного влияния друг на друга. Рождение ребенка раньше срока ставит мать в беспомощное положение, в результате которого происходит потеря контроля и ориентиров, что проявляется в психологическом и социальном «тупике». В результате перечисленных потрясений в диаде мать–ребенок происходят качественные изменения, формирующие не только отстраненность в отношениях диады, но и затормаживание развития ребенка, нарушение установления в будущем социальных контактов.

Цель исследования — выявить психологические особенности матерей недоношенных детей с целью последующей коррекции и совершенствования их психологического сопровождения не только в условиях стационара, но и после выписки из отделений выхаживания.

Характеристика матерей и методы исследования

Было проведено психодиагностическое исследование в течение первых 2,5 мес после родов 124 матерей, дети которых находились на различных этапах выхаживания в специализированном перинатальном центре Воронежской областной клинической больницы №1. Исследование проводилось с разрешения администрации больницы и после проведения процедуры подписания матерями информированного согласия. Исследуемые женщины были разделены на 2 группы с учетом гестационного возраста и массы рожденных ими детей: 1-ю группу составили 62 женщины, у которых дети были рождены в срок и имели нормальные показатели массы тела при рождении (2500 г и более), во 2-ю группу вошли 62 женщины с маловесными детьми (с массой тела при рождении менее 2500 г), рожденными раньше срока (менее 37 нед гестации).

Сбор эмпирических данных осуществлен опросным методом, который нашел свое отражение в следующих методиках:

1. «Методика исследования мотивов сохранения беременности (МИМСБ)» [1]. Для исследования по данной методике используется опросник, состоящий из 10 блоков, каждый из которых содержит суждения, степень согласия с которыми исследуемая женщина оценивает с помощью баллов (например, «Я долго не могла забеременеть, и вот наконец-то получилось», «Боюсь, что не смогу дать ребенку достойное образование и материальное обеспечение», «Получаю удовольствие, когда наблюдаю за тем, как ребенок растет», «Имея детей, труднее сохранить работу», «Беременность делает меня менее привлекательной», «Роль матери не особенно одобряется людьми, с которыми я общаюсь», «Моя жизнь будет продолжаться через моих

детей» и т.д.), где 5 баллов соответствует ответу «полностью согласна», 4 — «скорее согласна», 3 — «трудно сказать», 2 — «скорее не согласна», 1 — «абсолютно не согласна». После выполнения задания в каждом блоке подсчитывается суммарное количество баллов, интерпретация которых осуществляется с помощью ключа, что позволяет всесторонне оценить мотивы сохранения беременности исследуемых женщин.

2. Тест-опросник диагностики тревожности Спилберга–Ханина [2]. Психодиагностическое исследование по данной методике проводится с применением 2 бланков: один разработан для измерения показателей ситуативной тревожности, второй — для измерения уровня личностной тревожности. Для оценки данных состояний предлагается по 20 суждений, каждое из которых необходимо оценить в зависимости от того, как испытуемый чувствует себя в данный момент (при выявлении ситуативной тревожности) и как чувствует себя обычно (при выявлении личностной тревожности). При анализе результатов самооценки надо иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности.

3. Проективный метод представлен рисуночной методикой «Я и мой ребенок» [2]. Данная методика выявляет особенности отношения женщины к ситуации материнства, ценность ребенка для матери, представление о себе в роли матери, особенности восприятия ребенка (образ ребенка для матери). С помощью формальных и содержательных признаков дается оценка ситуации материнства: благоприятная, незначительные симптомы тревоги, неуверенности, конфликтности, тревога и неуверенность в себе, конфликтное отношение к ситуации родительства.

4. Шкала депрессии Бека [3]. Данный опросник включает 21 категорию симптомов и жалоб, каждая из которых состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии (например, «Я все время расстроена и не могу от этого отключиться», «Я постоянно испытываю чувство вины», «Я разочаровалась в себе», «Я знаю, что я не хуже других» и т.д.). Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптомов каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома).

5. «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» (С. Норман, Д.Ф. Эндлер, Д.А. Джеймс, М.И. Паркер, адаптированный вариант Т.А. Крюковой) [4]. Адаптированный вариант копинг-стрессового поведения включает перечень 48 вариантов реакций на стрессовые ситуации и нацелен на определение доминирующих копинг-стрессовых поведенческих стратегий.

В результате применения данной методики дается оценка стратегии, которой придерживается исследуемый в период стресса: решение задач, эмоции, избегание, отвлечение, социальное отвлечение.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием программ MS Excel 2007 и Statistica v. 6.0. Достоверность различий статистических показателей в сравниваемых группах (p) оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мотивы сохранения беременности, отношение женщины к своей беременности и будущему ребенку имеют огромное значение в появлении и укреплении диады мать–дитя, что отмечают в своих работах Р.В. Овчарова и И.В. Добряков [5, 6].

На основании оценки мотивации сохранения беременности обследуемых матерей нами было показано, что в 1-й группе преобладали конструктивные мотивы зачатия и рождения ребенка: 73% женщин отметили реализацию чувств материнства, беременность для личностного роста супругов, раскрытие творческих способностей. В то же время во 2-й группе исследуемых около 55% женщин имели неконструктивные мотивы: беременность как способ сохранения отношений и удержания супруга в браке, беременность как способ достижения каких-либо меркантильных целей, или как соответствие социальным ожиданиям, беременность как компенсация перинатальных потерь [1] (рис. 1–3).

Беременность в психологии рассматривается как кризисный период наряду с возрастными кризисами. Это связано с тем, что от успешности разрешения стоящих перед будущей матерью психологических вопросов зависит и ее отношение к ребенку

после родов. Выделяют следующие ведущие психологические проблемы в период беременности:

1. Принятие себя в новом состоянии беременности;
2. Принятие новой жизни — ребенка в себе;
3. Принятие окружающего мира в состоянии беременности.

Решение этих психологических проблем в одном случае приводит к развитию женской идентичности, росту самооценки и повышению личностной зрелости, в другом — развитию тревожности, разрешению собственных ранних конфликтных материнско-детских отношений. Таким образом, тревожность в период беременности запускает защитные механизмы и не способствует развитию положительного отношения к будущему ребенку, становлению материнской привязанности и внутренней позиции родителя, которые необходимы для успешного налаживания контакта с ребенком после родов. Однако многие беременные женщины в силу влияния различных факторов (незапланированная беременность, оценка общества, долгожданная беременность и т.д.) испытывают тревожность, которая постепенно переходит из ситуативного эмоционального состояния в черту личности.

Большинство из известных методов измерения тревожности оценивают личностную тревожность либо само наличие этого состояния. Единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность и как личное свойство, и как состояние, является методика, предложенная Ч.Д. Спилбергером и адаптированная на русском языке Ю.Л. Ханиным [2]. Состояние реактивной (ситуационной) тревоги возникает при попадании в стрессовую ситуацию и характеризуется субъективным дискомфортом, напряженностью, беспокойством и вегетативным возбуждением.

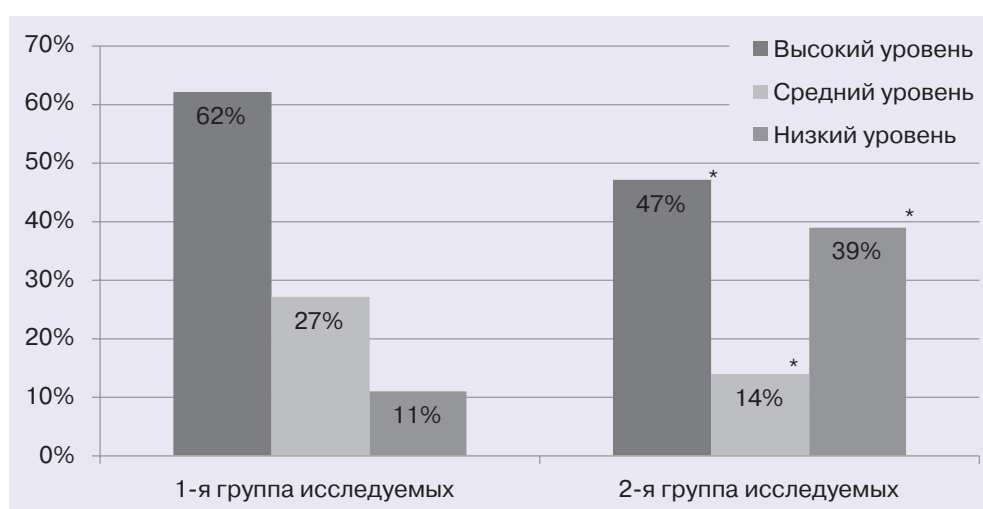


Рис. 1. Уровень психологической готовности к материнству у женщин 1-й и 2-й групп.

* Статистически значимые различия с 1-й группой ($p < 0,05$).

Fig. 1. Assessment of the level of preparedness for maternity in women of the 1st and 2nd groups.

* Statistically significant differences with the 1st group ($p < 0.05$).



Рис. 2. Уровень оценки рождения ребенка как средства реализации себя у исследуемых матерей 1-й и 2-й групп.

* Статистически значимые различия с 1-й группой ($p < 0,05$).

Fig. 2. Evaluation of the child as a means of realizing oneself in the in the studied mothers of the 1st and 2nd groups.

* Statistically significant differences with the 1st group ($p < 0,05$).



Рис. 3. Уровень оценки отношения к беременности как к способу сохранения семьи и удержания супруга у матерей 1-й и 2-й групп.

* Статистически значимые различия с 1-й группой ($p < 0,05$).

Fig. 3. Estimating pregnancy as a way of preserving the family and keeping the spouse in mothers of the 1st and 2nd groups.

* Statistically significant differences with the 1st group ($p < 0,05$).

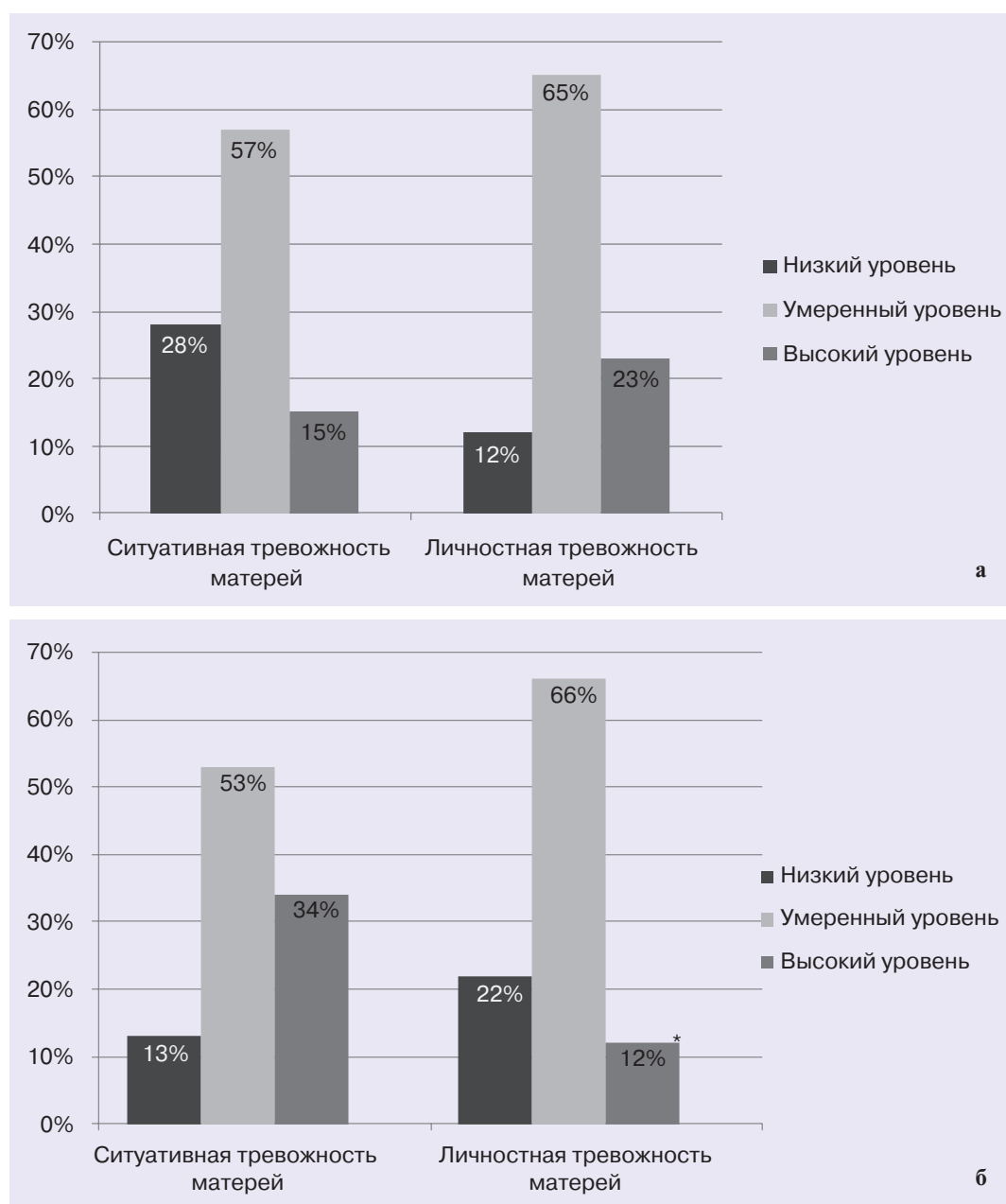


Рис. 4. Уровень ситуативной и личностной тревожности матерей в 1-й (а) и во 2-й (б) группах.

* Статистически значимые различия с 1-й группой ($p < 0,05$).

Fig. 4. The level of situational and personal anxiety of mothers in the 1st (a) and in the 2nd (б) groups.

* Statistically significant differences with the 1st group ($p < 0.05$).

Личностная тревожность представляет собой конституциональную черту, обуславливающую склонность воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций. При высокой личностной тревожности каждая из этих ситуаций будет оказывать стрессовое воздействие на субъект и может вызывать у него выраженную тревогу [2].

Результаты диагностики тревожности матерей в 1-й и 2-й группах показали, что для них характерен общий умеренный уровень тревожности. Однако во 2-й группе матерей выявлен достоверно более высокий уровень ситуативной тревожности (рис. 4).

Сравнив результаты личностной и ситуативной тревожности, мы установили, что у матерей, родивших доношенных детей с нормальной массой тела, имелась тенденция к снижению уровня ситуативной тревожности по сравнению с уровнем личностной тревожности (ситуативная тревожность составила 15%, личная тревожность — 23%). Данные матерей, родивших недоношенных детей, напротив, отличались резким повышением результатов ситуативной тревожности по сравнению с личностной (ситуативная тревожность составляла 37%, личностная тревожность — 13%). Это было продемонстрировано нами

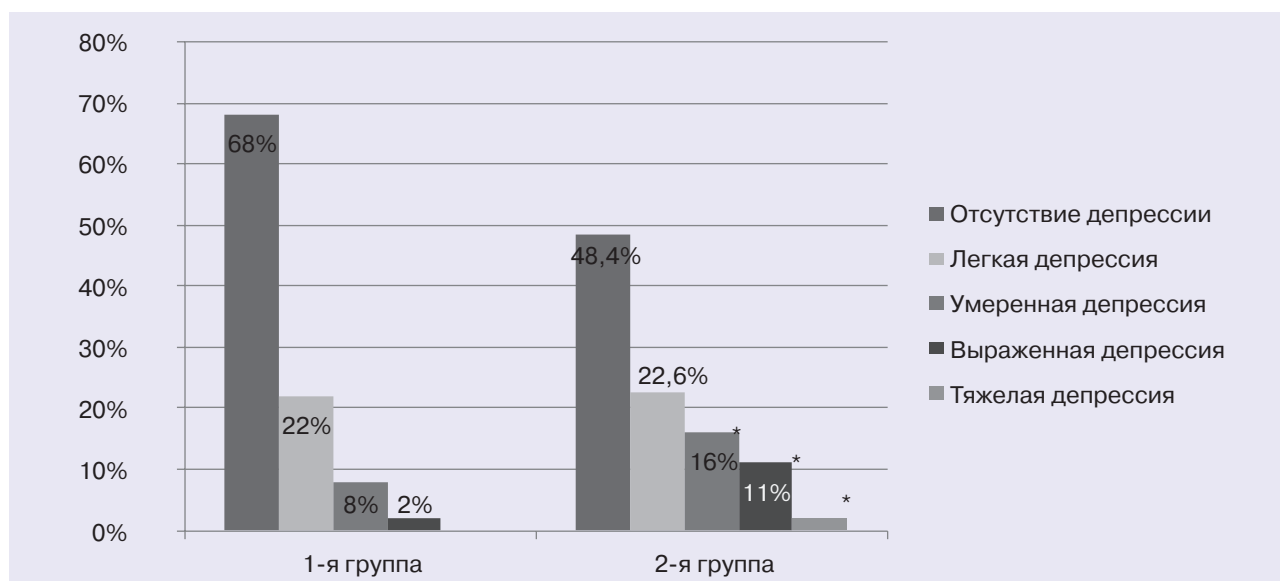


Рис. 5. Оценка степени выраженности депрессии у матерей 1-й и 2-й групп.

* Статистически значимые различия с 1-й группой ($p < 0,05$).

Fig. 5. Assessment of the severity of depression in mothers of the 1st and 2nd groups.

* Statistically significant differences with the 1st group ($p < 0,05$).

и в более ранних исследованиях среди матерей маловесных детей в периоде раннего материнства [7, 8].

Анализ степени выраженности депрессии у матерей, чьи доношенные дети имели нормальную массу тела при рождении, показал, что 68% женщин не имели признаков депрессии, легкая депрессия выявлялась у 21% матерей, тяжелой депрессии в 1-й группе не наблюдалось (рис. 5). Среди матерей маловесных детей (2-я группа) отсутствие депрессии отмечалось у 48% женщин, статистически значимым также был более высокий, чем в 1-й группе, процент матерей с депрессией легкой, умеренной и выраженной степени. У 2% матерей 2-й группы отмечалась тяжелая депрессия (рис. 5).

С помощью методики «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях» удалось установить, что в 1-й и 2-й группах 65 и 52% соответственно женщин ориентированы на решение задач. Однако процент женщин при сравнении в двух группах, ориентированных на проявление эмоций и избегание, достоверно различается: проявление эмоций в 1-й группе составило 5%, во 2-й группе — 11%, избегание — 3 и 9% соответственно ($p < 0,05$).

По данным рисуночной методики «Я и мой ребенок», которая впервые в таком масштабе применялась у матерей, родивших недоношенных маловесных детей, выявлено, что лишь 26% матерей 1-й группы и 5% 2-й группы имели благоприятное отношение к ситуации материнства. В свою очередь, конфликт с ситуацией материнства имели по 32% матерей в каждой группе, что отличается от результатов оценки психологического состояния предыдущих тестов. Это связано с тем, что проективные методики обращены к бессознательному компоненту

личности, исключая действия фактора социальной желательности. Так, для испытуемой не всегда вполне понятно, каким образом эти рисунки могут быть использованы, какая информация может быть получена с их помощью. Очень сложно фальсифицировать рисунок и сознательно направить его в какое-то определенное русло, а бессознательный материал находит свое выражение в обход защитных механизмов психики. В свою очередь, при использовании тестов-опросников есть возможность влияния испытуемой на результаты тестирования в соответствии с одобряемыми обществом (врачом, психологом в его лице) качествами и демонстрируемым поведением «хорошей» мамы.

Выводы

1. Проведенное исследование позволило установить, что матери недоношенных маловесных детей чаще, чем матери доношенных новорожденных с нормальной массой тела, имеют неконструктивные мотивы сохранения беременности ($p < 0,05$).

2. По данным проективной методики «Я и мой ребенок» выявлено, что лишь 26% матерей 1-й группы и 5% — 2-й группы имели благоприятное представление о ситуации материнства.

3. Полученные нами данные характеризуют матерей, родивших недоношенных детей, как группу, более подверженную повышению ситуативной тревожности, выраженной и тяжелой депрессии, неблагоприятному представлению о материнстве. Это необходимо учитывать врачам и перинатальным психологам для своевременной коррекции и построения эффективных длительных программ их медико-психологического сопровождения после выписки из стационара.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рабовалиук Л.Н. Методика исследования мотивов сохранения беременности (МИМСБ). Молодой ученый 2012; 6: 350–356. [Rabovaliuk L.N. Method for studying motives for maintaining pregnancy (MSMMP). Molodoi uchenyi (Young Scientist) 2012; 6: 350–356. (in Russ)].
2. Гребень Н.Ф. Психологические тесты для профессионалов. Минск: Современ. Шк., 2007; 496. [Greben N.F. Psychological Tests for Professionals. Minsk: Modern School, 2007; 496. (in Russ)].
3. Архиреева Т.В. Методика измерения родительских установок и реакций. Вопросы психологии 2002; 5: 144–152. [Archireeva T.V. Method for Measuring Parental Attitudes and Reactions. Voprosy psikhologii (Questions of Psychology) 2002; 5: 144–152. (in Russ)].
4. Шапарь В.Б. Практическая психология. Психодиагностика отношений между родителями и детьми. В.Б. Шапарь. Ростов н/Д: Феникс, 2006; 480. [Shapar V.B. Practical psychology. Psychodiagnostics of relations between parents and children. V.B. Shapar. Rostov-on-Don: Feniks, 2006; 480. (in Russ)].
5. Добряков И. В. Перинатальная психология. СПб.: Питер, 2011; 272. [Dobryakov I.V. Perinatal psychology. SPb.: Peter, 2011; 272. (in Russ)].
6. Добряков И. В. Клинико-психологические методы определения типа психологического компонента гестационной доминанты. Москва: Издательство УРАО, 2005; 93–102. [Dobryakov I.V. Clinical and psychological methods for determining the type of psychological component of the gestational dominant. Moscow: Publisher URAO, 2005; 93–102. (in Russ)].
7. Ипполитова Л.И., Коротаева Н.В., Когутницкая М.И., Усачева Е.А., Кузнецова В.С., Сбратова И.В. Особенности психоэмоционального состояния матерей маловесных детей в период раннего материнства. Научный альманах 2016; 3–3(17): 278–283. [Ippolitova L.I., Korotaeva N.V., Kogutnitskaya M.I., Usacheva E.A., Kuznetsova V.S., Sbratova I.V. Features of psycho-emotional condition of lbw mothers of neonates during early motherhood. Nauchnyi al'manakh (Scientific Almanac) 2016; 3–3(17): 278–283. (in Russ)]. DOI: 10.17117/na.2016.03.03.278
8. Коротаева Н.В., Ипполитова Л.И., Лобанова О.А., Когутницкая М.И. Роль сенсорного контакта с матерью в профилактике боли у новорожденного. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 4(14): 64–69. [Korotaeva N.V., Ippolitova L.I., Lobanova O.A., Kogutnitskaya M.I. The role of a sensory contact between mother and newborn in newborn's pain prophylaxis. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Neonatology: news, opinions, trainings) 2016; 4(14): 64–69. (in Russ)].

Поступила: 16.05.19

Received on: 2019.05.16

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.

Нарушения карнитинового обмена у недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией

В.В. Гармаева^{1,2}, Г.М. Дементьева², М.В. Кушнарева², Г.В. Байдакова³, В.С. Сухоруков⁴,
Е.С. Кешишян², Е.Ю. Захарова³

¹Детская клиника МЕДСИ, Москва, Россия;

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

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия;

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

Disorders of carnitine metabolism in premature infants with fan-associated pneumonia

V.V. Garmayeva^{1,2}, G.M. Dementieva², M.V. Kushnareva², G.V. Baydakova³, V.S. Sukhorukov⁴,
E.S. Keshishyan², E.Yu. Zakharova³

¹Children's Clinics MEDSI, Moscow, Russia;

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

³Medical Genetics Research Center, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Исследовали концентрацию карнитина и его фракций в периферической крови методом tandemной масс-спектрометрии у 22 недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и у 20 условно здоровых недоношенных новорожденных. Масса тела детей при рождении составила $2086,32 \pm 117,13$ и $2140,9 \pm 74,4$ г, гестационный возраст — $33,7 \pm 0,41$ и $34,16 \pm 0,51$ нед соответственно. В остром периоде заболевания концентрация общего карнитина была на нижней границе нормы или снижена у 10 (45%) детей. У 4 новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией выявлен стойкий дефицит карнитина: содержание свободного карнитина было очень низким: от 7,47 до 8,37 мкмоль/л ($7,97 \pm 0,197$ мкмоль/л), концентрация общего карнитина также была снижена (от 21,55 до 22,01 мкмоль/л; $21,7 \pm 0,366$ мкмоль/л). Показатели фракций ацилкарнитинов широко варьировали в течение всего заболевания. У 1 ребенка были выявлены высокие показатели C18OH (0,282 мкмоль/л; норма 0–0,110 мкмоль/л) и C18:1OH (0,282 мкмоль/л; норма 0–0,180 мкмоль/л) в течение всего периода новорожденности. Это могло быть связано с недостаточностью митохондриального трифункционального белка. Исследование общего карнитина и его фракций у недоношенных новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией позволило на раннем этапе выявить нарушения его обмена как вторичные, так и наследственного характера.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные дети, «вентилятор-ассоциированная» пневмония, карнитин, метаболизм, кровь.

Для цитирования: Гармаева В.В., Дементьева Г.М., Кушнарева М.В., Байдакова Г.В., Сухоруков В.С., Кешишян Е.С., Захарова Е.Ю. Нарушения карнитинового обмена у недоношенных новорожденных детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(4): 45–51. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–45–51

We studied the concentration of carnitine and its fractions in peripheral blood in 22 premature infants with fan-associated pneumonia and in 20 conditionally healthy premature infants by tandem mass spectrometry. The birth body weight of children was $2,086.32 \pm 117.13$ and $2,140.9 \pm 74.4$ g, gestational age was 33.7 ± 0.41 and 34.16 ± 0.51 weeks, respectively. The concentration of total carnitine was at the lower limit or decreased in 10 (45%) children in the acute period of the disease. 4 newborns with fan-associated pneumonia demonstrated persistent carnitine deficiency: the content of free carnitine was very low: 7.47 – 8, 37 $\mu\text{mol/l}$ (7.97 ± 0.197 $\mu\text{mol/l}$), the concentration of total carnitine was also reduced ($21.55 - 22.01$ $\mu\text{mol/l}$, 21.7 ± 0.366 $\mu\text{mol/l}$). The fractions of acylcarnitines varied widely throughout the disease. One child had high rates of C18OH (0.282 $\mu\text{mol/l}$; norm 0–0.110 $\mu\text{mol/l}$) and C18:1OH (0.282 $\mu\text{mol/l}$; norm 0–0.180 $\mu\text{mol/l}$) during the entire neonatal period. It could be associated with mitochondrial trifunctional protein deficiency. The study of total carnitine and its fractions in premature infants with fan-associated pneumonia allowed us to identify violations of its metabolism, both secondary and hereditary at early stage.

Key words: premature newborns, fan-associated pneumonia, carnitine, metabolism, blood.

For citation: Garmayeva V.V., Dementieva G.M., Kushnareva M.V., Baydakova G.V., Sukhorukov V.S., Keshishyan E.S., Zakharova E.Yu. Disorders of carnitine metabolism in premature infants with fan-associated pneumonia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64(4): 45–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–45–51

Вентилятор-ассоциированная пневмония у недоношенных новорожденных детей остается серьезной проблемой педиатрии. Это заболевание — одна из основных причин смертности в постнеонатальном периоде, оно нередко ведет к формированию хронической патологии легких.

Известно, что при тяжелой дыхательной недостаточности возрастают энергетические затраты организма, особенно на фоне бактериальной инфекции [1–3]. Заслуживает внимания вопрос о дефиците карнитина, участвующего в обмене жиров — источников энергии [4–6]. У недоношенных детей ситуация

усложняется недостаточной трансплацентарной передачей карнитина, которая осуществляется преимущественно в III триместре беременности, незрелостью ферментов синтеза карнитина, сниженной его реабсорбцией в почках [1, 7–9].

Важная проблема заключается в ранней диагностике врожденных дефектов обмена веществ у новорожденных [4, 5, 7, 9]. В том числе серьезную опасность представляют заболевания, связанные с нарушением метаболизма карнитина и β -окисления жирных кислот [10, 11]. К ним, в частности, относятся первичный системный дефицит карнитина (обусловленный дефицитом транспортера карнитина) [4–6, 11] и недостаточность митохондриального трифункционального белка [12, 13]. В отсутствие своевременной диагностики и лечения этих заболеваний развивается тяжелая системная патология, которая может привести к инвалидизации и летальному исходу в раннем возрасте [1, 4, 5, 10, 11, 14].

Вместе с тем клинические проявления как первичной, так и вторичной недостаточности карнитинового обмена не являются специфическими и наблюдаются при различной неонатальной патологии [1, 7, 9, 15–19]. В связи с этим актуальным остается определение биохимических маркеров недостаточности карнитина.

С учетом изложенного целью настоящего исследования было сравнительное изучение особенностей показателей карнитинового обмена у недоношенных новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и условно здоровых недоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследования проводили у 42 недоношенных новорожденных детей, находившихся на лечении и выхаживании в городской клинической боль-

нице №13 Департамента здравоохранения Москвы. Дети были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 22 недоношенных новорожденных ребенка с массой тела детей при рождении $2086,32 \pm 117,13$ г ($1350–2700$ г), длиной тела $44,2 \pm 0,61$ см ($40–48$ см), гестационным возрастом $33,7 \pm 0,41$ нед ($30–36$ нед). У детей этой группы на фоне проведения аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу респираторного дистресс-синдрома в возрасте 3–8 сут развилась «вентилятор-ассоциированная» пневмония. Длительность ИВЛ составила $5,5 \pm 0,28$ сут ($4–8$ сут).

В контрольную группу вошли 20 условно здоровых недоношенных детей с массой тела при рождении $2140,9 \pm 74,4$ г ($1600–2500$ г), длиной тела $45,0 \pm 0,42$ см ($41–48$ см), гестационным возрастом $34,16 \pm 0,51$ нед ($33–37$ нед). Дети сравниваемых групп по гестационному возрасту и показателям физического развития при рождении были репрезентативными. Клиническое наблюдение всех детей осуществляли с момента их поступления в стационар и до выписки.

Определение содержания в периферической крови общего, свободного и ацилкарнитинов проводили методом тандемной масс-спектрометрии. Концентрацию карнитинов выражали в микромолях на литр. Показатели карнитинового обмена определяли у условно здоровых детей на 1-й неделе жизни (5–7-й день), а у детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией в остром периоде заболевания (6–12-й день жизни) и повторно на 4-й неделе жизни (восстановительный период).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0 с расчетом средней величины, стандартного отклонения, ошибки стандартного отклонения m , t -критерия Стьюдента. Показатели, характеризующие качественные признаки, выражали в абсолютных числах и в относительных величинах в процентах. Процент от малых чисел рассчитывали для сравнения показателей между группами. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования карнитинового обмена у условно здоровых недоношенных новорожденных и у недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией представлены в табл. 1 и 2 соответственно. По нашим данным, показатели нормы карнитинового обмена в крови у условно здоровых недоношенных находились в следующих пределах: общий карнитин — $25–60$ мкмоль/л, свободный карнитин — $12–30$ мкмоль/л, сумма ацилкарнитинов — $12–30$ мкмоль/л.

Как видно из табл. 1 и 2, средний уровень общего карнитина, свободного карнитина и ацилкарнитинов не различался в исследуемых группах. При индивидуальном анализе было установлено, что у детей

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Гармаева Владлена Владимировна — к.м.н., врач-педиатр Детской клиники МЕДСИ

123001 Москва, Благоевещенский пер., д. 2/16, стр. 1

Дементьева Галина Михайловна — д.м.н., проф. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., проф., гл. науч. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева mkuschnareva@mail.ru

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Байдакова Галина Викторовна — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф. кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией эти показатели варьировали в широких пределах и у 15 из 22 не выходили за границы нормы. Однако в остром периоде заболевания концентрация общего карнитина была снижена у 4 (18%) детей, оставалась на нижней границе нормы у 6 (27%) и имела средние величины у 9 (41%). У 3 (14%) новорожденных концентрация общего карнитина была повышена и составила 69,12, 74,5 и 88,1 мкмоль/л. Из них у 2 детей была повышена концентрация свободного карнитина (53,1 и 43,6 мкмоль/л) и у 1 ребенка повышена концентрация как свободного карнитина (33,82 мкмоль/л), так и ацилкарнитинов (35,3 мкмоль/л).

Снижение содержания свободного карнитина выявлено у 7 (32%) детей, а ацилкарнитинов — у 3 (14%). Нужно отметить, что 14 (64%) новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией, у которых концентрация карнитина в крови была снижена (или находилась на нижней границе нормы) по 1–3 показателям, не имели его запаса в условиях тяжелой пневмонии с повышенной потребностью организма в энергообеспечении.

У 4 новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией был отмечен стойкий дефицит карнитина с очень низким содержанием в крови свободного карнитина в течение всего заболевания, включая восстановительный период: от 7,47 до 8,37 мкмоль/л. У этих детей были низкие уровни общего карнитина (от 21,55 до 22,01 мкмоль/л). Этим детям дополнительно методом tandemной масс-спектрометрии определяли в крови концентрацию аминокислот (аланин, аргинин, аспарагин, цитруллин, глутамин, глицин, лейцин, метионин, орнитин, фенилаланин, пролин, тирозин, валин), уровень которых был в пределах нормы. В комплекс лечения пневмонии этим детям был включен 30% раствор препарата L-карнитина, который назначали в дозе 100 мг/кг/сут в два приема, энтерально в течение 25 дней.

При дополнительном исследовании через 1 мес от начала приема препарата L-карнитина показатели обмена карнитина у этих детей были в пределах нормы: общий карнитин — от 41,56 до 51,31 мкмоль/л, свободный карнитин — от 19,4 до 28,37 мкмоль/л, ацилкарнитинов — от 13,4 до 28,2 мкмоль/л. Таким образом, транзиторное снижение концентрации свободного и общего карнитина в крови у этих детей было связано с повышенной биоэнергетической потребностью организма при пневмонии.

Эти дети родились с массой тела от 1350 до 2160 г ($1941 \pm 157,5$ г), длиной тела от 40 до 45 см ($42,24 \pm 0,833$ см), их гестационный возраст составил от 30 до 34,5 нед ($31,5 \pm 0,902$ нед). С рождения у них развился респираторный дистресс-синдром II–III степени, длительность ИВЛ составила от 5 до 8 дней,

реанимационные мероприятия осуществляли в течение 6–9 дней. Течение «вентилятор-ассоциированной» пневмонии было очень тяжелым и продолжительным, сопровождалось гепетомегалией, анемией, кишечными дисфункциями (срыгивание, неустойчивый стул), «плоской» кривой массы тела. У детей с низким содержанием свободного карнитина отмечалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС I–II степени, а именно, перивентрикулярный отек головного мозга у всех детей, субэпендимальное кровоизлияние (у 1 ребенка) и внутрижелудочковое кровоизлияние II степени с последующим развитием перивентрикулярной лейкомаляции (у 1 ребенка). У 1 новорожденного диагностирована внутриутробная гипотрофия, а у 3 — постнатальная гипотрофия.

При анализе спектра ацилкарнитинов у детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией были выявлены достоверные изменения средних показателей некоторых фракций по сравнению со средними показателями в группе условно здоровых детей. Так, в остром периоде заболевания увеличивались средние показатели фракций ацилкарнитинов C4, C4DC, C6, C6DC, C8:1, C10:1, C12, C14:1, C14:2, C16:1 и снижался показатель C18:1. В восстановительном периоде «вентилятор-ассоциированной» пневмонии увеличился средний показатель C10:1 и снизились показатели C3, C5, C5OH, C6, C12, C18 по сравнению с острым периодом и по величине приблизились к средним показателям нормы. Основную долю ацилкарнитинов в обеих группах составляли фракции C2 и C3, независимо от возраста детей. Нужно отметить, что, несмотря на достоверное изменение средних показателей фракций ацилкарнитинов в разные периоды «вентилятор-ассоциированной» пневмонии по сравнению с группой условно здоровых детей или в динамике заболевания, увеличение или снижение концентраций отдельных фракций ацилкарнитина не выходило за рамки нормы и было связано главным образом с течением воспалительного процесса.

При индивидуальном анализе было установлено, что у 17 (77%) детей в остром периоде «вентилятор-ассоциированной» пневмонии не было отклонений показателей ацилкарнитинов от нормы. В отдельных случаях (у 5 детей) отмечалось увеличение некоторых фракций ацилкарнитинов. Так, у 1 ребенка отмечено повышенное содержание C3DC до 0,288 мкмоль/л (норма от 0 до 0,270 мкмоль/л), у 2 детей — C14:2 до 0,32 мкмоль/л (норма 0–0,30 мкмоль/л). Однако в восстановительном периоде эти показатели снизились до нормы.

Еще у 2 детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и гипоксически-ишемическим поражением ЦНС на 1-й неделе жизни выявлено повышенное содержание C18OH (0,144 и 0,282 мкмоль/л при норме от 0 до 0,110 мкмоль/л). На фоне пневмонии развились гипотрофия и кардиомиопатия.

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

Таблица 1. Показатели карнитинового обмена в периферической крови у 22 условно здоровых недоношенных новорожденных детей ($M \pm m$)

Table 1. Indicators of carnitine metabolism in peripheral blood in 22 relatively healthy premature newborns ($M \pm m$)

№ п/п	Показатель	Концентрация карнитина и ацилкарнитинов в крови у детей, мкмоль/л
1	Свободный карнитин (CO)	20,2±0,02
Короткоцепочечные ацилкарнитины		
2	C2	14,23±1,84
3	C3	1,08±0,13
4	C3DC	0
5	C4	0,16±0,01
6	C4DC	0,04±0,01
7	C5	0,15±0,02
8	C5OH	0,13±0,01
9	C5:1	0,027±0,010
10	C5DC	0
Среднецепочечные ацилкарнитины		
11	C6	0,03±0,003
12	C6DC	0
13	C8	0,056±0,01
14	C8:1	0,03±0,01
15	C10	0,08±0,001
16	C10:1	0,03±0,004
17	C10:2	0
Длинноцепочечные ацилкарнитины		
18	C12	0,08±0,01
19	C12:1	0,02±0,008
20	C14	0,15±0,04
21	C14OH	0,01±0,001
22	C14:1	0,03±0,003
23	C14:2	0,02±0,001
24	C16	1,51±0,28
25	C16:OH	0,01±0,004
26	C16:1	0,078±0,025
27	C16:1OH	0,03±0,001
28	C16 OH	0,01±0,004
29	C18	0,501±0,097
30	C18OH	0,04±0,004
31	C18:1	1,17±0,09
32	C18:1OH	0,01±0,001
33	C18:2	0,195±0,06
34	Ацилкарнитины (сумма)	19,7±1,41
35	Общий карнитин	41,3±1,22

Примечание. * — интервал концентраций карнитинов (минимальное — максимальное значение).

Note. * — carnitine concentration range (minimum — maximum value).

Это вызвало подозрение на врожденную недостаточность митохондриального трифункционального белка [12, 13]. В возрасте 1 мес у 1 ребенка концентрация C18OH снизилась до верхней границы нормы (0,11 мкмоль/л). У второго недоношенного ребенка концентрация C18OH оставалась стабильно высокой (0,282 мкмоль/л). У этого же ребенка отмечено высокое содержание фракции C18:1OH (0,282 мкмоль/л; норма 0—0,180 мкмоль/л). Содержание общего и свободного карнитина было в норме (43,16 и 26,2 мкмоль/л соответственно). Общее количество ацилкарнитинов приближалось к нижней границе нормы (18,1 мкмоль/л). Концентрация аминокислот в плазме крови была нормальной. Последующее исследование ацилкарнитинов у этого ребенка в возрасте 1 мес 2 нед показало снижение фракции C18:1OH до 0,080 мкм/л, а фракция C18OH не обнаруживалась. Таким образом, у наблюдавшихся нами 2 детей не была подтверждена врожденная недостаточность митохондриального трифункционального белка. Согласно данным литературы транзиторный дефицит этого фермента у младенцев может быть связан с патологией у матери во время беременности (синдром острого жирового гепатоза, артериальная гипертензия, гестоз, HELLP-синдром) [11–13].

Появление у 7 (32%) новорожденных ряда фракций ацилкарнитинов (C3DC, C6DC, C10:2), которые имелись в группе условно здоровых детей и исчезали в восстановительном периоде, по нашему мнению, связано с интенсификацией липидного и карнитинового обмена при воспалительном процессе и гипоксии в условиях повышенной потребности большого организма в энергетических ресурсах [1, 2, 6, 9].

Обсуждение

В большинстве случаев дефицит карнитина или его содержание на нижней границе нормы в крови у новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией — следствие вторичной карнитиновой недостаточности. Она может быть связана с внутриутробной гипоксией плода, развитием синдрома дыхательных расстройств, морфологической и метаболической функциональной незрелостью органов [1–3], неврологическими нарушениями, длительным пребыванием пациентов на парентеральном питании [1, 7, 8, 17], тяжелым течением инфекции, активацией иммунной системы и репаративных процессов [1, 3], а также с сердечно-сосудистой недостаточностью [1, 15].

Исследование карнитинового состава крови у новорожденных детей может выявить в отдельных случаях врожденную недостаточность обмена карнитина. Для таких детей необходимо проведение дополнительных диагностических исследований с применением биохимических, молекулярно-генетических методов и назначение специальной терапии.

Таблица 2. Показатели карнитинового обмена в периферической крови у 22 недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией ($M \pm m$)Table 2. Indicators of carnitine metabolism in peripheral blood in preterm infants with «ventilator-associated» pneumonia ($M \pm m$)

№ п/п	Показатель	Концентрация карнитина и ацилкарнитинов в крови у детей, мкмоль/л	
		острый период заболевания	период восстановления
1	Свободный карнитин (CO)	19,71±2,607	20,81±4,74
Короткоцепочечные ацилкарнитины			
2	C2	16,57±1,18	14,50±1,763
3	C3	0,825±0,075	0,574±0,0619*
4	C3DC	0,288 и 0,108^	0
5	C4	0,378±0,045*	0,256±0,0852
6	C4DC	0,145±0,0155*	0,063±0,0122^
7	C5	0,139±0,0211	0,0854±0,0123*
8	C5OH	0,133±0,0217	0,0684±0,0143*
9	C5DC	0	0
10	C5:1	0,051 и 0,122^	0
Среднецепочечные ацилкарнитины			
11	C6	0,114±0,0246*	0,073±0,0084*
12	C6DC	0,135±0,0064	0^
13	C8	0,055 и 0,104^	0,05 и 0,068^
14	C8:1	0,247±0,094*	0,020±0,0108^
15	C10	0,084^	0,080^
16	C10:1	0,235±0,081*	0,252±0,0744*
17	C10:2	0,144 и 0,152^	0
Длинноцепочечные ацилкарнитины			
18	C12	0,175±0,0213*	0*^
19	C12:1	0,084^	0,080^
20	C14	0,128±0,010	0,101±0,004
21	C14 OH	0	0
22	C14:1	0,13±0,013*	0^
23	C14:2	0,193±0,030 *	0,02±0,001^
24	C16	1,39±0,170	1,419±0,4805
25	C16:OH	0,139 и 0,095^	0
26	C16:1	0,143±0,015*	0,112±0,0266
27	C16:1OH	0,125 и 0,144^	0,076 и 0,084^
28	C18	0,391±0,049	0,299±0,0495^
29	C18OH	0,081±0,004*	0,144 и 0,282^
30	C18:1	0,556±0,0663*	0,020±0,0108*
31	C18:1OH	0,092 и 0,282^	0,282^
32	C18:2	0,136±0,029	0,147±0,0482
33	Ацилкарнитины (сумма)	21,151±1,337	20,632±2,952
34	Общий карнитин	41,44±4,076	39,228±6,1128

Примечание. ^ — ацилкарнитин обнаружен у 1 или 2 пациентов; * — достоверное отличие показателя по сравнению с группой условно здоровых детей ($p < 0,05 - 0,001$); ▲ — достоверное отличие показателя в восстановительном периоде по сравнению с острым периодом «вентилятор-ассоциированной» пневмонии ($p < 0,05 - 0,002$); t — тенденция к изменению показателя по сравнению с условно здоровыми детьми.

Заключение

У 64% недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией наблюдается вторичный дефицит карнитина в периферической крови в условиях повышенной его потребности при тяжелом инфекционном процессе и дыхательной недостаточности, что служит обоснованием для его дотации в виде препаратов L-карнитина. Определение концентрации свободного и общего карнитина, суммы и спектра ацилкарнитинов позволяет выявить среди недоношенных детей с отягощенным

течением неонатального периода (респираторный дистресс-синдром, «вентилятор-ассоциированная» пневмония, гипотрофия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, кардиомиопатия) пациентов с предполагаемыми врожденными дефектами обмена карнитина и жирных кислот (в нашем исследовании — это дефицит митохондриального трифункционального белка и дефицит транспортера карнитина). Для таких детей необходимо проведение дополнительных диагностических исследований с применением биохимических, молекулярно-генетических методов и назначение специальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52(5): 21–26. [Garmaeva V.V. Features of the biosynthesis, metabolism and function of carnitine in the body of the fetus and newborn. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2007; 52(5): 21–26. (in Russ)].
2. O'Donnell J., Finer N.N., Rich W., Barshop B.A., Barrington K.J. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2002; 109: 4: 622–626.
3. Гармаева В.В., Дементьева Г.М., Сухоруков В.С., Фролова М.И. Недостаточность карнитина у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; 53(3): 17–22. [Garmaeva V.V., Dementieva G.M., Sukhorukov V.S., Frolova M.I. Carnitine deficiency in premature babies with respiratory distress syndrome. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2008; 53(3): 17–22. (in Russ)].
4. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; 54(2): 51–65. [Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Diagnosis and treatment of hereditary fatty acid metabolism in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2009; 54(2): 51–65. (in Russ)].
5. Новиков П.В. Редкие (орфанные) наследственные и врожденные болезни у детей: проблемы и задачи на современном этапе. Вопросы практической педиатрии 2011; 1: 34–44. [Novikov P.V. Rare (orphan) hereditary and congenital diseases in children: problems and tasks at the present stage. Voprosy Prakticheskoi Pediatrii 2011; 1: 34–44. (in Russ)].
6. Longo N., Amat di San Filippo C., Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142(2): 77–85. DOI: 10.1002/ajmg.c.30087
7. Неудакхин Е.В. Особенности метаболизма L-карнитина у недоношенных и доношенных новорожденных детей. Практика педиатра 2015; 4: 38–43. [Neudakhin E.V. Features of the metabolism of L-carnitine in premature and full-term newborns. Praktika pediatria 2015; 4: 38–43. (in Russ)].
8. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Роль L-карнитина в лечении постнатальной гипотрофии у недоношенных детей после выписки из неонатологического стационара. Вопросы практической педиатрии 2017; 12(3): 7–12. [Ledyaev M.Ya., Zayachnikova T.E. The role of L-carnitine in the treatment of postnatal malnutrition in premature babies after discharge from a neonatology hospital. Voprosy Prakticheskoi Pediatrii 2017; 12(3): 7–12. (in Russ)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-3-7-12.
9. Насирова У.Ф., Тастанова Р.М., Пак А.А., Шарипова М.К. Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(3): 39–44. [Nasirova U.F., Tastanova R.M., Pak A.A., Sharipova M.K. Early diagnosis of carnitine insufficiency in premature infants. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(3): 39–44. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-39-44
10. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 688. [Neurology. National leadership. E.I. Gusev, A.N. Konovalov, A.B. Hecht (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2014; 688. (in Russ)]
11. Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В., Шехтер О.В., Букина Т.М., Букина А.М. Наследственные болезни обмена веществ. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. В 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 719. [Zakharov E.Yu., Voskoboeva E.Yu., Baidakova G.V., Shekhter O.V., Bukina T.M., Bukina A.M. Hereditary metabolic diseases. Clinical laboratory diagnosis. National guidelines. In 2 vol. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; 719. (in Russ)]
12. Клейменова И.С., Федотов В.П., Швырев А.П. Недостаточность митохондриального трифункционального протеина. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57(4:2): 62–69. [Kleimenova I.S., Fedotov V.P., Shvyrev A.P. Mitochondrial trifunctional protein deficiency. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(4: 2): 62–69. (in Russ)]
13. Печатникова Н.Л., Полякова Н.А., Какаулина В.С., Потехин О.Е., Семенова Л.П., Байдакова Г.В., и др. Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы: важность ранней диагностики. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(4): 121–127. [Pechatnikova N.L., Polyakova N.A., Kakaullina V.S., Potekhin O.E., Semenova L.P., Baidakova G.V. et al. Lack of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase: the importance of early diagnosis. Pediatria 2017; 96(4): 121–127. (in Russ)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-121-127
14. Clark R.H., Chace D.H., Spitzer A.R. Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants. J Perinatol 2017; 37(5): 566–571. DOI: 10.1038/jp.2016.253
15. Пиксайкина О.А., Герасименко А.В., Тумаева Т.С., Назарова И.С., Балыкова Л.А. Опыт метаболической коррекции дезадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы у глубоко недоношенных новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012;

- 57(4:2): 19–25. [Piksaikina O.A., Gerasimenko A.V., Tumaeva T.S., Nazarova I.S., Balykova L.A. Experience in the metabolic correction of maladaptive changes in the cardiovascular system in very premature infants. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(4: 2): 19–25. (in Russ)].
16. Panda S., Brion L.P., Campbell D.E., Gaulle Y. Lack of Effect of L-Carnitine Supplementation on Weight Gain in Very Preterm Infants. J Perinatol 2005; 25(7): 470–477. DOI: 10.1038/sj.jp.7211334
17. Cairns P.A., Stalker D.J. Carnitine supplementation of parentally fed neonates (Cochrane review). The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000; 4. DOI: 10.1002/14651858.
18. Mares-Perlman J.A., Farrell P.M., Gutcher Y. Changes in erythrocyte and plasma carnitine concentrations in preterm neonates. Am J Clin Nutr 1986; 43(1): 77–84. DOI: 10.1093/ajcn/43.1.77
19. Magoulas P.L., El-Hattab A.W. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 68. DOI: 10.1186/1750-1172-7-68

Поступила: 29.05.19

Received on: 2019.05.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Лимфоциты слизистой оболочки кишечника при неонатальном сепсисе

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, Г.Р. Бурганова², Г.О. Певнев², М.О. Мавликеев², А.П. Киясов²,
Е.З. Низамутдинов³, С.А. Любин⁴, М.А. Сатрутдинов⁵, П.В. Пшеничный²

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

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия;

⁴ГАОУЗ «Городская детская больница №1», Казань, Россия;

⁵ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница», Казань, Россия

Intestinal mucosal lymphocytes in neonatal sepsis

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, G.R. Burganova², G.O. Pevnev², M.O. Mavlikeev², A.P. Kiyasov²,
E.Z. Nizamutdinov³, S.A. Lubin⁴, M.A. Satrutdinov⁵, P.V. Pchenitchnyi²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

³City Hospital No.7, Kazan, Russia;

⁴City Children's Hospital No.1, Kazan, Russia;

⁵Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

С целью оценки состава лимфоцитов слизистой оболочки кишечника на фоне морфологических изменений тканей желудочно-кишечного тракта у новорожденных при сепсисе проведено исследование аутопсийного материала, полученного от 7 детей, умерших в неонатальном периоде. Основную группу составили 4 ребенка с неонатальным сепсисом, контрольную — 3 новорожденных, погибших от иных причин. Материалом исследования служили образцы тонкой и толстой кишки.

Результаты. *Тонкая кишка:* установлено, что количество лимфоцитов CD4+ слизистой оболочки тонкой кишки в группе детей, умерших от неонатального сепсиса, в 75% случаев было меньше, чем в контроле, однако это различие не было статистически значимым ($p=0,1$). Не выявлено различий и по числу клеток CD8+ и CD20+ в изучаемых группах. *Толстая кишка:* в основной группе детей количество лимфоцитов CD4+ слизистой оболочки толстой кишки было больше, чем в контроле ($p=0,03$). Увеличение числа клеток CD4+ зарегистрировано в 3 из 4 случаев неонатального сепсиса. Количество лимфоцитов CD8+ и CD20+ в изучаемых группах было одинаковым ($p>0,05$).

Заключение. Повышение количества Т-лимфоцитов CD4+ в слизистой оболочке толстой кишки, вероятно, связано с антигенной стимуляцией условно-патогенными бактериями кишечника. Морфологических признаков угнетения клеток адаптивного иммунитета, ассоциированного со слизистой оболочкой кишечника, в нашем исследовании не обнаружено.

Ключевые слова: дети, новорожденные, сепсис, иммунитет, тонкая и толстая кишка, лимфоциты.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бурганова Г.Р., Певнев Г.О., Мавликеев М.О., Киясов А.П., Низамутдинов Е.З., Любин С.А., Сатрутдинов М.А., Пшеничный П.В. Лимфоциты слизистой оболочки кишечника при неонатальном сепсисе. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 52–59. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-52-59

We studied the autopsy material obtained from 7 children who died in the neonatal period in order to evaluate the composition of lymphocytes of the intestinal mucosa against the background of morphological changes in the tissues of the gastrointestinal tract in newborns with sepsis. The main group consisted of 4 children with neonatal sepsis, the control group — of 3 newborns who died from other causes. The research material included the specimen of the small and large intestine.

Results. *Small intestine:* it was found that there were less CD4 + lymphocytes in the small intestinal mucosa in the group of children who died from neonatal sepsis in 75% of cases than in the control group, but this difference was not statistically significant ($p=0.1$). There were no differences in the number of CD8 + and CD20 + cells in the studied groups. *Large intestine:* the number of CD4 + lymphocytes of the mucous membrane of the colon was greater in the main group of children than in the control group ($p=0.03$). An increase in the number of CD4 + cells was registered in 3 of 4 cases of neonatal sepsis. The number of CD8+ and CD20+ lymphocytes in the studied groups was the same ($p>0.05$).

Conclusion. The increase in T-lymphocytes CD4+ in the mucous membrane of the large intestine is probably connected with the antigenic stimulation of opportunistic intestinal bacteria. We found no morphological signs of the suppression of the cells of adaptive immunity associated with the intestinal mucosa.

Key words: children, newborns, sepsis, immunity, small and large intestine, lymphocytes.

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Burganova G.R., Pevnev G.O., Mavlikeev M.O., Kiyasov A.P., Nizamutdinov E.Z., Lubin S.A., Satrutdinov M.A., Pchenitchnyi P.V. Intestinal mucosal lymphocytes in neonatal sepsis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 52–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-52-59

Неонатальный сепсис — актуальная инфекционная патология новорожденных детей, в значительной мере определяющая заболеваемость и летальность в этой возрастной группе [1, 2]. Летальность среди детей, родившихся с массой тела менее 1000 г по последним расчетам составляет 26 на 1000 живорожденных, а у детей, родившихся

живыми с массой 1000–1500 г, — 8 на 1000 [3]. Очевидно, что особенность реагирования иммунной системы новорожденного — основной фактор, определяющий риск развития сепсиса и его исход. В формировании первичного иммунного ответа главную роль играют клетки врожденного иммунитета (моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы) [4–6].

Синтезируемые ими провоспалительные цитокины (интерлейкины-1, 6, 8, фактор некроза опухоли альфа), а также следующие за этим миграция нейтрофилов в очаг воспаления и активный фагоцитоз направлены на локализацию инфекционного процесса [7, 8]. Однако принципиально важным в эффективной элиминации возбудителя становится динамично формирующийся в эти сроки адаптивный иммунитет ребенка [9]. Исследования у взрослых и новорожденных с сепсисом продемонстрировали значительное численное сокращение всех популяций лимфоцитов периферической крови, в первую очередь клеток CD4+ [10–12]. Более того, у умерших пациентов регистрировали значительно уменьшенное количество лимфоцитов CD4+ и CD8+ не только в крови, но и в органах иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы) [13–15].

Известно, что лимфоидный аппарат кишечника — важный иммунный орган. Только в собственной пластинке (lamina propria) слизистой оболочки кишки содержится столько же лимфоидных клеток, сколько в селезенке. В то же время нередко входными воротами инфекции у новорожденных становится именно

кишечник, микробиота которого в первые дни жизни формируется за счет условно-патогенных бактерий родильных отделений и отделений патологии новорожденных. Все это позволяет рассчитывать на то, что оценка числа и состава лимфоцитов, ассоциированных со слизистой оболочкой кишечника, даст возможность объяснить или изменить наши представления о характере локальных иммунных реакций и определить направления корректирующей терапии.

Цель исследования: оценка количественного состава лимфоцитов слизистой оболочки кишечника на фоне морфологических изменений тканей пищеварительного тракта у новорожденных при сепсисе.

Материал и методы исследования

Проведено исследование аутопсийного материала, полученного от 7 детей, умерших в неонатальном периоде. Основную группу составили 4 детей, умерших от неонатального сепсиса, контрольную — 3 новорожденных, погибших по иным причинам. Материалом исследования служили образцы ткани тонкой и толстой кишки.

Диагноз неонатального сепсиса был установлен на основании клинико-лабораторных данных (развитие синдрома системного воспалительного ответа с повышением в крови концентрации С-реактивного белка более 1 мг/дл, наличие одного или нескольких очагов инфекции, признаки полиорганной недостаточности и выделение микроорганизма из венозной крови), а также результатов патоморфологического исследования. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В группе с неонатальным сепсисом 3 детей родились недоношенными с очень низкой массой тела. Частота развития раннего и позднего неонатального сепсиса была одинаковой (по 2 детей в каждой группе). Очаги инфекции отмечались у всех 4 новорожденных основной группы. У 2 детей диагностирована пневмония, у одного — одновременное развитие пневмонии и некротического энтероколита, еще у одного — пневмонии и менингита. Этиология неонатального сепсиса установлена только у одного пациента: из крови была выделена *Klebsiella pneumoniae*. Признаки полиорганной недостаточности выявлены у 2 детей. У всех 4 новорожденных отмечалась тромбоцитопения, причем у 3 — менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. У одного ребенка развилась абсолютная лимфопения (менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$). Все пациенты получали антибактериальную и инфузионную терапию, респираторную поддержку в виде искусственной вентилиции легких, иммунотерапию (введение обогащенного IgM иммуноглобулина). Все дети находились на искусственном вскармливании, которое осуществлялось через назогастральный зонд.

В контрольной группе один ребенок родился доношенным, 2 — недоношенными с очень низкой массой тела. У 2 детей была диагностирована врожденная пневмония, еще у одного — врожденный

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID — 0000-0002-9013-4402
e-mail: khalit65@rambler.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских Казанского государственного медицинского университета, ORCID — 0000-0003-1050-9081

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Бурганова Гузель Рустамовна — старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID — 0000-0002-7204-7268

Певнев Георгий Олегович — старший преподаватель кафедры морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID — 0000-0003-2015-9310

Мавликеев Михаил Олегович — преподаватель кафедры морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID — 0000-0002-3799-6169

420015 Казань, ул. Карла Маркса, д. 74

Киясов Андрей Павлович — д.м.н., проф., директор Института фундаментальной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета

420021 Казань, ул. Карла Маркса, д. 74

Низамутдинов Евгений Зиновьевич — врач-патологоанатом городской клинической больницы №7

420103 Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54

Любин Сергей Анатольевич — зав. отделением реанимации новорожденных городской детской больницы № 1, ORCID: 0000-0002-1322-2601

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Сатрутдинов Марат Альбертович — зав. отделением реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Пшеничный Павел Витальевич — доц. кафедры системного анализа и информационных технологий Казанского (Приволжского) федерального университета

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

порок развития легких (поликистоз). Все дети находились на искусственной вентиляции легких.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол №2 от 21.02.2017 г.).

Методы исследования

Получение материала и заливка в парафин. Аутопсийный материал брали во время патологоанатомического исследования. Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и в

течение нескольких часов доставляли на кафедру морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета (ИФМиБ КФУ) для дальнейшего исследования. Заливку образцов в парафин осуществляли по стандартной методике на базе гистологической лаборатории Центра биомедицинской микроскопии при кафедре морфологии и общей патологии ИФМиБ КФУ. С каждого парафинового блока на ротационном микротоме HM 355S («Thermo Scientific», США) были получены срезы аутопсийных материалов толщиной 4–5 мкм.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика умерших пациентов

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of deceased patients

Характеристика	Группа детей с неонатальным сепсисом (n=4)				Контрольная группа (n=3)		
	1	2	3	4	1	2	3
Диагноз	ПНС, пневмония, ателектаз правого легкого, гидроторакс, асцит	ПНС, пневмония, НЭК	РНС: РДС (ателектазы, гиалиновые мембраны), очаговая пневмония. Двусторонний пневмоторакс. Синдром ДВС	РНС: менингит, внутриутробная пневмония, ИМВП. Синдром ДВС: легочное кровоотечение, интраальвеолярные кровоизлияния, инфаркт селезенки	Внутриутробная пневмония. ВЖК 2-й степени	Внутриутробная пневмония. Гиалиновые мембраны, ателектазы легких. ВЖК 2-й степени. Асцит, анасарка, гидроторакс	Врожденный порок развития (врожденный поликистоз легких). Двусторонний пневмоторакс. Коллапс легких
Очаги инфекции	Пневмония	Пневмония и энтероколит	Пневмония	Пневмония и менингит	Пневмония	Пневмония	—
Гемокультура	—	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—	—	—	—	—
Гестационный возраст, нед	29	29	27	40	29	38	29
Масса при рождении, г	1430	760	1300	3780	900	3090	1040
Пол	Муж	Жен	Жен	Жен	Жен	Муж	Муж
Длительность пребывания в роддоме, дни	13	10	3	4	5	4	14
Уровень СРБ, мг/дл	4,8	9,6	1,7	1	0	0,8	0
Число лейкоцитов в крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	11,7	22,6	21,7	11,5	13,7	24,4	10,5
Число лимфоцитов в крови							
%	35	27	58	10	59	32	22
$\cdot 10^9/\text{л}$	4095	6102	12 586	1150	8083	7808	2310
Число тромбоцитов в крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	119	8	74	53	167	149	421
Полиорганная недостаточность	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет
Искусственная вентиляция легких	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да

ПНС — поздний неонатальный сепсис; НЭК — некротический энтероколит; РНС — ранний неонатальный сепсис; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; РДС — респираторный дистресс-синдром; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние; СРБ — С-реактивный белок.

Окраска гематоксилином и эозином. Для визуализации структур тканей один срез от каждого образца был окрашен гематоксилином Майера и 1% водным раствором эозина («Эрго Продакшн», Россия) по стандартному протоколу [16].

Иммуногистохимические методы окрашивания. Иммуногистохимическое окрашивание выполняли с использованием визуализационной системы Novo-link Polymer Detection System («Leica Biosystems», Великобритания) с коммерческими антителами к CD4 (клон EPR6855, Abcam, разведение 1:100), CD8 (клон sp239, Sigma-Aldrich, разведение 1:100), CD20 (клон L26, Abcam, разведение 1:50) в соответствии с инструкциями производителя. Антитела к CD4 были использованы для идентификации Т-лимфоцитов-хелперов, антитела к CD8 — как маркеры цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, антитела к CD20 — для выявления В-клеток. Положительным контролем иммуногистохимических реакций служили срезы тканей, содержащие исследуемые антигены [17]. Полученные гистологические препараты были изучены на микроскопе Axio Imager («Carl Zeiss», Германия), а также отсканированы на сканере гистологических препаратов Aperio CS2 («Leica Biosystems», Швейцария) на различных увеличениях.

Подсчет результатов. Количественное определение клеток, позитивных по CD4+, CD8+ и CD20+, проводили с помощью программ анализа и обработки изображений Image J (National Institute of Health, США). Результаты подсчета лимфоцитов CD4+, CD8+ и CD20+ представлены в виде отношения позитивно-окрашенной к общей площади поля зрения на увеличении 200. В каждом образце подсчет проводили в 5 случайных полях зрения.

Статистическая обработка полученных данных. Статистический анализ данных исследования был проведен с использованием программы Statistica 13.0 («TIBCO», США). Различия между группами были сопоставлены с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Достоверность (статистическую значимость) различий признавали при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты морфологического исследования. У пациентов контрольной группы были зарегистрированы изменения морфологии стенки тонкой кишки с наличием очагов некроза, воспалительных инфильтратов с высоким содержанием гранулоцитов, полнокровием сосудов и отежной серозной оболочкой. В то же время ни у одного из 3 новорожденных контрольной группы не выявлено нарушений структуры стенки толстой кишки. При изучении аутопсий тонкой кишки пациентов основной группы (с сепсисом) были обнаружены воспалительные инфильтраты, отек мышечной и серозной оболочек, полнокровие сосудов подслизистой основы. Нарушения

толстой кишки новорожденных основной группы отмечены в 2 случаях: в одном из образцов наблюдались атрофические изменения всех слоев толстой кишки, в другом — гипертрофия мышечного слоя.

Результаты иммуногистохимического исследования. В тканях тонкой и толстой кишки клетки CD4+ были диффузно распределены в собственной пластинке и в подслизистой основе. В воспалительных инфильтратах и лимфатических фолликулах число таких клеток не превышало 25%. Лимфоциты CD8+ имели схожую локализацию, но в отличие от CD4+ располагались между эпителиальными клетками (так называемые внутриэпителиальные лимфоциты). Единичные В-лимфоциты CD20+ и образованные ими небольшие скопления обнаруживались в слизистой оболочке и в подслизистой основе. Кроме того, эти клетки преобладали в лимфоцитарных инфильтратах и вокруг крупных сосудов.

Тонкая кишка. Установлено, что у 3 из 4 детей, умерших от неонатального сепсиса, число лимфоцитов всех субпопуляций в слизистой оболочке было меньше, чем в контроле (рис. 1). Однако это различие оказалось статистически незначимым ($p > 0,05$; табл. 2).

Толстая кишка. У умерших от сепсиса детей число лимфоцитов CD4+ в слизистой оболочке толстой кишки было больше ($p = 0,03$), чем в контрольной группе (см. табл. 2; рис. 2). Увеличение числа лимфоцитов CD4+ в слизистой основе мы зарегистрировали в 3 случаях неонатального сепсиса и только в одном (у пациента, умершего от респираторного дистресс-синдрома) оно было меньше, чем в контроле. Численные показатели лимфоцитов CD8+ и CD20+ в изучаемых группах были одинаковыми ($p > 0,05$). При этом число лимфоцитов CD20+

Таблица 2. Площадь субпопуляций лимфоцитов тонкой и толстой кишки, определенных иммуногистохимическим методом, % (Me; МКР)

Table 2. The area of subpopulations of lymphocytes of the small intestine and the colon determined by immunohistochemical method, % (Me; interquartile range)

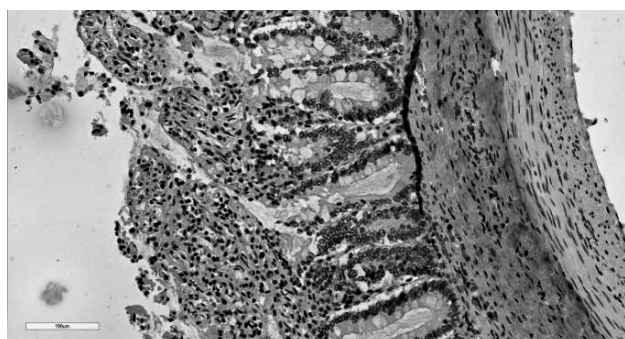
Показатель	Новорожденные с сепсисом (n=4)	Контрольная группа (n=3)	p*
Тонкая кишка			
CD4	0,006; 0,004–0,007	0,008; 0,007–0,01	0,1
CD8	0,005; 0,004–0,006	0,006; 0,005–0,01	0,3
CD20	0,004; 0,003–0,007	0,006; 0,006–0,03	0,1
Толстая кишка			
CD4	0,01; 0,009–0,01	0,005; 0,001–0,007	0,03
CD8	0,005; 0,004–0,01	0,004; 0,004–0,005	0,7
CD20	0,004; 0,002–0,006	0,004; 0,004–0,004	1,0

Примечание. *определение достоверности различий между группами проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни. Me — медиана; МКР — межквартильный размах.

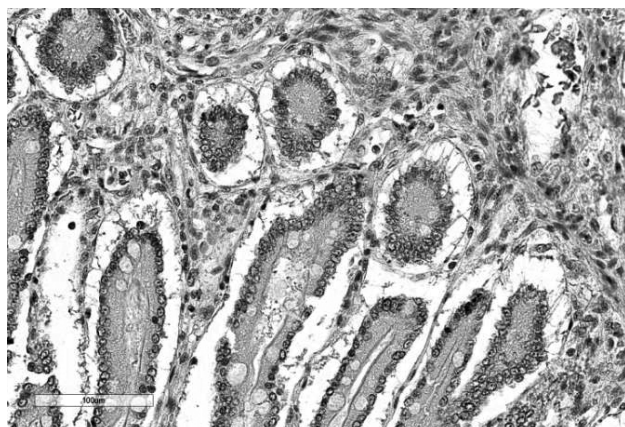
слизистой оболочке у умерших от сепсиса в половине наблюдаемых нами случаев было меньше, чем в контроле.

Таким образом, при сравнении субпопуляций лимфоцитов CD4+, CD8+ и CD20+ в аутопсийном материале тонкой и толстой кишки, полученных от пациентов, умерших от сепсиса (основная группа) и от иных причин (контрольная группа), статистически значимые различия были выявлены по числу Т-лимфоцитов CD4+ толстой кишки.

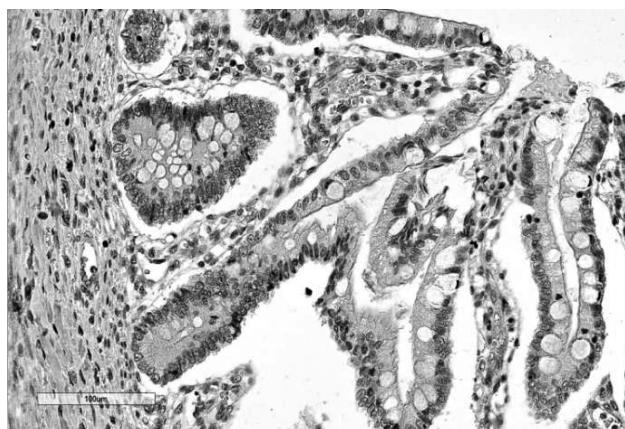
СЕПСИС



а (CD4)



б (CD8)

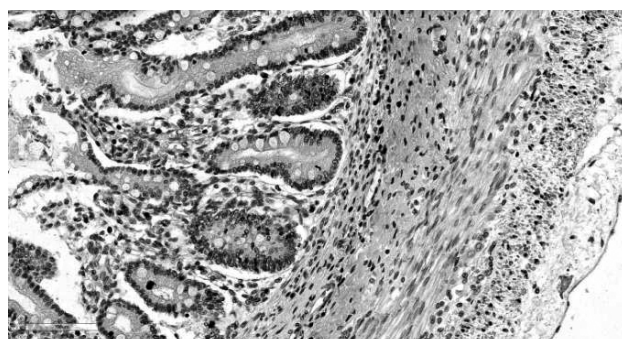


в (CD20)

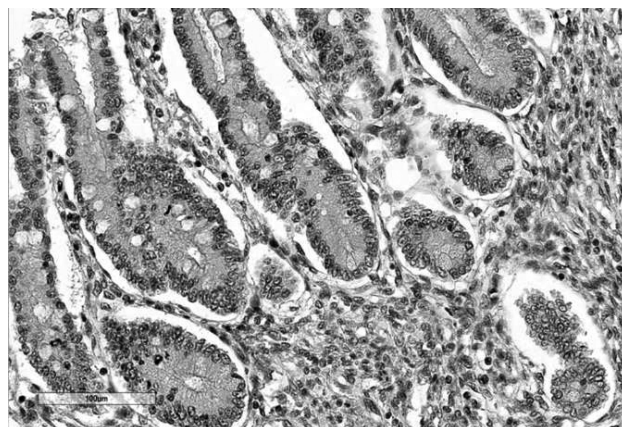
Обсуждение

Иммуносупрессия традиционно считается одной из основных причин неблагоприятного исхода при сепсисе. Раннее назначение антибактериальной терапии, использование современных методов патогенетического лечения привели к тому, что более 70% всех летальных исходов при сепсисе в настоящее время регистрируется именно в фазу иммуносупрессии (после 3-го дня с начала заболевания) [18].

КОНТРОЛЬ



г (CD4)



д (CD8)



е (CD20)

Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание лимфоцитов CD4, CD8 и CD20 (коричневая окраска) тонкой кишки у пациента с сепсисом (а–в) и пациента без сепсиса (г–е). Ув. 200.

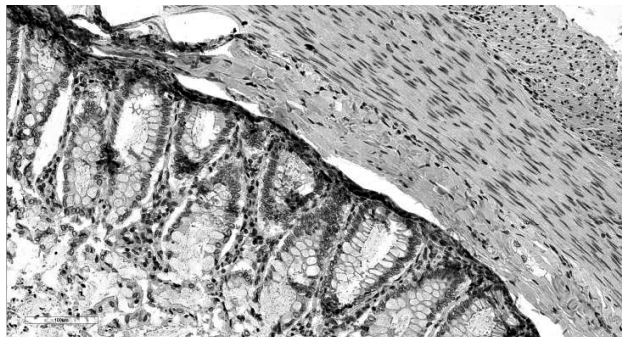
Fig. 1. Immunohistochemical staining of CD4, CD8 and CD20 lymphocytes (brown color) of the small intestine in a patient with sepsis (a–v) and a patient without sepsis (r–e). Magnification $\times 200$.

В исследованиях, посвященных оценке состояния адаптивного иммунитета у взрослых, умерших от сепсиса, в различных лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы, тимус) было выявлено снижение числа Т-лимфоцитов (субпопуляций CD4+, CD8+) и В-клеток [13–15].

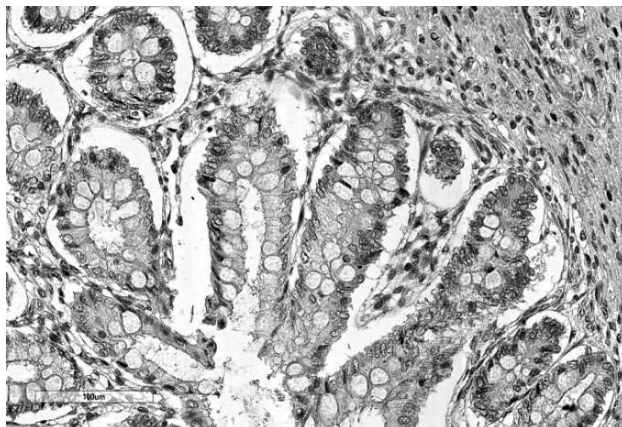
Мы предположили, что и в аутопсийном материале, полученном от детей, умерших от сепсиса, будет выявлена аналогичная картина — обеднение слизистой оболочки кишечника лимфоцитами изучаемых субпопуляций.

Однако полученные результаты не подтвердили исходную гипотезу. Несмотря на сравнительно низкое содержание лимфоцитов CD4+ в слизистой оболочке, разница по сравнению с контролем оказалась статистически незначимой. Оценка других субпопуляций лимфоидных клеток в слизистой оболочке тонкой кишки также не выявила достоверных различий между группами. Конечно, на результаты статистики могла повлиять и, по-видимому, повлияла сравнительно небольшая выборка изучаемых объектов.

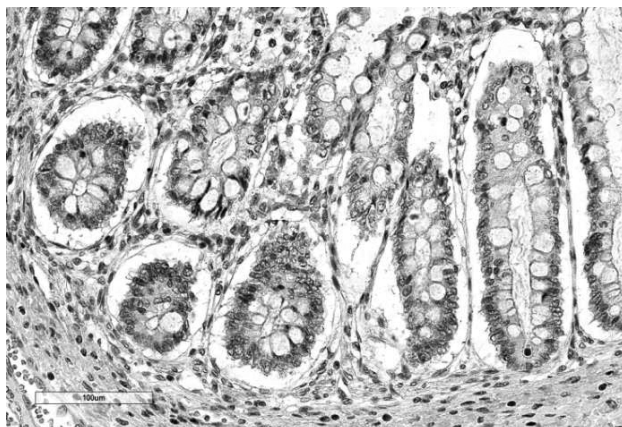
СЕПСИС



а (CD4)

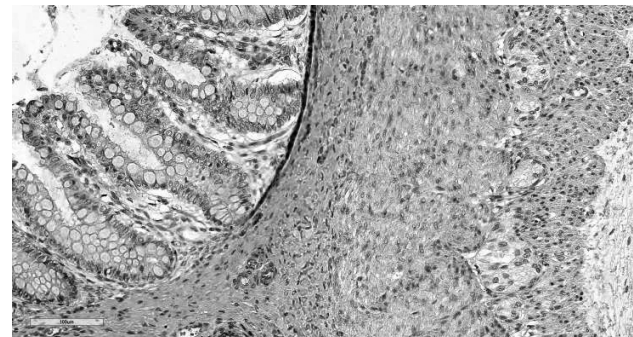


б (CD8)

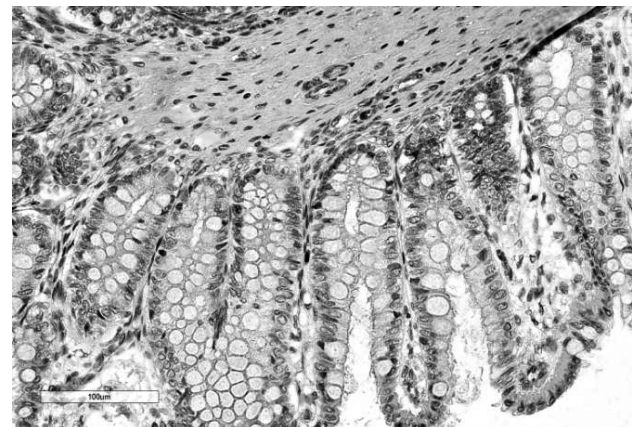


в (CD20)

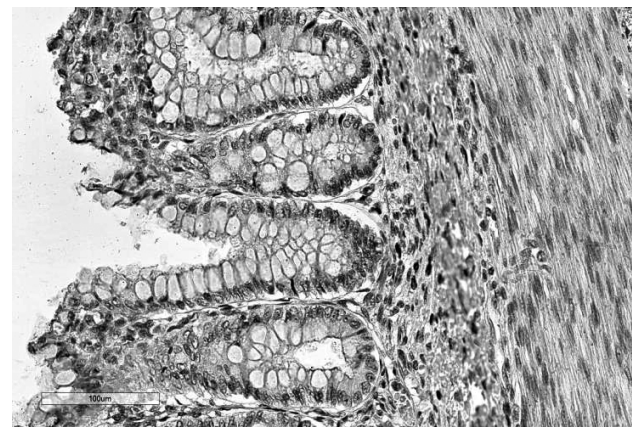
КОНТРОЛЬ



г (CD4)



в (CD8)



е (CD20)

Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание лимфоцитов CD4, CD8 и CD20 (коричневая окраска) толстой кишки у пациента с сепсисом (а–в) и пациента без сепсиса (г–е). Ув. 200

Fig. 2. Immunohistochemical staining of CD4, CD8 and CD20 lymphocytes (brown color) in a patient with sepsis (a–в) and a patient without sepsis (г–е). Magnification $\times 200$.

Возможно, «повинна» в этом и сходная, универсальная морфологическая картина воспалительных изменений в тонкой кишке, наблюдавшаяся как в основной, так и в контрольной группах. В то же время обращало внимание статистически значимое увеличение числа Т-лимфоцитов CD4⁺ в толстой кишке у детей с неонатальным сепсисом.

Толстая кишка, как известно, служит резервуаром условно-патогенной микрофлоры, часто являющейся причиной позднего неонатального сепсиса. Несмотря на то что микробная колонизация кишечника начинается еще во внутриутробном периоде [19], этот процесс усиливается сразу после рождения ребенка и становится микробиологически и клинически значимым начиная с 1–2-й недели жизни [20, 21]. Мы не исключаем, что увеличение числа клеток CD4⁺ в толстой кишке связано с антигенной стимуляцией лимфоидного аппарата микрофлорой кишечника. Являясь «дирижером» иммунной системы, лимфоциты CD4⁺ играют ключевую роль в регуляции адаптивного иммунитета, определяя характер иммунного ответа [22]. Несмотря на то что среди пациентов, включенных в наше исследование, дисфункция кишечника отмечалась только у одного (вследствие развития некротического энтероколита), именно пищеварительный тракт, как показывает практика, нередко служит входными воротами инфекции при позднем неонатальном сепсисе. Поэтому повышенное содержание лимфоцитов CD4⁺ в слизистой оболочке толстой кишки отражает реакцию иммунной системы кишечника на микробную инвазию.

В то же время количественные сдвиги в субпопуляциях лимфоцитов при сепсисе — давно известный и неоднократно описываемый физиологический феномен, который ассоциируется с наиболее тяжелыми формами заболевания [23]. Уменьшение количества лимфоцитов в Т- и В-зависимых зонах с опустошением реактивных центров лимфоидных органов — характерный морфологический признак сепсиса [24]. Описанное «опустошение» органов иммунной системы, как правило, сопровождается уменьшением числа лимфоцитов и в крови. В работах, посвященных изучению селезенки и лимфатических узлов при сепсисе, показано частое развитие лимфопении [15, 23]. Очевидно, что число лимфоцитов в крови, возможно и в кишечнике, определя-

ется их содержанием в органах иммунной системы. Поэтому абсолютная лимфопения может служить одним из маркеров «опустошения» иммунной системы при сепсисе и быть предиктором неблагоприятного исхода заболевания. По мнению К.А. Felmet (2005) [15], транзиторная лимфопения ассоциируется с риском развития больничной инфекции, а пролонгированная (более 7 дней) — с риском летального исхода. В нашем исследовании только у одного пациента с неонатальным сепсисом мы регистрировали этот феномен (абсолютная лимфопения). В исследовании, проведенном R.S. Hotchkiss (2001) [23], степень уменьшения числа лимфоцитов CD4⁺ и CD20⁺ в органах иммунной системы прямо коррелировала со сроками заболевания: иммуносупрессия была более выраженной у пациентов с продолжительностью сепсиса более 7 дней. В нашем исследовании только у 2 детей продолжительность неонатального сепсиса превышала 7 дней. Возможно, морфологические признаки иммуносупрессии при неонатальном сепсисе развиваются на более поздних сроках заболевания.

В 3 из 4 наблюдаемых случаях смерть наступила у детей с очень низкой массой тела. Поэтому непосредственной причиной летального исхода в нашем исследовании могла быть не только иммуносупрессия, но и другие клинически значимые факторы — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганная недостаточность, а также малый гестационный возраст и очень низкая масса тела. В ранее проведенном исследовании нами было установлено, что ранний гестационный возраст (<32 нед), экстремально низкая масса тела и низкий уровень тромбоцитов (<100·10⁹/л) — статистически значимые факторы риска летального исхода при неонатальном сепсисе [25].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования выявили увеличение количества Т-лимфоцитов CD4⁺ в слизистой оболочке толстой кишки, что, по-видимому, обусловлено антигенной стимуляцией условно-патогенной микрофлорой кишечника. Морфологических признаков угнетения клеток адаптивного иммунитета, ассоциированного со слизистой оболочкой кишечника, в нашем исследовании не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Verma P., Berwal P.K., Nagaraj N., Swami S., Jivaji P., Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2: 176–180. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20150523
2. Camacho-Gonzales A., Spearman P.W., Stoll B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North A* 2013; 60: 367–389. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
3. Simonsen K.A., Andeson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early onset sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(1): 21–47. DOI: 10.1128/CMR.00031-13
4. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New Eng J Med* 2003; 348(2): 138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333
5. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Под ред. В.А. Савельева, Б.Р. Гель-

- фанда. М.: Медицинское информационное агентство, 2013; 353. [Sepsis: classification, clinical-diagnostic concept and treatment. V.A. Saveliev, B.R. Gelfand (eds). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013; 353. (in Russ)]
6. Wynn J., Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 307–337. DOI: 10.1016/j.clp.2010.04.001
 7. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014; 54: 449–457. DOI: 10.4161/viru.26906
 8. Reinhart K., Bauer M., Riedemann N.C., Hartog C.S. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4): 609–634. DOI: 10.1128/CMR.00016-12
 9. Salomao R., Brunialti M.K., Rapozo M.M., Baggio-Zappia G.L., Galanos C., Freudenberg M. Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis. *Shock* 2012; 38(3): 227–242. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318262c4b0
 10. Hotchkiss R.S., Osmon S.B., Chang K.C., Wagner T.H., Coopersmith C.M., Karl I.E. Accelerated Lymphocyte Death in Sepsis Occurs by both the Death Receptor and Mitochondrial Pathways. *J Immunol* 2005; 174: 5110–5118. DOI: 10.4049/jimmunol.174.8.5110
 11. Хаертынов Х.С., Бойчук С.В., Анохин В.А., Рамазанов Б.Р., Дунаев П.Д., Хайбуллина С.Ф. и др. Показатели активности апоптоза лимфоцитов крови у детей с неонатальным сепсисом. *Гены и клетки* 2014; 9(3): 267–271. [Khaertynov K.S., Boichuk S.V., Anokhin V.A., Ramazanov B.R., Dunaev P.D., Hajbullina S.F. et al. Activity rates of apoptosis of lymphocytes in children with neonatal sepsis. *Geny i kletki* 2014; 9: 3: 267–271. (in Russ)]
 12. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мустафин И.Г., Бойчук С.В., Сатрутдинов М.А., Андреева А.А. и др. Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 5: 168–173. [Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Mustafafin I.G., Boichuk S.V., Satrutdinov M.A., Andreeva A.A., Lyubin S.A., Agarova I.V. Specific features of immunity in neonatal infants with localized and generalized bacterial infections. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2015; 60(5): 168–173. (in Russ)]
 13. Boomer J.S., To K., Chang K.C., Takasu O., Osborne D.F., Walton A.H. et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306(23): 2594–605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829
 14. Toti P., De Felice C., Occhini R., Schuerfeld K., Stumpo M., Epistolato M.C. et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 765–771. DOI: 10.1309/RV6E-9BMC-9954-A2WU
 15. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol* 2005; 174: 3765–3772. DOI: 10.4049/jimmunol.174.6.3765
 16. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. Медгиз, ленинградское отделение, 1961; 343. [Merkulov G.A. Course of pathohistological techniques. Medgiz, 1961; 343. (in Russ)]
 17. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2004; 452. [Petrov S.V., Rajhlin N.T. Guidelines for immunohistochemical diagnosis of human tumors. Kazan', 2004; 452. (in Russ)]
 18. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X
 19. Koleva P.T., Kim J.S., Scott J.A., Kozyrskyj A.L. Microbial programming of health and diseases starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105(4): 265–277. DOI: 10.1002/bdrc.21117
 20. Adlerberth I., Lindberg E., Åberg N., Hesselmar B., Saalman R., Strannegård I.L. et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: An effect of hygienic lifestyle? *Pediatr Res* 2005; 59(1): 96–101. DOI: 10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2
 21. Björkstöm M.V., Hall L., Söderlund S., Hakansson E.G., Hakansson S., Domellof M. Intestinal flora in very-low birth weight infants. *Acta Paediatr* 2009; 98(11): 1762–1767. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01471.x
 22. Cabrera-Perez J., Condotta S.A., Badovinac V.P., Griffith T.S. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity. *J Leukoc Biol* 2014; 96(5): 767–777. DOI: 10.1189/jlb.5MR0114-067R
 23. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., Schmiege R.E.Jr., Hui J.J., Chang K.C. et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001; 166: 6952–6963. DOI: 10.4049/jimmunol.166.11.6952
 24. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. С.-Петербург: СОТИС. 1993; 363. [Cinzerling A.V. Modern infections. Pathological anatomy and pathogenesis issues. S.-Peterburg: SOTIS, 1993; 363. (in Russ)]
 25. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Сатрутдинов М.А., Гатауллин Р.А., Семенова Д.Р. Клинико-эпидемиологические особенности и предикторы летальности при неонатальном сепсисе. *Инфекционные болезни* 2017; 15(4): 13–19. [Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Nikolaeva I.V., Satrutdinov M.A., Gataullin R.A., Semenova D.R. Clinical and epidemiological features and predictors of mortality in neonatal sepsis. *Infekcionnye bolezni* 2017; 15(4): 13–19. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-4-13-19 (in Russ)]

Поступила: 05.03.19

Received on: 2019.03.05

Сведения о финансировании:

Работа выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

Конфликт интересов:

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

Funding Details:

The work was performed as part of the program to improve the competitiveness of the Kazan Federal University and a subsidy allocated to the Kazan Federal University for the implementation of the state task in the field of scientific activity.

Conflict of interest:

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

Гипоксический синдром при наследственных болезнях соединительной ткани

Э.А. Юрьева, Е.С. Воздвиженская, М.В. Кушнарева, А.Н. Семьякина, М.Н. Харабадзе, В.С. Сухоруков

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

Hypoxic syndrome in hereditary diseases of connective tissue

E.A. Yurieva, E.S. Vozdvizhenskaya, M.V. Kushnareva, A.N. Semyachkina, M.N. Kharabadze, V.S. Sukhorukov

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

Цель исследования. Анализ информативности клинико-биохимических маркеров для алгоритма диагностики гипоксического синдрома у детей с генетическими заболеваниями соединительной ткани.

Характеристика детей и методы. Обследованы 60 детей, из которых 50 наблюдались с синдромом Элерса–Данло и 10 – с синдромом Марфана.

Результаты. Среди симптомов гипоксического состояния у детей с дисфункцией соединительной ткани наиболее частыми были постоянная усталость, быстрая утомляемость, низкая переносимость физических нагрузок, бледность кожных покровов, мышечная гипотония, головная боль. На биохимическом уровне гипоксический синдром характеризовался признаками окислительного стресса. Отмечалось снижение pO_2 , повышение pCO_2 в циркулирующей крови, повышение активности анаэробного гликолиза с накоплением лактата и пирувата, снижение синтеза макроэргов (АТФ, АДФ, АМФ) и активности дыхательных ферментов митохондрий, появление в миоцитах признаков митохондриальной недостаточности в виде рваных красных волокон (RRF), конгломератов липидов, кальция, гликогена. В крови, моче и слюне отмечалось повышение содержания продуктов перекисного окисления.

Заключение. Для лечения детей оправдано периодическое применение антигипоксантов, препаратов, оказывающих детоксифицирующее и иммуномодулирующее действие.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса–Данло, синдром Марфана, гипоксия, митохондрии.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Кушнарева М.В., Семьякина А.Н., Харабадзе М.Н., Сухоруков В.С. Гипоксический синдром при наследственных болезнях соединительной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 60–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-60-64

Objective. To analyze the influence of clinical and biochemical markers on the diagnostic algorithm for hypoxic syndrome in children with genetic diseases of connective tissue.

Characteristics of children and methods. There were examined 60 children were examined: 50 children with Ehlers–Danlos syndrome and 10 children with Marfan syndrome.

Results. Constant fatigue, fast fatigue, low tolerance to physical exercises, pale skin, muscle hypotonia and headache are the most frequent symptoms of a hypoxic state in children with connective tissue dysfunction. At the biochemical level, hypoxic syndrome was characterized by signs of oxidative stress. The authors noted an decrease in pO_2 , an increase in pCO_2 in the circulating blood, an increase in the activity of anaerobic glycolysis with accumulation of lactate and pyruvate, a decrease in the synthesis of macroergs (ATP, ADP, AMP) and the activity of the mitochondrial respiratory enzymes, the emersion of mitochondrial insufficiency in the form of ripped red fibers (RRF) in myocytes, conglomerates of lipids, calcium, glycogen. There was an increased content of peroxidation products in the blood, urine and saliva.

Conclusion. Periodic use of antihypoxants, drugs with detoxifying and immunomodulatory effect is justified for the treatment of children.

Key words: children, connective tissue dysplasia, Ehlers–Danlos syndrome, Marfan syndrome, hypoxia, mitochondria.

For citation: Yurieva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Kushnareva M.V., Semyachkina A.N., Kharabadze M.N., Sukhorukov V.S. Hypoxic syndrome in hereditary diseases of connective tissue. Ros Vestn Perinatol i Piatr 2019; 64:(4): 60–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-60-64

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
vozes@rambler.ru

Кушнарева Мария Васильевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4026-3791

Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

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

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Основу патогенетических процессов при наследственных болезнях соединительной ткани составляют ее дегенеративные изменения, результат мутации генов фибриллярных белков-коллагенов с нарушением их синтеза (синдром Элерса–Данло), а также сочетанием таких нарушений с мутацией генов неколлагеновых компонентов соединительной ткани: протеогликанов, гликозаминогликанов, фибронектина (синдром Марфана).

Дисплазия соединительной ткани нередко протекает в легкой форме, что затрудняет ее диагностику: среднетяжелые формы встречаются с частотой 1:5 тыс. [1–3]. По данным литературы, генетические anomalies белковых структур обуславливают дизметаболизм: нарушаются обменные процессы гладких и поперечно-полосатых мышц (в том числе в сердечно-сосудистой системе) и костной ткани с изменением свертывающей системы, нарушением окислительно-восстановительных процессов в тканях и клиническими признаками гипоксии [4–11].

Цель исследования: анализ информативности клинико-биохимических маркеров для алгоритма диагностики гипоксического синдрома у детей с генетическими заболеваниями соединительной ткани.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 60 детей, из которых 50 наблюдались с синдромом Элерса–Данло (в группах разных возрастов: дошкольный возраст $6 \pm 0,4$ и школьный возраст 13 ± 1 лет; 18 и 32 ребенка в 1-й и 2-й группах соответственно) и 10 детей – с синдромом Марфана в возрасте 5–16 лет (3-я группа). Контрольную группу составили 12 практически здоровых детей в возрасте от 6 до 16 лет ($10 \pm 1,2$ года). В соответствии с поставленной целью в работе использованы клинические, функциональные, биохимические и морфологические исследования. Клинические методы включали оценку состояния сердечно-сосудистой, костной и мышечной систем, органа зрения, функции почек, соматического и психологического статуса.

Лабораторные методы включали общие клинические и биохимические исследования крови и мочи, а также определение содержания молочной кислоты (реакция с гидрохиноном либо на анализаторе глюкозы и лактата BIOSEN, EKF diagnostic GmbH, Германия) и пировиноградной кислоты (реакция с дифенилгидразином) в крови натощак и после стандартной нагрузки глюкозой; содержание в крови основных макроэргических соединений (АТФ, АДФ, АМФ) методом электрофореза, активности ксантиноксидазы, продуктов перекисного окисления липидов крови и мочи, уровня антиокислительной активности плазмы крови и мочи. Определяли содержание средних молекул и риск кристаллообразования в моче [6]. При морфологическом исследовании биоптатов четырехглавой мышцы бедра у 12 детей с синдромом Элерса–

Данло выявляли общие морфологические изменения и косвенные признаки митохондриальной недостаточности (включения гликогена, кальция, липидов), наличие «красных рваных волокон» (RRF) в мышцах [5]. Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью компьютерных программ Microsoft Word, определения парных корреляций и применением методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ гематологических показателей в двух группах детей с синдромом Элерса–Данло (дошкольного и школьного возраста) и в группе больных с синдромом Марфана позволил выявить значительные различия по содержанию в крови эритроцитов, гемоглобина, сывороточного железа у детей старшего возраста при однотипных изменениях во всех трех группах в показателях анаэробного гликолиза, содержания IgE, а также показателях риска кристаллообразования в моче, свидетельствующего о нарушении функции митохондрий и наличии эндогенной интоксикации (табл. 1). Взаимосвязь показателей гипоксии с нарушением обменных процессов подтверждают сильные положительные корреляции между ними. Так, повышение количества эритроцитов и гемоглобина в крови детей старшего возраста (2-я группа) с синдромом Элерса–Данло сопровождалось сильными положительными корреляциями с уровнем лактата (0,65 и 0,51, эритроцитами и гемоглобином, соответственно), паратгормона (0,5 и 0,6), мочевого кислоты в крови (0,6 и 0,54), с IgE (0,7 и 0,6), содержанием средних молекул в моче (0,6 и 0,8).

Не реже положительные корреляции повышенного содержания эритроцитов и гемоглобина в крови отмечались с показателями нарушенного кислородного статуса у детей с синдромом Марфана (3-я группа с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями дисфункции соединительной ткани): с уровнем лактата (0,3 и 0,24), паратгормона (0,5 и 0,65), IgE (0,77 и 0,78) в крови, с содержанием средних молекул в моче (0,3 и 0,34). Имелись положительные корреляции количества эритроцитов с содержанием средних молекул в моче (0,5) у детей младшего возраста (1-я группа). Следует отметить, что во всех трех группах детей выявлялась сильная отрицательная корреляция между активностью лактатдегидрогеназы – фермента, регулирующего содержание лактата в крови (возможно защитный эффект), с уровнем мочевого кислотой (–0,45, –0,38, –0,5 в 1, 2 и 3-й группах), паратгормона (–0,36, –0,5, –0,57) и IgE (–0,55, –0,5, –0,57).

Кроме того, в группе детей школьного возраста (2-я группа) с синдромом Элерса–Данло и более длительным анамнезом заболевания, в отличие от младших детей 1-й группы, отмечалось повышение

Таблица 1. Биохимические показатели крови и мочи у детей с синдромами Элерса—Данло и Марфана
Table 1. Biochemical indices of blood and urine in children with Ehlers—Danlos and Marfan syndromes

Показатель	Норма (n=12)	Синдром Элерса—Данло		Синдром Марфана (3-я группа; n=10)
		1-я группа (n=18)	2-я группа (n=32)	
Возраст, годы	10±1,2	6,1±0,4*	13,0±1*	8,8±1,2
Эритроциты, · 10 ¹² /л	4,2±0,4	4,62±0,32**	5,2±0,2*, **	4,8±0,4
Гемоглобин, г/л	128±10	123,7±1,7**	143±8*, **	127±11
pO ₂ , мм рт.ст.	80±6	70±10	76±5	66,6±5*
pCO ₂ , мм рт.ст.	32±3	36,6±6,3	35±4	41,3±1*
Сывороточное железо, мкг/л	18±1,5	15,9±1,2	22±2	15,7±2,5
Лактат, ммоль/л	1,1±0,1	1,84±0,35*	1,6±0,2*	1,94±0,37*
ЛДГ, ед/л	350±50	482±65*	410±40	420±10
Паратгормон, пг/л	40±4	50,7±5	62±4*	54±16
IgE, МЕ/л	45±10	194,6±11*	190±10*	322±45*
Риск КО мочи	0,1±0,01	2,33±0,4*	2,4±0,2*	2,4±0,7*
Средние молекулы в моче, усл. ед.	0,4±0,08	1,93±0,2*	2,2±0,2*	1,3±0,12*
АОА мочи, %	55±5	46±7	42±4	42±3

Примечание. КО — кристаллообразование; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АОА — антиоксидантная защита. * — достоверность различия показателей в 1, 2 и 3-й группах по сравнению с нормой ($p<0,05$). ** — достоверность различия показателей между 1-й и 2-й группами ($p<0,05$).

содержания эритроцитов и гемоглобина в крови ($p<0,05$), что может быть симптомом, характеризующим состояние хронической гипоксии. Это было расценено нами как показатель неблагоприятного кислородного статуса в крови и малоэффективная «компенсаторная мера» против недостаточности кислорода в органах и тканях [7–9]. Некоторыми авторами показано, что гипоксическое состояние приводит к накоплению гемоглобина с нарушенной конформацией гемопорфирина в гемоглобине, обуславливая повышение сродства его к кислороду и снижение его основной функции — отдачи кислорода тканям взамен на CO₂ [7–10]. Установлено, что изменение структуры гемоглобина и нарушение отдачи его кислорода тканям закономерно приводят к метаболическим расстройствам в органах [7–10].

В нашем исследовании показателями измененного кислородного статуса, кроме того, служили повышение в крови уровня лактата, паратгормона, IgE, а также увеличение экскреции с мочой кальция ($2,16 \pm 0,3$ ммоль/л), средних молекул (в 2–3 раза), оксалатов (более 180 мкмоль/с), снижение антиоксидантной защиты в крови и моче (табл. 2), гидроперекисей липидов и перекиси водорода (более 500 усл. ед. и более 2–3 усл. ед. соответственно в отсутствие в моче в норме) и повышение риска кристаллообразования в моче (см. табл. 1). Отмечена разница по частоте выявления биохимических признаков гипоксического синдрома, у детей с синдромами Элерса—Данло и Марфана: снижение pO₂ менее 65 мм рт. ст. и повышение pCO₂ более 41 мм рт.ст. (3 ребенка в 1-й группе и 8 — в 3-й группе), снижение уровня гемоглобина до 122 г/л (у 3 детей 1-й группы

с синдромом Элерса—Данло) и у 8 детей с синдромом Марфана, а также повышение содержания в крови лактата более 2 ммоль/л (у 6 детей 1-й группы с синдромом Элерса—Данло и у 8 детей с синдромом Марфана) и повышение активности лактатдегидрогеназы более 479 Ед/л (у всех детей 1-й группы и у 3 — в 3-й группе). Повышение уровня паратгормона в крови отмечалось у 9 пациентов 2-й группы. Кроме того, у больных детей в возрасте 8–15 лет отмечалось повышенное содержание гидроперекисей липидов, малонового диальдегида в крови при значительном снижении антиоксидантной активности (см. табл. 2). У 26 детей с синдромом Элерса—Данло выявлялась повышенная активность в крови ксантиноксидазы — одного из главных триггерных ферментов перекисного окисления (250 ± 22 ммоль/л·мин при норме 90 ± 10 ммоль/л·мин).

Показано высокое содержание лактата и пирувата натощак и после стандартного глюкозотолерантного теста у детей с синдромами Элерса—Данло и Марфана, а также значительное снижение АТФ, АДФ и АМФ в крови (табл. 3), что при активации анаэробного гликолиза свидетельствует о значительном нарушении функции митохондрий. Перечисленные гематологические и биохимические изменения в крови характерны как для гемической гипоксии (изменения гемоглобина, pO₂, pCO₂, антиокислительной активности, накопление гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, активация ксантиноксидазы), так и для тканевой гипоксии (накопление лактата и пирувата, снижение в крови количества макроэргов и др.). При обследовании больных детей перечисленные изменения биохимических показате-

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов в крови у детей с синдромами Элерса–Данло и Марфана
Table 2. Indicators of blood lipid peroxidation in children with Ehlers–Danlos and Marfan syndromes

Группа детей	Гидроперекиси отн. ед/мл	МДА нмоль/мл	АОА, %
Синдром Элерса–Данлоса (n=12)	2,5±0,14*	4,16±0,33	29,3±2,4*
Синдром Марфана (n=10)	1,8±0,11	4,0±0,2	9,63±1,2*
Контроль (n=12)	1,6±0,1	3,0±0,5	60±10

Примечание. МДА – малоновый диальдегид; АОА – антиоксидантная активность. * – достоверность отличия показателей у детей с синдромом Элерса–Данло и синдромом Марфана по сравнению с контролем ($p<0,05$).

телей в крови сохранялись в динамике, это свидетельствует о хроническом присутствии гипоксического синдрома и окислительного стресса в организме, что согласуется с данными других авторов [7, 10].

Указанием на митохондриальную недостаточность служат и морфологические изменения, выявляемые при исследовании биоптатов скелетных мышц бедра у 10 детей (10–15 лет) с синдромом Элерса–Данло. Биопсия была проведена с диагностической целью и обусловлена наличием у пациентов миопатического синдрома. В мышцах у всех обследованных детей выявлялись те или иные варианты митохондриальных нарушений. Был обнаружен феномен «шероховатых красных волокон» RRF (ragged red fibres) – такой же, как у пациентов с первичными митохондриальными болезнями, хотя и в меньшей степени выраженности. Форма волокон была изменена, в миомах обнаружено умеренное количество некрозов. Отмечались признаки умеренного повышения регенераторной активности мышечной ткани, нарушения гистохимических характеристик митохондриальных ферментов (снижение активности и нарушение распределения цитохромоксидазы), ультраструктурные изменения митохондрий, повышенные отложения гликогена, липидов и кальция в миоцитах – косвенное указание на дисфункцию митохондрий. В норме внутриклеточный запас кальция и фосфатов прочно удерживается в кальциевых «депо» в митохондриях в виде растворимых гидроксиапатитов и используется для активации ряда функций (кальциевый

сигнал). Выход избыточного количества кальция из митохондрий, в частности, является сигналом к запрограммированной гибели клетки (апоптоз). Структурно-функциональные изменения митохондрий были более выражены у более старших детей и коррелировали с накоплением в миоцитах гликогена, конгломератов кальция, количеством RRF, липидов, мембранодеструктивным процессом, характерным для окислительного стресса. Таким образом, в мышечных биоптатах имелись признаки гипоксического синдрома и окислительного стресса с повышением перекисного окисления липидов, нарушением обмена кальция, углеводов.

У обследованных детей определялось транзиторное умеренное повышение уровня паратгормона (от 63 до 300 пг/мл при норме до 62 пг/мл у 9 детей старшего возраста с синдромом Элерса–Данло и у 2 детей с синдромом Марфана) и остеокальцина в крови (120±8 пг/мл у детей с синдромом Элерса–Данло; 54 и 57 пг/мл у 2 больных с синдромом Марфана при норме до 40 пг/мл). Такие изменения характерны для ускоренного обмена костной ткани, что сопровождалось повышенной активностью щелочной фосфатазы в крови. Паратгормон служит регулятором содержания кальция в митохондриях мягких тканей; повышение его синтеза может быть результатом нарушения гомеостаза кальция в клетке при окислительном повреждении цитомембран. Кроме того, паратгормон обладает способностью активировать ксантиноксидазу, что обуславливает поддержание хронического окислительного стресса в организме.

Таблица 3. Содержание лактата и пирувата в крови в динамике глюкозотолерантного теста и макроэргов натощак у детей с гипоксическим синдромом

Table 3. The content of lactate and pyruvate in the blood in the dynamics of the glucose-tolerant test and macroergs on an empty stomach in children with hypoxic syndrome

Группа детей	Лактат (л)/пируват(п), ммоль/л			АТФ, * ммоль/л	АДФ, * ммоль/л	АМФ, * ммоль/л
	натощак*	1 ч*	3 ч*			
Синдром Элерса–Данло (n=10) *	л 2,2±0,02 п 0,2±0,02	2,5±0,2 0,22±0,01	2,3±0,21 0,17±0,0	390±30	180±15	17±2
Синдром Марфана (n=10) *	л 2±0,15 п 0,15±0,01	2,4±0,2 0,16±0,02	2,0±0,19 0,16±0,01	460±41	140±15	18±2
Контроль (n=12)	л 1,1±0,1 п 0,09±0,01	1,7±0,17 0,11±0,01	1,2±0,1 0,09±0,001	700±65	230±20	34±3

Примечание. АТФ, АДФ, АМФ – аденозин -три-, -ди-, -монофосфат. * – достоверность различия по всем показателям у детей с синдромом Элерса–Данло и синдромом Марфана по сравнению с контролем ($p<0,05$).

Заключение

Достаточно информативными критериями для диагностики гипоксического синдрома и окислительного стресса являются клиничко-лабораторные показатели

у детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани. На основании приведенных данных оправдано длительное применение препаратов, обладающих антигипоксическими, антиоксидантными и детоксицирующими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Румянцев В.А., Захлязминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2015; 2: 5–17. [Rumyantseva V.A., Zaklyazminskaya E.V. The clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya (Clinical and experimental surgery. Journal named after academician B.V. Petrovsky) 2015; 2: 5–17. (in Russ.)].
2. Трисветова Е.Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственным нарушением соединительной ткани. Клиническая практика и здоровье 2015; 2(14): 80–92. [Trisvetova E.L. Strategy and tactics of patients with hereditary connective tissue disorders. Klinicheskaya praktika i zdorov'e 2015; 2(14): 80–92. (in Russ.)].
3. Стяжкина С.Н., Егорова Э.Е. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани. Международный студенческий научный вестник 2016; 6: 73. [Styazhkina S.N., Egorova E.E. Statistics of incidence of connective tissue dysplasia. Mezhdunarodnyj studencheskiy nauchnyj vestnik 2016; 6: 10. (in Russ.)].
4. Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В., Семьякина С.В., Сухоруков В.С., Недашковский О.В. и др. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Элерса–Данлоса и Марфана) и методы их терапевтической коррекции. Медицинская генетика 2002; 4: 186–190. [Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Novikov P.V., Semyachkina S.V., Sukhorukov V.S., Nedashkovskiy O.V. et al. Disorders of cellular bioenergy processes in children with monogenic connective tissue diseases (Ehlers–Danlos and Marfan syndromes) and methods for their therapeutic correction. Medicinskaya genetika 2002; 4: 186–190. (in Russ.)].
5. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточного энергообмена у детей. М.: АТЕС, 2004; 75. [Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Disorders of cellular energy exchange in children. Moscow: ATEС, 2004; 75. (in Russ.)].
6. Юрцева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник детского нефролога. М.: Оверлей, 2007; 355. [Yurieva E.A., Dlin V.V. Diagnostic reference book of a children's nephrologist. Moscow: Overlay, 2007; 355. (in Russ.)].
7. Громова Н.В., Мартынова М.И., Просникова К.В., Ревин В.В., Ревина Э.С. и др. Влияние гипоксии на конформацию и перераспределение гемоглобина в эритроцитах человека. ОГАРЕВ-ONLINE 2016; 24(89): 7–16. [Gromova N.V., Martynova M.I., Prosnikova K.V., Revin V.V., Revina E.S. et al. Effect of hypoxia on the conformation and redistribution of hemoglobin in human erythrocytes. OGAREV-ONLINE 2016; 24(89): 7–16. (in Russ.)].
8. Васильев Е.М. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии. Химия 2005; 51(2): 118–126. [Vasiliev E.M. Biochemical features of the erythrocyte. The effect of pathology. Khimiya 2005; 51(2): 118–126. (in Russ.)].
9. Космачевская О.В., Топтунов А.Ф. Гемоглобины — разнообразие структур и функций (обзор). Прикладная биохимия и микробиология 2009; 45(6): 627–653. [Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Hemoglobins — a variety of structures and functions (review). Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya 2009; 45(6): 627–653. (in Russ.)].
10. Бизенкова М.Н. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии различного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции. Медицина 2008; 3: 25–30. [Bizenkova M.N. General patterns of metabolic disorders during hypoxia of various origins and pathogenetic rationale for the principles of their medical correction. Meditsina 2008; 3: 25–30. (in Russ.)].
11. Орехова Л.Ю., Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Александрова А.А. Дисплазия соединительной ткани как общемедицинская и стоматологическая проблема. Пародонтология 2010; 15(1): 8–14. [Orekhova L.Yu., Churilov L.P., Stroyev Yu.I., Alexandrova A.A. Connective tissue dysplasia as a medical and dental problem. Parodontologiya 2010; 15(1): 8–14. (in Russ.)].
12. Неудакхин Е.В., Морено И.Г., Гурьева Е.Н., Иванова С.В. Характер нарушений энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 4(2): 112–115. [Neudakhin E.V., Moreno I.G., Gurieva E.N., Ivanova S.V. The nature of cell energy metabolism disorders in children with chronic stress. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 4(2): 112–115. (in Russ.)].

Поступила: 14.05.19

Received on: 2019.05.14

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Анализ клиничко-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Новые подходы к оптимизации профилактики рекуррентных респираторных заболеваний в дошкольном возрасте

В.Н. Красножен¹, А.М. Закирова², Т.Г. Маланичева², Э.Л. Рашитова²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

New approaches to the prevention of recurrent respiratory diseases in preschool age

V.N. Krasnozhenn¹, A.M. Zakirova², T.G. Malanicheva², E.L. Rashitova²

¹Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Цель исследования. Оценка эффективности применения комплекса природных терпеноидов у дошкольников с рекуррентными острыми респираторными инфекциями (ОРИ).

Материал и методы. Обследованы 7129 детей в возрасте от 3 до 7 лет, которые были разделены на 3 группы. У детей основной группы ($n=2400$) эндоназально (нанесение в виде аппликаций ватными палочками на слизистую полости носа) применялся комплекс природных терпеноидов 2 раза в день (утром и вечером) 5 дней в неделю курсом от 1 до 3 мес. Профилактика и лечение детям из группы сравнения ($n=2379$) проводились препаратом диоксотетрагидрокситетрагидронафталин. Группу контроля составили дети ($n=2350$), которым профилактика и лечение не проводились. По завершению курса терапии детей обследовали в динамике.

Результаты. Показан позитивный клинический эффект использования комплекса природных терпеноидов, что подтверждается уменьшением числа ОРИ в течение года в 1,6 раза и продолжительности острого эпизода заболевания на 2,5 дня, а также положительным влиянием в отношении элиминации вируса Эпштейн–Барр у часто болеющих детей при применении препарата в течение $65,51 \pm 2,98$ дня. Благоприятный клинический эффект отмечается на фоне уменьшения количества нейтрофилов и эозинофилов в риноцитограмме, а также смешанной флоры и кокков, что свидетельствует об уменьшении мукозального нейтрофильного воспаления и профилактике бактериальных осложнений.

Ключевые слова: дети, рекуррентные респираторные заболевания, терпеноиды.

Для цитирования: Красножен В.Н., Закирова А.М., Маланичева Т.Г., Рашитова Э.Л. Новые подходы к оптимизации профилактики рекуррентных респираторных заболеваний в дошкольном возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 65–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-65-69

Objective. To evaluate the effectiveness of the natural terpenoids complex in preschool children with recurrent acute respiratory infections (ARI).

Material and methods. There were examined 7129 children of 3–7 years old, they were divided into 3 groups. In main group ($n = 2400$) there was endonasally (on the mucous membrane of the nasal cavity with cotton buds) used a complex of natural terpenoids 2 times a day (morning and evening) 5 days a week for 1 - 3 months. Prevention and treatment of children from the comparison group ($n = 2,379$) was carried out with dioxotetrahydroxy tetrahydronaphthalene. The control group consisted of children ($n = 2,350$), who received no therapy. Upon completion of the course of therapy, children were examined in dynamics.

Results. The authors noted positive clinical effect of the natural terpenoid complex, as evidenced by a 1.6 times decrease in acute respiratory infections during the year and the duration of the acute episode of the disease by 2.5 days, as well as a positive effect on the elimination of Epstein Barr virus in frequently ill children when using drug for 65.51 ± 2.98 days. The authors observed a favorable clinical effect against the decrease in neutrophils and eosinophils in the rhinocytogram, as well as mixed flora and cocci, indicating a decrease in mucosal neutrophilic inflammation and prevention of bacterial complications.

Key words: children, recurrent respiratory diseases, terpenoids.

For citation: Krasnozhenn V.N., Zakirova A.M., Malanicheva T.G., Rashitova E.L. New approaches to the prevention of recurrent respiratory diseases in preschool age. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 65–69 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-65-69

Острые респираторные инфекции (ОРИ) лидируют в структуре общей заболеваемости детского населения [1]. Большую долю составляют ОРИ с относительно легким течением, но симптомы ОРИ

влияют на общее самочувствие ребенка и ухудшают качество жизни [2]. Известно более 200 видов вирусов, поражающих респираторный тракт [3]. Причем более 70% заболеваний носоглотки обусловлены вирусной

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Красножен Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой оториноларингологии Казанской государственной медицинской академии, гл. внештатный оториноларинголог Казани, ORCID: 0000-0002-1564-7726

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Закирова Альфия Мидхатовна – к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2976-0807

Маланичева Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, главный внештатный детский пульмонолог-эксперт Казани, ORCID: 0000-0002-7027-0319

e-mail: tgmal@mail.ru

Рашитова Элина Ленаровна – преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(4)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(4)

инфекцией, зачастую с одновременным участием нескольких возбудителей, в том числе в результате реактивации вируса Эпштейна–Барр, обладающего способностью пожизненно поддерживать латентную инфекцию [4]. Дети с повторными инфекциями верхних дыхательных путей часто получают эмпирическую терапию, что нередко приводит к неоправданной полипрагмазии [5]. Все изложенное диктует необходимость понимания полиэтиологичности заболевания для правильного выбора тактики лечения. Как известно, дети, посещающие дошкольные учреждения, в первые 5 лет жизни переносят до 8 эпизодов ОРИ в год на фоне сохранного иммунитета [6].

В настоящее время внимание врачей и пациентов все чаще обращается к лекарственным веществам природного происхождения, таким как эфирные масла [7]. В процессе производства в результате перегонки получают сложные по составу эфирные масла, содержащие физиологически действующие активные вещества (терпены и терпеноиды и т.д.), которые придают им ценные свойства и обеспечивают разностороннее действие на организм, более эффективное, чем действие каждого эфирного масла в отдельности [8, 9]. Препараты растительного происхождения характеризуются стойким терапевтическим эффектом и редко оказывают побочное действие [10, 11].

Эфирные масла, обладая прежде всего антибактериальной, противовирусной, фунгицидной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью, созданы природой для защиты растений [12, 13]. В связи с изложенным возникает необходимость отбора из природной флоры перспективных лекарственных растений, с высоким потенциалом синтеза и накопления биологически активных веществ, а также проявляющих разностороннюю лечебную активность.

Очевидно, что в реабилитации детей, страдающих повторными ОРИ, должен использоваться персонализированный подход к каждому ребенку, а это в условиях детского дошкольного образовательного учреждения не всегда представляется возможным. Более того, принципы выбора групповых форм оздоровления должны быть ориентированы прежде всего на безопасность и доказанную эффективность. Согласно данным литературы с целью активации факторов местной защиты в организованных детских коллективах рекомендуется использовать различные методики с применением эфирных масел, с антисептическим, противовирусным, бактерицидным и противовоспалительным свойствами [14]. Безусловно, на амбулаторном этапе педиатр стремится исключить серьезные заболевания, протекающие под маской рецидивирующих респираторных заболеваний. Все это диктует необходимость поиска новых решений в профилактике повторных эпизодов заболеваний респираторного тракта у дошкольников.

Цель исследования: оценить эффективность применения комплекса природных терпеноидов у дошкольников с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей.

Характеристика детей и методы исследования

На базе кафедры оториноларингологии Казанской государственной медицинской академии и кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) в период с 2016 по 2018 г. проводилось инициативное исследование по оценке динамики риноцитограммы у 7129 дошкольников в возрасте 3–7 лет с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей на фоне применения местных профилактических средств. Дети посещали детские дошкольные учреждения Казани и Альметьевска. Перед началом исследования было получено разрешение локального этического комитета КГМУ (выписка из протокола №9 от 22 ноября 2016 г.), родители детей заполняли информированное согласие после получения письменной и устной информации об исследовании.

Все дошкольники были распределены на группы. Основную группу составили дети ($n=2400$), у которых эндоназально с профилактической целью применялся препарат Абисил, представляющий собой набор природных терпеноидов (регистрационный номер ЛС №003339/02 от 17.10.2008. ООО «ИНИТИУМ-ЭДВАНС»). Как мы указывали ранее, Абисил является безопасным и эффективным препаратом для пациентов дошкольного возраста [15]. В группу сравнения вошли дети ($n=2379$), у которых применялась оксолиновая мазь — действующее вещество диоксотетрагидрокситетрагидронафталин (регистрационный номер ЛП-004159 от 28.02.2017). Медицинские сестры детских дошкольных учреждений ватными палочками наносили препарат на слизистую оболочку полости носа в виде аппликаций 2 раза в день (утром и вечером) в течение 5 дней в неделю, курсом 1–3 мес. В контрольной группе детям ($n=2350$) с рекуррентными респираторными заболеваниями профилактика не проводилась.

Дизайн исследования включал осмотр педиатра, оториноларинголога, изучение анамнестических данных, заполнение листа наблюдения (оформляла медсестра детского дошкольного учреждения), проведение риноцитограммы, использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью обнаружения ДНК вируса Эпштейна–Барр в мазках-отпечатках до и после исследования в лаборатории «Биомед». Согласно условиям хранения препараты Абисил и оксолиновая мазь хранились на базах детских дошкольных учреждений. Забор материала осуществлялся медицинской сестрой процедурного кабинета лаборатории «Биомед».

Данное исследование проводилось в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации

(WMA, 1964) и Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе (WHO/EURO, 1994). Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10,0 с помощью методов вариационной статистики и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования риноцитограммы детей с рекуррентными респираторными заболеваниями показали, что при динамическом контроле за уровнем нейтрофилов по завершению исследования в основной группе и в группе сравнения он снизился соответственно с $54,32$ до $45,49 \pm 3,63\%$ ($p < 0,05$) и с $49,89$ до $41,66 \pm 4,68\%$ ($p < 0,05$). В контрольной группе без профилактических мероприятий количество нейтрофилов увеличилось с $50,62$ до $81,0 \pm 1,02\%$ ($p < 0,01$).

В отношении эозинофилов сложилась иная ситуация. Так, по завершению исследования количество эозинофилов в основной группе уменьшилось с $1,48 \pm 0,59$ до $1,05 \pm 0,52\%$ ($p < 0,05$). В группе сравнения, наоборот, уровень эозинофилов повысился с $0,16 \pm 0,51$ до $2,26 \pm 0,88\%$ ($p < 0,01$). В группе контроля уровень эозинофилов также вырос по отношению к исходным данным с $0,2 \pm 0,02$ до $0,67 \pm 0,11\%$ ($p < 0,05$).

Анализ уровня лимфоцитов риноцитограммы до исследования и при динамическом контроле показал различную динамику в сравниваемых группах. Так, к концу исследования в основной группе уровень лимфоцитов имел тенденцию к снижению с $21,03 \pm 6,2$ до $19,72 \pm 2,44\%$, однако все еще превышал контрольные цифры ($p > 0,05$). В группе сравнения снижение оказалась более значительным как по отношению к исходным данным, так и по отношению к группе контроля — с $33,03 \pm 1,83$ до $3,8\%$ ($p < 0,01$). В контрольной группе уровень лимфоцитов увеличился по отношению к исходному в 2 раза — с $10,19 \pm 0,92$ до $21,67 \pm 21,67\%$ ($p < 0,01$).

Результаты оценки микрофлоры риноцитограммы до исследования, при динамическом контроле, по завершению на фоне применения различных препаратов и в контрольной группе представлены на рис. 1. Так, до исследования во всех группах превалировала смешанная флора, среди которой у детей основной и контрольной групп преимущественно выделялись кокки, у детей группы сравнения — бациллы. По завершению исследования в основной группе увеличилось число детей со скудной флорой (с 23 до 28,9%) и уменьшилось — со смешанной флорой (с 66,7 до 63,2%) и кокками (с 6,7 до 5,3%; $p < 0,05$). Несколько иная картина отмечалась в группе сравнения, в которой увеличилось число детей со смешанной (с 60 до 67%) и скудной (с 20 до 33%) флорой. В контрольной группе в отсутствие профилактических мер отмечалось увеличение числа детей с кокковой флорой (с 16,7 до 26,7%; $p < 0,01$).

Для оценки влияния препарата Абисил на респираторную заболеваемость детского населения проведен анализ статистических данных по исследуемым городам до применения препаратов и на фоне использования Абисила в сравнении с применением оксолиновой мази. Катамнестический анализ показал, что до их применения было зарегистрировано пропусков посещений дошкольных учреждений на 16,7% больше, чем в течение года после использования препаратов. Причем до применения препаратов число ОРИ за год в среднем составило $8,4 \pm 1,6$, а на фоне лечения в основной группе число заболеваний сократилось и составило в среднем $5,2 \pm 1,1$ ($p < 0,05$), а в группе сравнения — $7,0 \pm 1,3$, т.е. достоверно не изменилось (рис. 2).

Наилучший профилактический эффект наблюдался при приеме препарата в течение 2 мес, при этом у пациентов отмечались значительное уменьшение частоты заболевания и выраженности симптомов ОРИ. В основной группе детей выявлено сокра-

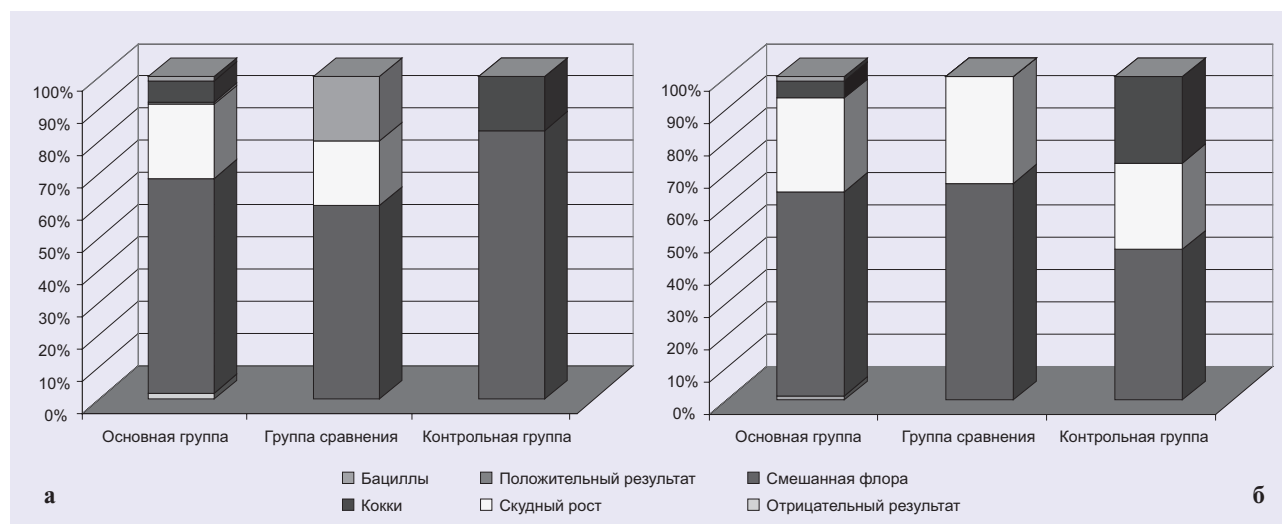


Рис. 1. Распределение микрофлоры риноцитограммы в начале (а) и по завершению исследования (б).

Fig. 1. Distribution of rinocytogram microflora at the beginning (a) and upon completion of the study (b).

шение продолжительности острого периода болезни в среднем на 2,5 дня — с 7,5 до 5 дней ($p<0,05$), а в группе сравнения — на 1 день — с 7,5 до 6,5 дня ($p>0,05$). Это можно объяснить положительным влиянием

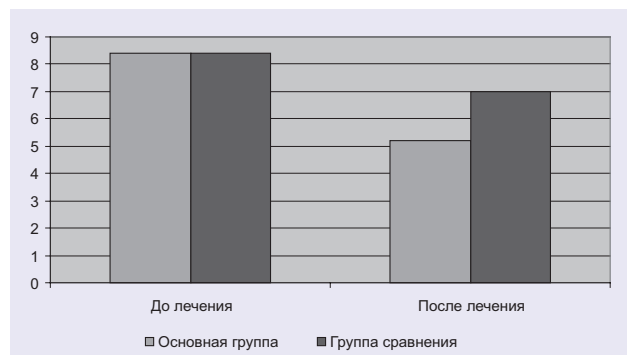


Рис. 2. Число случаев ОРИ в течение года в сравниваемых группах.

Fig. 2. According to the data of children's educational institutions.

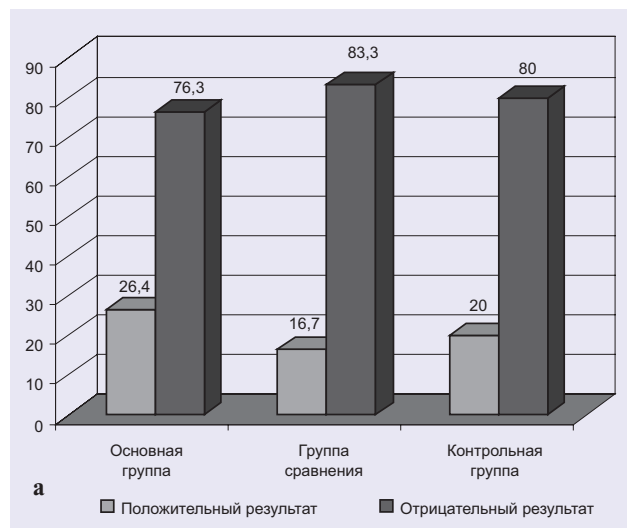


Рис. 3. Число детей с положительным и отрицательным результатом теста на вирус Эпштейна–Барр до начала лечения (а) и в конце исследования (б).

Fig. 3. Number of children with positive and negative results for Epstein–Barr virus before treatment (a) and at the end of the study (б).

местного применения комплекса природных терпеноидов именно в группе дошкольников. Учитывая, что каждый эпизод пропусков детских дошкольных учреждений в связи с развитием повторных эпизодов респираторных заболеваний сопровождается оформлением одному из родителей листка временной нетрудоспособности по уходу за ребенком или административного отпуска, становится очевидной экономическая эффективность использования Абисила в детских образовательных организациях.

Проведен анализ результатов ПЦР-исследования мазков-отпечатков до и после применения различных препаратов, а также в контрольной группе детей. В основной группе отмечено снижение частоты выявления вируса Эпштейна–Барр в мазках-отпечатках в 2 раза — с 26,4 до 13,5% ($r=-0,44$; $p<0,01$), тогда как в группе сравнения этот показатель имел тенденцию к увеличению — с 16,7 до 20%, а в группе контроля не изменился и составил 20% (рис. 3).

Нами поставлена цель проследить среднее число дней, необходимое для элиминации вируса Эпштейна–Барр на фоне применения Абисила. Так, положительный результат выявления вируса Эпштейна–Барр сохранялся на фоне приема препарата Абисил в среднем в течение $47,89 \pm 1,79$ дня, тогда как полная элиминация вируса была достигнута при приеме препарата в среднем в течение $65,51 \pm 2,98$ дня. Исходя из этого можно предположить, что раннее выявление по данным ПЦР и последующая элиминация вируса Эпштейна–Барр путем местного применения препарата Абисил способствуют профилактике частых рецидивов респираторных заболеваний в дошкольном возрасте. Это может быть связано с тем, что комплекс природных терпеноидов положительно влияет также на внутриклеточно расположенный вирус Эпштейна–Барр, не выявляемый при ПЦР и поддерживающий частые рецидивы респираторных заболеваний.

Необходимо отметить, что в ходе исследования препарат Абисил не вызывал нежелательных лекарственных реакций.

Заключение

Проведенное исследование показало целесообразность применения препарата Абисил у дошкольников, посещающих организованные коллективы, в качестве эффективного и безопасного средства профилактики рекуррентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей. Это проявляется позитивным клиническим эффектом, что подтверждается снижением количества ОРИ в течение года в 1,6 раза и сокращением продолжительности острого эпизода заболевания на 2,5 дня, а также положительным влиянием в отношении полной элиминации вируса Эпштейна–Барр у детей при приеме препарата в течение $65,51 \pm 2,98$ дня. Положительный клинический эффект отмечается на фоне уменьшения уровня

нейтрофилов и эозинофилов в риноцитогамме и количества смешанной флоры и кокков, что свидетельствует об уменьшении мукозального нейтрофильного воспаления и способствует профилактике бактериальных осложнений. По результатам исследования рекомендуется применять препарат Абисил

с профилактической и лечебной целью у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей эндоназально (нанесение в виде аппликаций ватными палочками на слизистую полости носа) 2 раза в день (утром и вечером) 5 дней в неделю в течение 1–3 мес.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Крутихина С.Б., Яблокова Е.А. Современное течение острых респираторных инфекций и возможности патогенетической терапии. Медицинский совет 2018; 20: 3–5. [Krutikhina S.B., Yablokova E.A. The modern course of acute respiratory infections and the possibility of pathogenetic therapy. Meditsinskii sovet (Medical Council) 2018; 20: 3–5. (in Russ.)]
2. Seto W.H., Conly J.M., Pessoa-Silva C.L., Malik M., Eremis S. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update. East Mediterr Health J 2013; 19(Suppl 1): 39–47.
3. Harada Y., Rinoshita F., Yoshida L.M., Minh le N., Suzuki M., Morimoto K., Toki Y. et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? Pediatr Infect Dis J 2013; 32(5): 441–445. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c
4. Каннер Е.В., Горелов А.В. Сочетанные острые респираторные инфекции у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2017; 3: 72–77. [Kanner E.V., Gorelov A.V. Combined acute respiratory infections in children. Epidemiology and infectious diseases. Current issues 2017; 3: 72–77. (in Russ.)]
5. Делягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети). РМЖ. Педиатрия 2013; 5: 1237–1240. [Delyagin V.M. Repeated respiratory infections in children (often ill children). RMZH. Peditriya 2013; 5: 1237–1240. (in Russ.)]
6. Perera B. Bacterial immunostimulants in recurrent pediatric respiratory infections, Sri Lanka J Child Health 2011; 40: 43–44.
7. Bilia A.R., Guccione C., Isacchi B., Righeschi C., Firenzuoli F., Bergonzi M.C. Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach. Evid Based Complement Alternat Med 2014; 2014: 651593. DOI: 10.1155/2014/651593
8. Basre K.H., Buchber G. Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications, Boca Raton, Fla: Taylor and Francis Group, 2010; 994.
9. Булгакова В.А. Композиция натуральных эфирных масел: место в профилактике и комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. Фарматека 2016; 4: 14–20. [Bulgakova V.A. The composition of natural essential oils: a place in the prevention and complex therapy of acute respiratory infections in children. Farmateka 2016; 4: 14–20. (in Russ.)]
10. Ito N., Nagai T., Oikawa T., Yamada H., Hanawa T. Antidepressant-like Effect of l-perillaldehyde in Stress-induced Depression-like Model Mice through Regulation of the Olfactory Nervous System. Evid Based Complement Alternat Med 2011; 512697. DOI: 10.1093/ecam/nen045
11. Jun Y.S., Kang P., Min S.S., Lee J.M., Kim H.K., Seol G.H. Effect of eucalyptus oil inhalation on pain and inflammatory responses after total knee replacement: a randomized clinical trial. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 502727. DOI: 10.1155/2013/502727
12. Buckle J. Clinical Aromatherapy: Essential Oils in Practice. Elsevier Health Sciences, 2014; 214.
13. Sadlon A.E., Lamson D.W. Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. Alternat Med Rev 2010; 15(1): 33–47.
14. Черная Н.Л., Шубина Е.В., Ганузина Г.С., Плишкань И.В., Скробин Ю.Д. Ингаляции эфирными маслами как метод оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения. Поликлиника 2012; 4(1): 91–94. [Chernaya N.L., Shubina E.V., Ganuzina G.S., Plishkan' I.V., Skrobin Yu.D. Inhalation of essential oils as a method of improving the health of children in a kindergarten. Poliklinika 2012; 4(1): 91–94. (in Russ.)]
15. Закирова А.М., Фетисова Т.Г., Рашитов Л.Ф., Рашитова Э.Л. Опыт использования комплекса природных терпенов для профилактики и лечения заболеваний респираторного тракта в дошкольном возрасте. Лечащий врач 2018; 1: 42. [Zakirova A.M., Fetisova T.G., Rashitov L.F., Rashitova E.L. Experience of using the complex of natural terpenes for the prevention and treatment of diseases of the respiratory tract in preschool age. Lechashchii vrach 2018; 1: 42. (in Russ.)]

Поступила: 23.04.19

Received on: 2019.04.23

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке
ООО «ИННИТИУМ-ЭДВАНС».

Source of financing:

This work was supported by Ltd «Initi-Advance».

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста

О.П. Попова¹, Л.Н. Мазанкова¹, Т.А. Скирда², С.В. Бунин³, Е.В. Власов³¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва, Россия;²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Clinical and diagnostic features of pertussis in older children

O.P. Popova¹, L.N. Mazankova¹, T.A. Skirda², S.V. Bunin³, E.V. Vlasov³¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;²Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology Infectious, Moscow, Russia;³Infectious clinical hospital No.1, Moscow, Russia

В статье представлен анализ клинико-диагностических особенностей коклюша у детей старшего возраста. Удельный вес данной возрастной группы среди госпитализированных составлял $11,3 \pm 2,7 - 13,3 \pm 2,7\%$ с преобладанием привитых против этой инфекции больных. У $93,6 \pm 3,6\%$ пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме с типичным симптомокомплексом. Для верификации клинического диагноза был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологический метод – иммуноферментный анализ (ИФА). Эффективность метода ПЦР составляла 87,8%. Особая диагностическая ценность метода ИФА определялась возможностью подтвердить диагноз коклюша у привитых детей и в поздние сроки болезни, что ранее представляло большие трудности. Основным серологическим критерием служило выявление ассоциации высокого уровня продукции иммуноглобулинов IgG и IgA.

Ключевые слова: дети, коклюш, кашель, *Bordetella pertussis*, иммунитет, вакцинация.

Для цитирования: Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Скирда Т.А., Бунин С.В., Власов Е.В. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(4): 70–75. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-70-75

The article analyzes clinical and diagnostic features of pertussis in older children. The proportion of this age group among hospitalized patients was $11.3 \pm 2.7 - 13.3 \pm 2.7\%$ with the prevalence of vaccinated patients. $93.6 \pm 3.6\%$ of the patients had a moderate form of the disease with a typical symptom complex. To verify the clinical diagnosis the authors used the method of polymerase chain reaction (PCR) and serological method - enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The efficiency of the PCR was 87.8%. ELISA was used to confirm pertussis in vaccinated children at the later stages of the disease, which previously presented great difficulties. The identification of a high level association of IgG and IgA immunoglobulins was the main serological criterion.

Key words: children, pertussis, cough, *Bordetella pertussis*, immunity, vaccination.

For citation: Popova O.P., Mazankova L.N., Skirda T.A., Bunin S.V., Vlasov E.V. Clinical and diagnostic features of pertussis in older children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(4): 70–75 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-70-75

Коклюш сохраняет высокую значимость в детской инфекционной патологии. Стратегический план ВОЗ по борьбе с коклюшем для экономически развитых стран предусматривал снижение заболеваемости к 2000 г. до уровня менее 1 случая на 100 тыс. населения при 90–95% охвате прививками детей декретированного возраста. Федеральная программа «Вакцинопрофилактика» на 1999–2000 гг. предусматривавшая снижение заболеваемости коклюшем до уровня 1–3 на 100 тыс. населения, в настоящее время также не выполнена. На фоне достаточного уровня охвата

прививками (до 96,2–97,3% в 2007–2018 гг.) наблюдаются периодические подъемы заболеваемости [1–5].

Особую актуальность в последние годы приобретает изучение различных аспектов коклюша у детей старшего возраста, что определяется активным вовлечением их в эпидпроцесс в связи с утратой поствакцинальной защиты [6, 7]. Как показывают многолетние наблюдения, источником инфекции для малышей в 80–90% случаев служат члены семьи – дети старшего возраста, подростки, у которых, как правило, инфекция протекает в легкой и атипичной форме.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Попова Ольга Петровна – д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных заболеваний Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, ORCID: 0000-0002-1772-5978 e-mail: doctorpopova@yandex.ru

Мазанкова Людмила Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных заболеваний Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, ORCID: 10.22627/2072-8107-2018-17-3-64-68 125993 Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1

Скирда Татьяна Александровна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии коковых инфекций Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-4140-1014

125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

Бунин Сергей Валерьевич – зав. 3-м педиатрическим отделением Инфекционной клинической больницы №1

Власов Евгений Валерьевич – зам. гл. врача по детству Инфекционной клинической больницы №1

123367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

В связи с трудностью диагностики этих форм коклюша у них выявляется не всегда своевременно. Официальные статистические данные в последние годы свидетельствуют об увеличении доли детей старшей возрастной группы среди заболевших (до 31–40%), что не соответствует истинным показателям [8–9].

Наряду с этим изучение возрастных особенностей как наиболее значимых факторов, определяющих характер течения инфекции, остается важным аспектом в проблеме коклюша. Недооценка их способствует гиподиагностике и поздней диагностике с развитием негладкого, осложненного течения в результате несвоевременной, неадекватной терапии [10–12]. В литературе преимущественное внимание уделяется особенностям коклюша у детей раннего возраста, так как в этой группе в последние годы чаще всего наблюдаются тяжелые формы инфекции и в единичных случаях летальные исходы. Лишь в некоторых работах представлены отдельные аспекты коклюша у детей старшего возраста [13, 14]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение клинико-диагностических особенностей у больных коклюшем старшего возраста.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 128 детей в возрасте 7–14 лет, госпитализированных в специализированное отделение Инфекционной клинической больницы №1 (ИКБ №1) Москвы в 2014–2018 гг. Для верификации коклюша был применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР); исследования осуществлялись в лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского. Выделение ДНК из клинического материала, взятого для ПЦР-диагностики из ротоглотки пациентов, проводили с помощью коммерческого набора реагента Ампли-Прайм® ДНК-сорб-АМ (ООО «НекстБио», Москва). Выявление и дифференциацию специфических фрагментов геномов возбудителей коклюша, паракоклюша

и бронхисептикоза осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием набора реагентов АмплиСенс® *Bordetella multi-FL/ПЦР-комплект вариант FRT-100 F* (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Амплификацию выполняли с помощью прибора Rotor-Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN GmbH, Германия).

Наряду с этим пациентам была проведена серологическая диагностика методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Ridascreen / *Bordetella pertussis* (R-biofarm AMG, Германия), позволяющей выявить антитела различных классов (IgM, IgG, IgA) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру. При этом использовали набор реагентов, разрешенных для применения в полуколичественном и количественном форматах. Пороговый уровень для антител класса IgM составлял 17 ЕД/мл, IgG – 18 ЕД/мл, IgA – 26 ЕД/мл. Исследования проводили в лаборатории эпидемиологии коклюшных инфекций Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского.

Для определения статистической достоверности полученных результатов были использованы *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Клинические наблюдения последних лет показали, что удельный вес детей старшего возраста среди госпитализированных составлял $11,3 \pm 2,7$ – $13,3 \pm 2,7\%$. В период очередного подъема заболеваемости коклюшем в 2018 г. (рис. 1) их доля была наибольшей, что косвенно свидетельствовало об увеличении количества манифестных форм в этой возрастной группе.

При анализе прививочного анамнеза установлено, что соотношение привитых и непривитых находилось в пределах от $84,5 \pm 2,0$ и $15,4 \pm 2,0\%$ до $72,7 \pm 2,9$

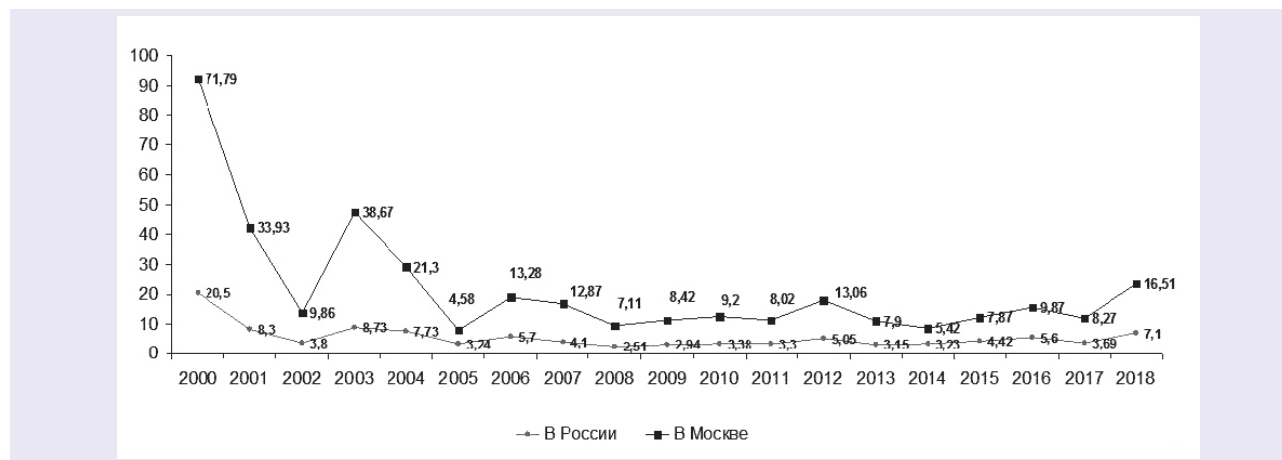


Рис. 1. Динамика заболеваемости коклюшем в России и Москве.

Fig. 1. Dynamics of pertussis incidence in Russia and Moscow.

и $27,3 \pm 2,9\%$ соответственно. Следовательно, среди госпитализированных преобладали привитые дети.

Для современного типичного коклюша по-прежнему характерна цикличность в течении заболевания со сменой периодов: инкубационного, продромального, периода спазматического кашля и разрешения. В связи с этим нами был проведен анализ клинического симптомокомплекса у больных коклюшем старшего возраста в различные периоды болезни. Изучение особенностей продромального периода показало, что для $78,1 \pm 2,5\%$ больных было характерно подострое начало заболевания без нарушения самочувствия на фоне нормальной температуры тела. У $20,1 \pm 2,4\%$ отмечалось ее повышение до субфебрильной, лишь у $1,9 \pm 0,4\%$ детей — до $38-38,6^\circ\text{C}$. Катаральный синдром отсутствовал у $67,7 \pm 2,9\%$ пациентов, у $32,3 \pm 2,9\%$ отмечались незначительная гиперемия в зеве, скудные выделения из носа. У $89,8 \pm 1,9\%$ больных в начале заболевания отмечался сухой кашель с тенденцией к концентрации в ночное время в конце продромального периода в $26,8 \pm 1,5\%$ случаев. Лишь $10,2 \pm 1,9\%$ пациентов указывали на наличие редкого влажного кашля в дебюте болезни. Продромальный период коклюша у детей старшего возраста в отличие от детей раннего возраста характеризовался большей продолжительностью. Так, у $68,8 \pm 2,8\%$ он составлял 7–14 дней, а у $31,2 \pm 2,8\%$ — 6–7 дней.

В спазматическом периоде кашель приобретал характерные для этой инфекции признаки, прежде всего, приступообразный характер, с учащением в ночное время у $62,8 \pm 4,4\%$ больных. Гиперемия лица во время приступов кашля наблюдалась у $66,6 \pm 2,9\%$, репризы — у $62,5 \pm 4,4\%$. Рвота была характерна для больных со среднетяжелой формой коклюша, наблюдалась в $49,1 \pm 3,1\%$ случаев; у $30,0 \pm 2,8\%$ детей отмечали усиление кашля после физических нагрузок, $12,1 \pm 2,0\%$ — утомление после приступов. Характерной особенностью коклюша у детей старшего возраста, особенно подростков, была эмоциональная окраска приступов. Приближение приступов кашля чувствовали $16,8 \pm 2,8\%$ детей, испытывая при этом ощущение першения в глотке. Приступы кашля сопровождалась беспокойством и чувством страха. Геморрагический синдром в этой возрастной группе в виде кровоизлияний в склеры наблюдался в последние годы редко — у $8,0 \pm 1,1\%$ детей. Гематологические изменения характеризовались умеренным лейкоцитозом ($10,0-16,0 \cdot 10^9/\text{л}$) у $96,4\%$, с лимфоцитозом у $32,4 \pm 2,4\%$.

Данные клинического анализа, следовательно, свидетельствовали, что симптомокомплекс коклюша у детей старшего возраста такой же, как и у детей в возрасте до 1 года, но имеет некоторые отличия по частоте и выраженности отдельных симптомов. Это прежде всего определяет различие в соотношении клинических форм. Так, при сравнительном анализе клинических форм среди больных, госпи-

тализированных в 2018 г., установлено, что, если у детей в возрасте до 1 года, по-прежнему, преобладали среднетяжелые и тяжелые формы, составившие $80,9 \pm 3,0$ и $16,2 \pm 2,8\%$ соответственно, то поводом для госпитализации детей старшего возраста были среднетяжелые формы: в $93,6 \pm 3,6\%$ случаев (рис. 2). Наш многолетний опыт наблюдения за больными показал, что удельный вес таких детей значительно увеличивается в периоды подъема заболеваемости. Начиная с 2015 г., в Москве наблюдается очередной подъем заболеваемости коклюшем, что нашло отражение в динамике соотношения клинических форм у детей старшего возраста. Так, если удельный вес среднетяжелых и легких форм среди госпитализированных больных старшего возраста в 2015 г. составлял $44,4 \pm 11,7$ и $55,6 \pm 11,7\%$, то в последующие 2016–2018 гг. — $56,7 \pm 9,0$ и $43,3 \pm 9,0\%$, $83,9 \pm 8,8$ и $11,1 \pm 7,4\%$, $93,6 \pm 3,6$ и $6,4 \pm 3,6\%$ соответственно.

Вместе с тем практический опыт показывает, что, несмотря на типичную клиническую картину, при которой имеется среднетяжелая форма инфекции, диагностика коклюша может вызывать затруднения. Об этом свидетельствовали сроки госпитализации детей. Так, $45,2 \pm 3,7\%$ больных поступили в стационар на 3-й неделе заболевания, $37,5 \pm 3,6\%$ — на 4-й, $17,3 \pm 2,9\%$ — на 5-й неделе периода спазматического кашля. Существует ошибочное представление, что вакцинированные дети старшего возраста не могут заболеть коклюшем, так как поствакцинальный иммунитет пожизненный. Результатом несвоевременной диагностики является позднее поступление больных в стационар, развитие осложнений, о чем свидетельствуют клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение №1. Ребенок Э. 14 лет, находился в ИКБ №1 с 27.01.19 по 04.02.19. с диагнозом: коклюш, среднетяжелая форма. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Из анамнеза

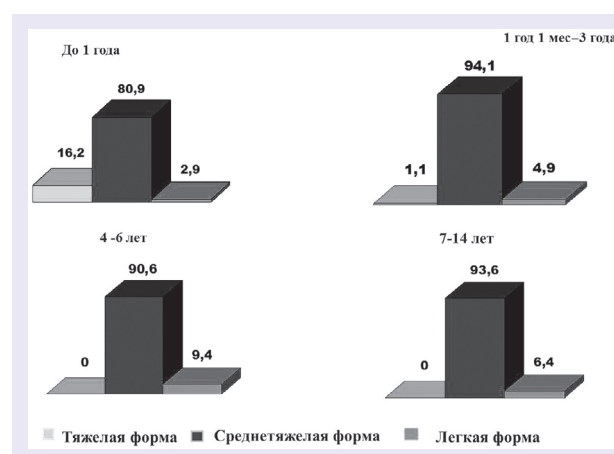


Рис. 2. Клинические формы коклюша у детей в зависимости от возраста (2018 г.).

Fig. 2. Clinical forms of pertussis in children depending on age (2018).

жизни установлено, что мальчик был привит согласно календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний отмечались редкие ОРВИ.

Поступил с жалобами на сухой кашель со рвотой. Из анамнеза известно, что заболел 15.01.19, когда появился редкий кашель на фоне нормальной температуры тела. Лечился народными симптоматическими средствами, но кашель усиливался, больше ночью, приобретая приступообразный характер с 21.01.19. Обратился к педиатру, были назначены азитромицин, амброксола гидрохлорид. Кашель сохранялся частый, приступообразный, с повторной рвотой с 26.01.19., в связи с чем троекратно вызывалась скорая медицинская помощь. Заболевание расценивалось как течение трахеобронхита, рекомендовано амбулаторное лечение. Осмотрен педиатром в динамике, к лечению добавлены ингаляции с фенотерола гидробромидом, аскорил экспекторант, но без эффекта. Приступы кашля сохранялись частые, через каждые 1–2 ч, с репризами, нарастала слабость. В день госпитализации 27.01.19 скорая медицинская помощь вызывалась 4 раза, так как, со слов мамы, мальчик боялся «задохнуться» во время приступов. В результате последняя бригада скорой медицинской помощи предположила коклюш и пациент был доставлен в ИКБ №1.

При поступлении состояние средней тяжести. Обращали внимание слабость, снижение аппетита одновременно со страхом перед приемом пищи из-за повторных приступов со рвотой. Приступы кашля продолжительные, с выраженным беспокойством, чувством страха, гиперемией лица, с репризами, преимущественно в ночное время. Объективно: умеренно выраженные катаральные явления, в легких хрипов нет. В связи с выраженным чувством страха, «удушья» во время приступов, больше ночью, мальчик, несмотря на 14-летний возраст, был госпитализирован вместе с бабушкой.

В анализе крови от 27.01.19 выявлен лейкоцитоз до 14 тыс., с лимфоцитами до 34,5%. Результат исследования методом ПЦР от 28.01.19 отрицательный. При серологическом исследовании методом ИФА на микоплазменную и хламидийную инфекции результаты отрицательные, но выявлены IgM – 11, IgG – 120, IgA – 160 ЕД/мл к коклюшным антигенам, что в совокупности с клиническими данными подтверждало диагноз коклюша.

Проведено лечение: бутамирата цитрат 25 капель 4–2 раза, тиоридазина гидрохлорид (сонапакс) по 10 мг 2 раза, кислородотерапия, амброксола гидрохлорид 15 мг 2 раза, полоскание зева отваром ромашки. С клиническим улучшением на фоне терапии в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Следующая история болезни ярко демонстрирует случай поздней диагностики коклюша с развитием осложнений.

Клиническое наблюдение №2. Девочка А., 8 лет, находилась на стационарном лечении с 26.02.19 по 05.03.19 с диагнозом: коклюш, среднетяжелая форма. ОРВИ. Кровоизлияние в склеры обоих глаз. Внебольничная острая очагово-сливная пневмония в средней доле справа. Согласно данным анамнеза жизни девочка была привита согласно календарю. Из перенесенных заболеваний были указания на частые ангины, ОРВИ.

Из анамнеза болезни известно, что 4.02.19 на фоне нормальной температуры тела появился редкий сухой кашель, который постепенно усиливался, через 7 дней стал приступообразным. Обращались к педиатру в поликлинику, девочка получала амоксициллина тригидрат с клавуланатом калия, сухую микстуру от кашля, ацетилцистеин, аскорил экспекторант, но без эффекта. Кашель сохранялся больше ночью, с репризами, с повторной рвотой. С 15.02.19 появился насморк, что привело к учащению приступов. На фоне длительного приступа кашля 20.02.19 произошло кровоизлияние в склеры обоих глаз. В связи с сохранением кашля 25.02.19 обследована рентгенологически, выявлена очагово-сливная пневмония в средней доле правого легкого. Вызвана скорая медицинская помощь, сотрудниками которой был установлен диагноз: коклюш, осложненный кровоизлиянием в склеры обоих глаз и пневмонией. Девочка была доставлена в специализированное отделение ИКБ №1.

Состояние при поступлении средней степени тяжести, отмечались вялость, повышенная утомляемость. Приступы кашля частые, сопровождаются репризами, рвотой. Выраженное кровоизлияние в склеры обоих глаз. Умеренные катаральные явления: слизистые выделения из носа, гиперемия зева. В легких жесткое дыхание, выслушиваются влажные хрипы, больше справа. В анализе крови от 27.02.19 гемоглобин 130 г/л, лейкоциты 4,7 тыс., сегментоядерные нейтрофилы 42,4%, лимфоциты 42,8%, моноциты 8,7%, эозинофилы 4,5%, базофилы 1,6%, СОЭ 14 мм/ч. При обследовании методом ИФА выявлены специфические антитела к коклюшным антигенам: IgM – 15, IgG – 200, IgA – 85 ЕД/мл, что подтверждало течение коклюшной инфекции.

Проведено лечение: джозамицин 500 мг 3 раза, тиоридазина гидрохлорид 10 мг на ночь, амброксола гидрохлорид 15 мг 2 раза, линекс 1 капсула 2 раза, кислородотерапия, глазные капли. На фоне терапии самочувствие улучшилось, кашель реже приобретал приступообразный характер. При повторном рентгенологическом исследовании отмечалась положительная динамика. В удовлетворительном состоянии выписана домой.

В связи с преобладанием легких и атипичных форм болезни среди детей старшего возраста особое значение приобретает лабораторная диагностика коклюша. Большой вклад в верификацию этой

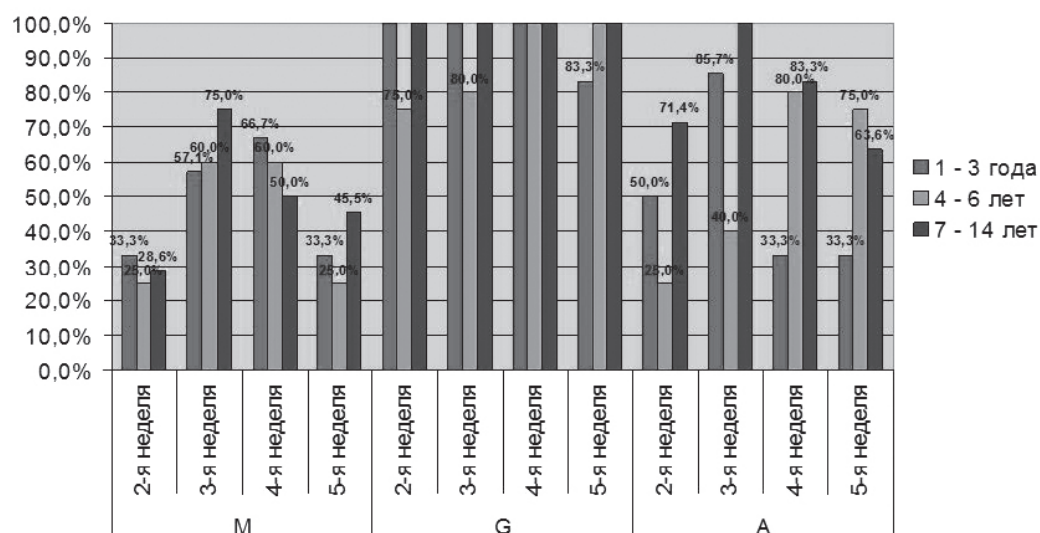


Рис. 3. Частота выявления диагностически значимого уровня антител при коклюше у привитых детей в зависимости от возраста в разные сроки болезни.

Fig. 3. The frequency of detection of diagnostically significant levels of antibodies in pertussis in vaccinated children, depending on age at different times of the disease.

инфекции внесли современные методы: молекулярно-генетический (ПЦР) и серологический (ИФА). Оценка диагностической ценности ПЦР показала, что фрагмент генома *Bordetella pertussis* можно выявить и при обследовании на более поздних сроках (3–5-я неделя). Эффективность метода составляет согласно нашим данным до 87,8%.

Исследования по оценке эффективности метода ИФА показали, что она определялась рядом факторов: возрастом детей, прививочным анамнезом и сроками болезни. У непривитых детей старше года при обследовании методом ИФА диагноз коклюша был подтвержден выявлением различных изотипов иммуноглобулинов выше порогового уровня: только IgM – у 8,5% пациентов, IgM и IgG – у 9,4%, IgA и IgG – у 27,4%, IgM, IgG и IgA – у 29,1%, только IgG – у 19,6%. Лишь у 6% детей результаты исследований были отрицательными. Результаты сравнительного анализа средней концентрации иммуноглобулинов показали, что она была значительно выше у детей старшего возраста. Следовательно, диагностическая ценность этого метода верификации коклюша была высокой.

Наиболее сложной и важной проблемой остается лабораторное подтверждение коклюша у привитых детей. В связи с этим в данной статье мы решили представить результаты сравнительного анализа диагностической ценности метода ИФА при обследовании привитых детей различного возраста в зависимости от сроков болезни. Обращало внимание, что удельный вес больных с уровнем антител класса IgG, многократно превышающим пороговый, был высоким на всех сроках заболевания независимо от возраста и это свидетельствовало о вторичном типе иммунного ответа (рис. 3)

Вместе с тем были установлены различия по частоте выявления других изотипов иммуноглобулинов. Так, при обследовании детей в возрасте 1–3 лет на 2-й неделе от начала заболевания диагноз коклюша был подтвержден при выявлении уровня антител класса IgM, превышающего пороговый у 33,3±19,2%, IgG – у 100%, IgA – 50,0±20,4%. На 3-й неделе исследования отмечено увеличение удельного веса детей с диагностически значимыми уровнями антител классов IgM и IgA 57,1±18,7 и 85,7±13,2% соответственно. При обследовании на 4-й неделе болезни происходило некоторое уменьшение доли таких детей: антитела класса IgA выявлялись у 33,3±19,2%, а IgM – у 66,7±19,2% пациентов. При анализе результатов исследования у детей 4–6 и 7–14 лет установлено, что антитела классов IgM и IgA определялись также чаще на 3–4-й неделе болезни. Выявление уровня антител класса IgA, превышающего пороговый, позволило установить диагноз коклюша на 3-й неделе болезни в группе детей 4–6 лет у 40,0±10,0%, 7–14 лет – у 100%. При обследовании в динамике, на более поздних сроках заболевания, в отличие от детей 1–3 лет, в этих группах больных удельный вес пациентов с диагностически значимыми уровнями антител класса IgA оставался высоким: на 4-й неделе болезни – 80,0±17,8 и 83,3±15,2% детей 4–6 и 7–14 лет соответственно. Обращало внимание, что и на 5-й неделе заболевания коклюшем выявление уровня антител класса IgA, превышающего пороговый, позволяло подтвердить диагноз у 75,0±21,6% детей 4–6 лет и у 63,6±11,0% пациентов 7–14 лет.

Следовательно, наши исследования показали, что метод ИФА может быть широко использован

для диагностики коклюша у детей. Высокая эффективность и диагностическая ценность метода определяются возможностью подтвердить клинический диагноз, в том числе на поздних сроках болезни, у привитых больных, особенно старшей возрастной группы.

Выводы

1. Коклюш остается актуальной проблемой для детей старшего возраста, что обусловлено их активным вовлечением в эпидпроцесс из-за утраты

поствакцинальной защиты на фоне широкой циркуляции *B. pertussis*.

2. Для верификации диагноза коклюша необходимо использовать различные эффективные лабораторные тесты с дифференцированным подходом к их применению и интерпретации.

3. Доказанная ведущая роль больных старшей возрастной группы как источников инфекции для детей раннего возраста диктует необходимость совершенствования схемы вакцинации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Новости ВОЗ*. Вакцины для профилактики коклюша (позиция ВОЗ). Педиатрическая фармакология 2008; 5(1): 91–94. [News of WHO. Vaccines for prevention of whooping cough (a position of WHO). *Pediatricheskaya farmakologiya* (Pediatric pharmacology) 2008; 5(1): 91–94. (in Russ.)].
2. *Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А.* Актуальные вопросы организации вакцинопрофилактики в Российской Федерации. *Микробиология* 2011; 5: 110–114. [Onishchenko G.G., Ezhlova E.B., Melnikova A.A. Current issues of the organization of vaccinal prevention in the Russian Federation. *Mikrobiologiya* 2011; 5: 110–114. (in Russ.)].
3. *Александрова О.К., Перепелкина Т.Н., Гусакова Л.В., Тешева С.Ч., Гусакова Л.В., Шашель В.Л.* и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика коклюша у детей Кубани. Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2012; 14. [Alexandrova O.K., Perepyolkina T.N., Gusakova L.V., Tesheva S.Ch., Gusakova L.V., Shashel V.L. et al. Clinical and epidemiological characteristics of pertussis in children of Kuban. Materials IV of the Annual All-Russian congress on infectious diseases. Moscow, 2012; 14. (in Russ.)].
4. *Борисова О.Ю., Петрова М.С., Лыткина И.Н., Мазурова И.К., Попова О.П., Гадуа Н.Т., Захарова Н.С.* и др. Особенности коклюшной инфекции в различные периоды эпидемического процесса в Москве. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2010; 4(53): 33–39. [Borisova O.Yu., Petrova M.S., Lytkina I.N., Mazurova I.K., Popova O.P., Gadua N.T., Zakharov N.S. et al. Features of pertussis infection during various periods of epidemic process in Moscow. *EPidemiologiya i vaksino profilaktika* (Epidemiology and vaccinal prevention) 2010; 4(53): 33–39. (in Russ.)].
5. *Калиногорская О.С., Кветная И.В., Бабаченко И.В.* Клинико-лабораторные особенности течения коклюша у детей по материалам вспышки в Мурманской области. *Журнал инфектологии* 2010; 2(3): 93. [Kalinogorskaya O.S., Kvetnaya I.V., Babachenko I.V. Clinical laboratory features of a course of whooping cough in children on flash materials in Murmansk region. *Zhurnal infektologii* 2010; 2(3): 93. (in Russ.)].
6. *Селезнева Т.С.* Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2009; 2: 45–48. [Seleznyova T.S. Monitoring of an immunostructure of the children's population to pertussis in modern conditions. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* (Epidemiology and infectious diseases) 2009; 2: 45–48. (in Russ.)].
7. *Зайцев Е.М., Озерецковская М.Н., Брицанай М.В., Бажанов И.Г., Мерцалова Н.У., Краснопрошина Л.И.* и др. Иммуноферментная тест-система для серологической диагностики коклюша. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинология 2010». М., 2010; 48. [Zaytsev E.M., Ozeretskovskaya M.N., Britsinai M.V., Bazhanov I.G., Mertzalova N.U., Krasnoproshina L.I. et al. An immunoassay test system for serological diagnosis of pertussis. Materials of the All-Russian scientific and practical conference «Vaccinology 2010». Moscow, 2010; 48. (in Russ.)].
8. *Кокорева С.П., Коноплина Л.М., Макарова А.В., Корпусова Т.А.* Эволюция коклюшной инфекции за последнее двадцатилетие. Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. М., 2013; 174. [Kokoreva S.P., Konoplina L.M., Makarova A.V., Korpusova T.A. Evolution of a pertussis infection for the last twentieth anniversary. Materials V of the Annual All-Russian Congress on infectious diseases. Moscow, 2013; 174. (in Russ.)].
9. *Бабаченко И.В.* Клинико-лабораторные особенности коклюшной инфекции у детей в современных условиях. *Детские инфекции* 2006; 5: 22–26. [Babachenko I.V. Clinical laboratory features of a pertussis infection in children in modern conditions. *Detskie infektsii* (Children's infections) 2006; 5: 22–26. (in Russ.)].
10. *Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я.* Эволюция коклюшной инфекции. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005; 192. [Timchenko V.N., Babachenko I.V., Tsenyova G.Ya. Evolution of a pertussis infection SPb: ELBI-SPb, 2005; 192. (in Russ.)].
11. *Попова О.П.* Современные аспекты коклюша у детей. Москва: GEOTAR-Медиа, 2017; 184. [Popova O.P. Modern aspects of pertussis in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 184. (in Russ.)].
12. *Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А.* Особенности иммунного ответа при коклюшной инфекции у детей Забайкалья. *Журнал инфектологии* 2010; 2(3): 80. [Epiphantseva N.V., Vitkovsky Yu.A. Features of the immune answer at a pertussis infection in children of Transbaikalia. *Zhurnal infektologii* 2010; 2(3): 80. (in Russ.)].
13. *Бабаченко И.В.* Коклюш у детей. СПб: Наука, 2014; 175. [Babachenko I.V. Pertussis in children. Saint Petersburg: Nauka, 2014; 175. (in Russ.)].
14. *Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М.* Коклюш у детей. *Лечащий врач* 2011; 10: 55–60. [Vasyunina A.V., Krasnova E.I., Panasenکو L.M. Pertussis in children. *Lechashchii vrach* 2011; 10: 55–60. (in Russ.)].

Поступила: 09.06.19

Received on: 2019.06.09

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.

Анализ этиопатогенетических и клинических особенностей течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями

А.А. Скакодуб, Н.А. Геппе, О.И. Адмакин, А.А. Мамедов, О.В. Шпитонкова

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

Analysis of etiopathogenetic and clinical features for chronic recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic diseases

A.A. Skakodub, N.A. Geppe, O.I. Admakin, A.A. Mamedov, O.V. Shpitonkova

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

Цель исследования заключалась в повышении уровня диагностики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями. Нами было проведено стоматологическое обследование и лечение 316 детей с ревматическими заболеваниями, у 67 из них выявили хронический рецидивирующий афтозный стоматит. В результате проведенного исследования определены и проанализированы этиологические, патогенетические и клинические особенности течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита при ревматических заболеваниях у детей. Приведены примеры афтозного стоматита разной степени тяжести. Было показано, что хронический рецидивирующий афтозный стоматит – это неотъемлемый симптом соматического заболевания, его лечение требует взаимодействия многих специалистов: стоматолога, педиатра, ревматолога, гастроэнтеролога, отоларинголога и др.

Ключевые слова: дети, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, ревматические заболевания, степени тяжести, течение заболевания, лечение.

Для цитирования: Скакодуб А.А., Геппе Н.А., Адмакин О.И., Мамедов А.А., Шпитонкова О.В. Анализ этиопатогенетических и клинических особенностей течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 76–82. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-76-82

The aim of the study was to increase the level of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic diseases. We carried out a dental examination and treatment of 316 children with rheumatic diseases, 67 of them had chronic recurrent aphthous stomatitis. In the course of the study the authors determined and analyzed the etiological, pathogenetic and clinical features of the course of chronic recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic diseases. The study describes the examples of aphthous stomatitis of varying severity. Chronic recurrent aphthous stomatitis is an integral symptom of a somatic disease, its treatment requires the interaction of many specialists: dentist, pediatrician, rheumatologist, gastroenterologist, otolaryngologist, etc.

Key words: children, chronic recurrent aphthous stomatitis, rheumatic diseases, severity, course of the disease, treatment.

For citation: Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakin O.I., Mamedov A.A., Shpitonkova O.V. Analysis of etiopathogenetic and clinical features for chronic recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 76–82 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-76-82

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта, характеризующееся появлением афт, протекающее с периодическими ремиссиями и частыми обострениями [1]. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит относится

к наиболее распространенным видам патологии слизистой оболочки рта у детей [2–4]. Частота заболевания колеблется от 10 до 40%, по данным ВОЗ поражается 20% населения. В настоящее время этиология и патогенез этого заболевания до конца не установлены и, несмотря на многообразие исследований, проводимых у нас в стране и за рубежом, остаются предметом многочисленных дискуссий.

Окончательно не установлено, какие факторы доминируют в патогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита, а какие предрасполагают к заболеванию; перспективной теорией возникновения считается инфекционно-аллергическая. Часто дебют заболевания провоцируют хронические инфекции (бактериальные, вирусные), вызывая изменения неспецифической резистентности организма, что приводит к ослаблению активности антител. Антитела в силу своей компетентности атакуют эпителиальные клетки, которые по своей природе схожи с некоторыми бактериями. Слизистая оболочка становится органом-мишенью, возникает подслизистый

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Скакодуб Алла Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0735-0583
e-mail: skalla71@mail.ru

Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0547-3686

Адмакин Олег Иванович – д.м.н., проф., зав. кафедрой профилактики и коммунальной стоматологии Института стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5626-2961

Мамедов Адиль Аскерович – д.м.н., проф., зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-7257-0991

Шпитонкова Ольга Викторовна – доц. кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1

некроз, разрушается поверхностный эпителий — формируется афта — основной патологический и диагностический элемент на слизистой оболочке [5, 6]. Кроме того, у пациентов, страдающих хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом более 5 лет, отмечается истинный иммунодефицит со снижением числа и функциональной активности Т-лимфоцитов, дизиммуноглобулинемией и угнетением фагоцитарной функции нейтрофилов, а также интерлейкинзависимый иммунодефицит [7], снижается естественная резистентность организма и слизистой оболочки, что служит причиной перехода легких форм болезни в более тяжелые и наиболее часто наблюдается у детей с ревматическими заболеваниями и болезнью Бехчета [8, 9]. В связи с этим перспективным явилось обследование слизистой оболочки полости рта у детей с ревматическими заболеваниями и усовершенствование методов лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Для достижения поставленной цели мы запланировали следующее:

- обследование слизистой оболочки рта у детей с различными ревматическими заболеваниями и выявление основных этиотропных факторов, способствующих появлению хронического рецидивирующего афтозного стоматита;
- определение частоты и особенностей клинического течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита при каждом виде патологии для разработки и внедрения схемы лечения.

Характеристика детей и методы исследования

Нами проведено стоматологическое обследование и лечение 316 детей, находившихся на стационарном лечении в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в возрасте от 1 года до 17 лет с диагнозами: системный васкулит ($n=11$), болезнь Бехчета ($n=22$), ювенильный ревматоидный артрит ($n=86$), системная красная волчанка ($n=75$), ювенильная системная склеродермия ($n=83$), ювенильный дерматомиозит ($n=39$). Особое внимание уделяли исследованию слизистой оболочки полости рта, так как она вовлекается в общий системный патологический процесс организма и ее изменения являются важным диагностическим критерием основного заболевания, его тяжести и иммунологической активности. Обследование проводили согласно схеме (рис. 1).

Результаты и обсуждение

Анализ поражения слизистой оболочки рта у детей с ревматическими заболеваниями. На протяжении более 15 лет мы оказывали комплексную стоматологическую помощь детям с ревматическими заболеваниями и выявили, что заболевания слизистой оболочки полости рта присущи всем нозологическим формам и имеют разнообразную этиологию. Слизистая оболочка рта была поражена у 305 (96,5%) детей,

в 67 (21,96%) случае был диагностирован хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Характеристика поражения слизистой оболочки полости рта у обследованных детей и частота развития хронического рецидивирующего афтозного стоматита при разных нозологических формах ревматических заболеваний отражены в табл. 1. Согласно представленным данным афтозный стоматит наблюдался у всех детей с болезнью Бехчета ($n=22$), частота развития при других нозологических формах была ниже.

Приведенные данные свидетельствуют, что нарушения слизистой оболочки рта проявляются как основные признаки, присущие каждой отдельной нозологической форме: язвенно-некротический стоматит; стоматиты, вызванные вирусом Кавасаки; «люпус»-стоматиты, хейлиты, палантиты, глосситы; кальцинозы слизистой оболочки рта; амилоидоз полости рта и др. Кроме того, часто наблюдаются поражения слизистой оболочки в виде осложнений базисной терапии, присоединения вторичной инфекции и нарушения иммунитета: острый и хронический герпетический стоматит; кандидозный или бактериальный стоматит, глоссит, ангулит и др. Можно предположить, что такое состояние слизистой оболочки полости рта служит фактором, провоцирующим возникновение и рецидив хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Анализ провоцирующих факторов хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей в преморбидном периоде ревматических заболеваний. По нашим наблюдениям, хронический рецидивирующий афтозный стоматит проявляется обычно как наиболее ранний предшественник тяжелого аутоиммунного воспалительного процесса ревматических заболеваний. Нами выделены основные факторы, провоцирующие возникновение афтозного стоматита и дебюта основного заболевания. Наиболее часто встречались следующие:

- нарушения желудочно-кишечного тракта (частые обострения гастритов, кишечные дисбактериозы, нарушения функции печени, дискинезия желчевыводящих путей) — у 45 (67,2%) детей;
- инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (частые ОРВИ, ангины и др.) — у 16 (23,89%);
- герпетическая инфекция (острый герпетический стоматит и рецидивы хронического герпетического стоматита, ветряная оспа, опоясывающая форма герпетической инфекции) — у 24 (35,8%);
- проведенная иммунизация — у 15 (22,4%).

Реже дебют заболевания связывали с инсоляцией и аллергическими состояниями — у 6 и 7 детей соответственно. У некоторых детей отмечали сочетание факторов.

Анализ обращаемости к стоматологу детей с ревматическими заболеваниями при возникновении хронического рецидивирующего афтозного стоматита. При сборе анамнеза мы установили, что при первых появле-



Рис. 1. Алгоритм обследования слизистой оболочки полости рта у детей с ревматическими заболеваниями.
Fig. 1. Algorithm for examining the mucous membranes of the oral cavity in children with rheumatic diseases.

ниях афт в полости рта неактивно обращались к стоматологу по месту жительства 9 (13,4%) из 67 детей. При обращении не всегда диагностировался хронический афтозный стоматит. Чаще назначались противовирусная (для лечения хронического рецидивирующего герпетического стоматита), эпителизирующая (для лечения травмы слизистой оболочки), противогрибковая (для лечения кандидоза) терапия и т.д. Лечение назначалось неадекватно, полное обследование ребенка не предлагалось, афтозный стоматит не расценивался как первичный симптом хронического воспалительного процесса в организме ребенка. Поэтому большинство детей обращались к стоматологу только после неоднократных рецидивов и при утяжелении течения афтозного стоматита (при переходе от легкой степени к среднетяжелой или тяжелой).

При первичном обследовании в отделении педиатры-ревматологи 39 (58,3%) из 67 пациентов направили на консультацию к стоматологу в связи с наличием жалоб. При плановых ежемесячных профилактических стоматологических осмотрах в рев-

матологическом отделении афтозный стоматит был выявлен у 6 (8,9%) детей; кроме того, при опросе рецидивы афт в анамнезе были отмечены у 22 (32,8%) пациентов. Такое состояние вопроса свидетельствует, что упускается важнейший первичный предвестник ревматических заболеваний, показатель адекватности проводимого лечения или индикатор необходимости изменения его тактики, так как рецидив афтозного стоматита в состоянии ремиссии основного заболевания свидетельствует о его обострении.

Анализ клинического течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями. Мы наблюдали большое разнообразие клинических проявлений и течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита при ревматических заболеваниях у детей. Были выявлены большие, малые и герпетиформные афты; они были одиночными и множественными; наблюдались глубокие эрозии и язвы с последующим грубым рубцеванием слизистой оболочки, частым инфицированием. Афты локализовались на слизи-

стых оболочках преддверия рта, верхней и нижней губы, боковых поверхностей языка, ретромолярной и щечной области по линии смыкания зубов.

Анализ периодичности и характера течения заболевания позволил выделить следующие степени тяжести течения стоматита:

- легкая степень — единичные эрозии размером 1–5 мм, рецидивирующие 2–4 раза в год, эпителизирующиеся в течение 4–5 дней без образования рубцов;
- среднетяжелая степень — множественные афты размером 0,5–1 см, рецидивирующие ежемесячно, эпителизирующиеся в течение 7–10 дней без грубой деформации;
- тяжелая степень — обширные афты и язвы размером 1–2,5 см, постоянно рецидивирующие, эпителизирующиеся в течение 10–14 дней с последующим грубым рубцеванием и деформацией слизистой оболочки.

В табл. 2 представлены данные по тяжести хронического рецидивирующего афтозного стоматита, встречающегося при разных нозологических формах ревматических заболеваний. Легкая степень тяжести течения диагностирована у 31 (46,26%) ребенка, в основном при легком и недлительном течении основного заболевания. Легкий афтозный стоматит при болезни Бехчета наблюдался как «неполный синдром» — с утяжелением течения стоматита присоединялись последующие признаки болезни: афты гениталий, поражения глаз, суставов и других внутренних органов. У детей с ювенильным ревматоидным артритом до дебюта заболевания в течение нескольких лет наблюдалось легкое течение стоматита, которое рассматривали как локальный процесс в полости рта и не уделяли внимание более полному обследованию, что привело к поздней диагностике основного заболевания и манифестации аллергосептической формы. Кроме того, легкий афтозный стоматит наблюдался у детей с хроническим течением и слабовыраженной иммунологической активностью основного заболевания. Легкий афтозный стоматит встречался у больных с ювенильным дерматомиозитом, системной красной волчанкой и ювенильной склеродермией при изменении или нарушении схемы базисного лечения основного заболевания, что служило сигналом для лечащих врачей и указывало на необходимость коррекции терапии (рис. 2).

Среднетяжелый хронический рецидивирующий афтозный стоматит был диагностирован у 26 (38,8%) наблюдавшихся детей, у которых основное заболевание имело острое или подострое течение с иммунологической активностью II–III степени. Отсутствие положительного эффекта при адекватном лечении стоматита служило основным сигналом для коррекции базисной терапии (рис. 3).

Тяжелое течение хронического рецидивирующего афтозного стоматита встречалось у 10 (14,92%) детей с болезнью Бехчета, ювенильным ревматоидным артритом, ювенильным дерматомиозитом.



Рис. 2. Легкий хронический рецидивирующий афтозный стоматит у ребенка 10 лет с ювенильным ревматоидным артритом: поверхностные единичные эрозии размером 5 мм, рецидивирующие 2 раза в год. *Фото А.А. Скакодуб*

Fig. 2. Mild chronic recurrent aphthous stomatitis in a 10-year-old child with juvenile rheumatoid arthritis: surface erosion 5 mm size single, recurrent 2 times a year. *Photo A. Skakodub*

Основное заболевание протекало остро или подостро с иммунологической активностью I степени, в патологический процесс были вовлечены и другие органы и системы. Присоединившаяся вторичная инфекция (кандидоз, стрептодермия и др.) усугубляла течение стоматита (рис. 4, а, б).

Основная схема лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями. Комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита проводили совместно с педиатрами и назначали в зависимости от иммунологической активности основного заболевания, длительности течения, степени вовлечения в патологический процесс различных органов и систем и присоединившейся вторичной инфекции. Лечение тяжелого афтозного стоматита осуществляли по схеме:

- этиотропная терапия — антибактериальная (сульфасалазин и т.д.), противовирусная (ацикловир и т.д.);
- патогенетическое лечение, направленное на подавление аутоиммунного воспаления в стенках сосудов среднего и мелкого калибра (нестероидные противовоспалительные, глюкокортикостероидные, иммунодепрессивные препараты и т.д.);
- симптоматическая терапия — антиагреганты, вазодилататоры, антикоагулянты и др.;



Рис. 3. Среднетяжелый хронический рецидивирующий афтозный стоматит у ребенка 12 лет с аллергосептической формой ювенильного ревматоидного артрита: множественные афты размером 0,5–1 см, рецидивирующие ежемесячно. *Фото А.А. Скакодуб*

Fig. 3. Moderate chronic recurrent aphthous stomatitis in a 12-year-old child with an septic-allergic form of juvenile rheumatoid arthritis: multiple aphthas size 0.5–1 cm, recurrent monthly.

Photo A. Skakodub

Таблица 1. Поражения слизистой оболочки рта у детей с ревматическими заболеваниями

Table 1. Lesions of the oral mucosa in children with rheumatic diseases

Заболевания слизистой оболочки рта в анамнезе и по обращаемости <i>n</i> =305 (96,5%)	Ревматические заболевания у обследованных детей (<i>n</i> =316; 100%)					
	болезнь Бехчета (<i>n</i> =22)	ювенильный ревматоидный артрит (<i>n</i> =86)	ювенильная системная склеродермия (<i>n</i> =83)	ювенильный дерматомиозит (<i>n</i> =39)	системная красная волчанка (<i>n</i> =75)	системные васкулиты (<i>n</i> =11)
Хронический рецидивирующий афтозный стоматит, <i>n</i> =67 (21,96%)	<i>n</i> =22 (100%)	<i>n</i> =27 (31,19%)	<i>n</i> =6 (7,228%)	<i>n</i> =7 (17,95%)	<i>n</i> =4 (5,3%)	<i>n</i> =1 (9,09%)
Кандидозный стоматит, глоссит, ангулит, хейлит <i>n</i> =107 (35,08%)	<i>n</i> =2 (9,09%)	<i>n</i> =31 (36,04%)	<i>n</i> =11 (13,23%)	<i>n</i> =29 (74,35%)	<i>n</i> =32 (42,61%)	<i>n</i> =2 (18,18%)
Острый и хронический герпетический стоматит <i>n</i> =101 (33,11%)	<i>n</i> =12 (54,54%)	<i>n</i> =24 (27,9%)	<i>n</i> =17 (20,4%)	<i>n</i> =20 (51,28%)	<i>n</i> =31 (41,3%)	<i>n</i> =8 (72,72%)
Язвенно-некротический стоматит (васкулитный некроз, синдром Рейно) <i>n</i> =70 (22,95%)	<i>n</i> =1 (4,5%)	<i>n</i> =5 (5,81%)	<i>n</i> =17 (20,4%)	<i>n</i> =12 (30,76%)	<i>n</i> =25 (33,33%)	<i>n</i> =10 (90,9%)
Стоматиты, вызванные вирусом Кавасаки <i>n</i> =6 (1,19%)	—	—	—	—	—	<i>n</i> =6 (54,5%)
«Люпус»-стоматиты, хейлиты, палантиты, глосситы <i>n</i> =75 (24,5%)	—	—	—	—	<i>n</i> =75 (100%)	—
Кальциноз слизистой оболочки рта <i>n</i> =7 (2,23%)	—	—	<i>n</i> =3 (3,61%)	<i>n</i> =4 (10,29%)	—	—
Амилоидоз полости рта <i>n</i> =2 (0,65%)	—	<i>n</i> =2 (2,3%)	—	—	—	—
Бактериальный стоматит, ангулит, хейлит (пиодермия, стрептодермия) <i>n</i> =50 (16,3%)	<i>n</i> =5 (2,27%)	<i>n</i> =14 (16,27%)	<i>n</i> =2 (2,4%)	<i>n</i> =9 (23,1%)	<i>n</i> =18 (24%)	<i>n</i> =2 (18,18%)
Очаговая и системная атрофия, индурация, склероз слизистой оболочки рта <i>n</i> =83 (26,26%)	—	—	<i>n</i> =83 (100%)	—	—	—

Таблица 2. Тяжесть течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита при ревматических заболеваниях у детей

Table 2. The severity of chronic recurrent aphthous in children stomatitis with rheumatic diseases

Степень тяжести течения стоматита	Ревматические заболевания у обследованных детей (<i>n</i> =67)					
	болезнь Бехчета (<i>n</i> =22)	ювенильный ревматоидный артрит (<i>n</i> =27)	ювенильная системная склеродермия (<i>n</i> =6)	ювенильный дерматомиозит (<i>n</i> =7)	системная красная волчанка (<i>n</i> =4)	системные васкулиты (<i>n</i> =1)
Легкая <i>n</i> =31 (46,26%)	<i>n</i> =5	<i>n</i> =16	<i>n</i> =4	<i>n</i> =3	<i>n</i> =3	—
Средней тяжести <i>n</i> =26 (38,8%)	<i>n</i> =10	<i>n</i> =9	<i>n</i> =2	<i>n</i> =3	<i>n</i> =1	<i>n</i> =1
Тяжелая <i>n</i> =10 (14,92%)	<i>n</i> =7	<i>n</i> =2	—	<i>n</i> =1	—	—

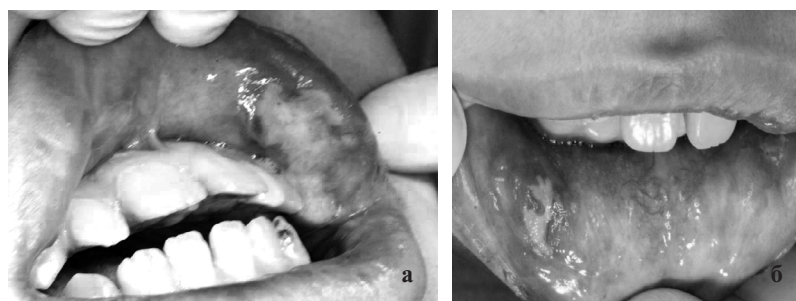


Рис. 4. Тяжелая форма хронического рецидивирующего афтозного стоматита с обширными афтами и язвами с последующим грубым рубцеванием у ребенка 15 лет с болезнью Бехчета:

а — обширная афта на слизистой оболочке верхней губы, покрытая некротической пленкой и инфильтрированная; б — обширная афта на слизистой оболочке нижней губы. Фото А.А. Скакодуб

Fig. 4. Severe chronic recurrent aphthous stomatitis with extensive aphthae and ulcers followed by severe scarring in a 15-year-old child with Behcet's disease: а — extensive aphtha on the mucous membrane of the upper lip, covered with a necrotic film and infiltrated; б — extensive aphtha on the mucous membrane of the lower lip. Photo A. Skakodub

— иммуномодулирующее, иммунозаместительное лечение (иммуноглобулины внутривенные) для профилактики рецидивов, инфекционных осложнений, усиления эффекта базисной терапии и пролонгирования ремиссии заболевания.

Для местной регенерации тканей слизистой оболочки мы использовали гидрогель Аргакол производства ООО «ВДС», Россия (патент №2354389 RU, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08285 от 9.03.16, авторы: Г.Е. Афиногенов и др.). Аргакол — средство мультинаправленного действия для лечения ожогов, язв, ран, стоматитов различной этиологии. Препарат дает противовоспалительный, антимикробный, ранозаживляющий и кровоостанавливающий эффекты, а также обеспечивает формирование мягкого и эластичного рубца, что особенно важно для лечения деформирующих язв (рис. 5). После нанесения Аргакола на поврежденные участки кожи или слизистой оболочки через 3–6 мин формировалась эластичная воздухо- и водонепроницаемая пленка, которая эффективно защищала от проникновения микроорганизмов, загрязнения и внешних механических воздействий, что особенно важно при лечении афт у детей.

Заключение

Тщательное обследование детей с ревматическими заболеваниями дало возможность утверждать, что слизистая оболочка полости рта в 96,5% случаев вовлекается в общий патологический процесс и имеет ряд диагностических признаков основного заболевания. Кроме того, наблюдаются поражения слизистой оболочки в виде осложнений базисной терапии



Рис. 5. Легкий хронический рецидивирующий афтозный стоматит у ребенка 11 лет с ювенильным ревматоидным артритом: нанесение «Аргакола» на афту.

Фото А.А. Скакодуб

Fig. 5. Mild chronic recurrent aphthous stomatitis in a 11-year-old child with juvenile rheumatoid arthritis: application of "Argacol" on the aphthous.

Photo A. Skakodub

и присоединения вторичной инфекции. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит выступает как первичный симптом аутоиммунного воспаления и последующих его рецидивов, а также служит признаком утяжеления его течения. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит не может считаться самостоятельным заболеванием — это неотъемлемый симптом соматического заболевания, что требует взаимодействия многих специалистов: стоматолога, педиатра, ревматолога, гастроэнтеролога, отоларинголога и т.д. Лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита должно проводиться комплексно (общее и местное), в зависимости от иммунологической активности основного заболевания, длительности течения, степени вовлечения в патологический процесс различных органов и систем и присоединившейся вторичной инфекции. При местном применении препарата Аргакол для эпителизации афт мы наблюдали сокращение количества рецидивов и отсутствие вторичного инфицирования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Банченко Г.В., Максимовский Ю.М., Гринин В.М. Группа афтозных заболеваний. В кн.: Язык — «зеркало» организма. М., 2000; 140–154. [Banchenko G.V. Maksimovskij Yu.M., Grinin V.M. Group aphthous diseases. In: Tongue is "Mirror" of the body. Moscow, 2000; 140–154. (in Russ.).]

movskij Yu.M., Grinin V.M. Group aphthous diseases. In: Tongue is "Mirror" of the body. Moscow, 2000; 140–154. (in Russ.).]

2. Виноградова Т.Ф. Стоматология для педиатров. М.: МЕДпресс-информ, 2014; 191. [Vinogradova T.F. Dentistry for pediatricians. Moscow: MEDpress-inform, 2014; 191. (in Russ.)].
3. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство. Под ред. Л.П. Кисельниковой, В.К. Леонтьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 714. [Children's dentistry. National handbook. L.P. Kiselnikova, V.K. Leontiev (eds). Moscow: geotar-Media, 2017; 714. (in Russ.)].
4. Скакодуб А.А., Геппе Н.А., Адмакин О.И., Лыскина Г.А. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит при болезни Бехчета у детей. Клиническое наблюдение. Доктор.РУ. Педиатрия 2017; 15(144): 26–30. [Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakina O.I., Lyskina G.A. Chronic recurrent aphthous stomatitis with Behcet's disease in children. Clinical observation. Doktor.RU. Pediatriya 2017; 15(144): 26–30. (in Russ.)].
5. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С., Умарова К.В., Рабинович И.М. Аспекты этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита. Клиническая стоматология 2015; 4: 8–13. [Rabinovich O.F., Abramova E.S., Umarov K.V., Rabinovich I.M. Aspects of etiology and pathogenesis of recurrent aphthous stomatitis. Klinicheskaya stomatologiya (Clinical dentistry) 2015; 4: 8–13. (in Russ.)].
6. Успенская О.А., Казарина Л.Н., Шевченко Е.А. Изменения местного иммунитета полости рта у пациенток с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне урогенитальной инфекции. Современные проблемы науки и образования 2015; 1: 35–36. [Uspeyskaya O.A., Kazarina L.N., Shevchenko E.A. Changes local immunity of the oral cavity in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis amid urogenital infection. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Contemporary problems of science and education) 2015; 1: 35–36. (in Russ.)].
7. Спицына В.И. Аллергические заболевания. Учебное пособие «Терапевтическая стоматология» под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. М.: МЕДпресс, 2002; 747. [Spitsyna V.I. Allergic disease. Tutorial "Therapeutic Dentistry" ed. prof. L.A. Dmitrieva. Moscow: MEDpress, 2002; 747. (in Russ.)].
8. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета у детей. Вопросы современной педиатрии 2009; 8(6): 63–70. [Alekbberova Z.S. Behcet's disease in children. Voprosy sovremennoy pediatrii 2009; 8(6): 63–70. (in Russ.)].
9. Руководство по детской ревматологии. Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 595. [Handbook of pediatric Rheumatology. N.A. Geppe, Y.S. Podchernjaeva, G.A. Lyskina (eds). Moscow: geotar-Media, 2011; 595. (in Russ.)].

Поступила: 23.04.19

Received on: 2019.04.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Синдром Хаммана–Рича у ребенка раннего возраста

Т.А. Миненкова¹, Ю.Л. Мизерницкий², Н.С. Разинькова¹, А.В. Серезкина¹, М.В. Костюченко²¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Hamman–Rich syndrome in a young child

Т.А. Minenkova¹, Yu.L. Mizernitsky², N.S. Razinkova¹, A.V. Serezhkina¹, M.V. Kostyuchenko²¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Хаммана–Рича (идиопатический фиброзирующий альвеолит) — заболевание легких неустановленной природы, которое характеризуется неинфекционным воспалением интерстициальной ткани, альвеол и терминальных бронхиол с исходом в прогрессирующий легочный фиброз. Идиопатический фиброзирующий альвеолит в раннем возрасте, несмотря на своевременную верификацию диагноза и терапию, характеризуется быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В статье описан клинический случай синдрома Хаммана–Рича у ребенка 8 мес, основные клинические проявления и особенности диагностики синдрома.

Ключевые слова: дети, синдром Хаммана–Рича, идиопатический фиброзирующий альвеолит.

Для цитирования: Миненкова Т.А., Мизерницкий Ю.Л., Разинькова Н.С., Серезкина А.В., Костюченко М.В. Синдром Хаммана–Рича у ребенка раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 83–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-83-87

Hamman–Rich syndrome (idiopathic fibrosing alveolitis) is a lung disease of unknown nature, characterized by non-infectious inflammation of the interstitium, alveoli and terminal bronchioles with an outcome in progressive pulmonary fibrosis. Idiopathic fibrosing alveolitis in young children, despite the timely verification of the diagnosis and therapy, is characterized by an unfavorable prognosis and rapidly progressive course. The article describes the clinical case of Hamman–Rich syndrome in a child of 8 months, its main clinical manifestations and diagnostic features.

Key words: children, Hamman–Rich syndrome, idiopathic fibrosing alveolitis.

For citation: Minenkova T.A., Mizernitsky Yu.L., Razinkova N.S., Serezhkina A.V., Kostyuchenko M.V. Hamman–Rich syndrome in a young child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 83–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-83-87

Синдром Хаммана–Рича (идиопатический фиброзирующий альвеолит) характеризуется патологическим процессом в альвеолах и интерстициальной ткани легких неясной природы, что приводит к прогрессирующему фиброзу и сопровождается нарастающей дыхательной недостаточностью. Первые упоминания о болезни относятся к 1935 г.,

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Миненкова Татьяна Александровна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5099-4734
e-mail: minenkovata@mail.ru

Разинькова Наталья Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7711-8865

Серезкина Александра Владимировна — асс. кафедры педиатрии Курского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0283-2498

305041 Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718

Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

когда L. Hamman и A. Rich [1] описали ряд больных с быстро прогрессирующим легочным фиброзом и дыхательной недостаточностью, приведшим в течение нескольких месяцев к летальному исходу.

В 1999, 2002 и 2013 гг. были приняты совместные соглашения Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по интерстициальным заболеваниям легких. В этих соглашениях были выделены и дифференцированы различные формы идиопатических интерстициальных пневмоний преимущественно по морфологическим признакам. Собственно идиопатический фиброзирующий альвеолит в настоящее время рассматривается как заболевание с морфологической картиной интерстициальной пневмонии [1–3]. Другие формы интерстициальных пневмоний, в их числе острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммана–Рича), неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, интерстициальная болезнь с респираторным бронхиолитом и другие типы идиопатических интерстициальных пневмоний являются самостоятельными заболеваниями [4].

Этиология синдрома Хаммана–Рича до конца не известна. Существовавшие многие годы теории

вирусного, полиэтиологического происхождения болезни не получили подтверждения с позиции доказательной медицины. Повышенная частота полиморфизмов генов, кодирующих ряд цитокинов, профибротических молекул, матриксных металлопротеиназ, которая была показана при первоначальном изучении генетического компонента идиопатического легочного фиброза, в дальнейшем также не подтвердилась [5].

Гены, дефекты которых обнаружены у пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, включают гены, связанные с теломеразой (*TERT* и *TERC*), сурфактантными белками С (*SPC*) и А2 (*SPA2*) и белком *ELMOD2*. Мутации генов *TERT* или *TERC* были выявлены примерно в 18% случаев семейного легочного фиброза (среди кровных родственников) и реже — в спорадических случаях [6]. Эти мутации приводят к укороченной длине теломеров как у пораженных индивидуумов, так и у бессимптомных носителей, а у некоторых родственников также были продемонстрированы укороченные теломеры, что может свидетельствовать об эпигенетической природе этого феномена [7]. Кроме того, короткие теломеры в отсутствие мутаций *TERT/TERC* были выявлены в 25% спорадических и 37% семейных случаев идиопатического фиброзирующего альвеолита, что указывает на другие механизмы укорочения теломеров.

Общий однонуклеотидный полиморфизм в области промотора гена *MUC5B* (муцин 5В) был обнаружен в 38% случаев идиопатического легочного фиброза [6]. Следует отметить, что хотя полиморфизм промотора *MUC5B*, по-видимому, создает повышенный риск развития идиопатического легочного фиброза, он может быть связан с улучшением выживаемости при этом заболевании [7]. Недавно проведенные два крупных исследования по изучению генных ассоциаций подтвердили связь синдрома Хаммана—Рича с нуклеотидными вариантами *TERT*, *TERC* и *MUC5B*, а также другими новыми локусами (например, *TOLLIP*), некоторые из которых, как полагают, участвуют в клеточно-клеточной адгезии и репарации ДНК [8, 9].

С учетом патогенеза предполагается, что в интерстициальной ткани легких снижается распад коллагена и повышается его синтез фибробластами и альвеолярными макрофагами. По данным A. Ferreira и соавт. [10], заболевание относится к аутоиммунным. Комплексы антиген—антитело откладываются в стенках мелких сосудов легких. Под влиянием циркулирующих иммунных комплексов, лизосомальных ферментов альвеолярных макрофагов и нейтрофилов происходят повреждение легочной ткани, уплотнение, утолщение межальвеолярных перегородок, облитерация альвеол и капилляров фиброзной тканью. Патоморфологические изменения в легких при этом заболевании происходят в виде трех взаи-

мосвязанных процессов: интерстициальный отек, интерстициальное воспаление (альвеолит) и интерстициальный фиброз.

В клинической картине заболевания определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности. Одышка — главный симптом практически у всех больных идиопатическим легочным фиброзом, наблюдается у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста и служит наиболее ранним признаком заболевания. Дыхательная недостаточность вначале возникает или усиливается при физической нагрузке, но неуклонно прогрессирует. У больных, как правило, отмечается кашель — непродуктивный или со скудной слизистой мокротой. Цианоз — менее постоянный и более поздний признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у маленьких детей при кормлении [1, 11].

Как правило, в процессе болезни отмечается значительное похудание детей, отставание в росте. Частый и прогностически неблагоприятный признак — утолщение концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек, ногтей в форме часовых стекол («пальцы Гиппократ»). С большим постоянством наблюдается деформация грудной клетки [12].

Обнаруживаемые при физикальном обследовании изменения в легких достаточно специфичны. У больных на вдохе прослушиваются нежные крепитирующие хрипы («треск целлофана»). Они могут быть непостоянными по своей выраженности и локализации. Несоответствие выраженной одышки относительно небольшим физикальным изменениям в легких служит одним из важнейших дифференциально-диагностических признаков, позволяющих клинически отличить синдром Хаммана—Рича от других хронических заболеваний бронхолегочной системы [12, 13]. На поздних стадиях заболевания, как правило, отмечаются нарастание одышки, формирование легочно-сердечной недостаточности за счет гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения [14].

Важнейшими в диагностике являются рентгенологические методы обследования грудной клетки, особенно компьютерная томография высокого разрешения. На ранних стадиях болезни определяются преимущественно усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», мелкоочаговые тени. По мере прогрессирования процесса деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются признаки интерстициального фиброза, полостные образования, формируется картина «сотового легкого» [5]. Наиболее точная диагностика возможна при помощи оценки биопсийного материала. Биопсию легких долгое время считали «золотым стандартом» в диагностике идиопатического легочного фиброза, позволяющим не только установить

диагноз, но и определить прогноз заболевания [9]. Однако в последнее время эти позиции пересматриваются [2].

В качестве иллюстрации приводим историю болезни Сергея Е., 8 мес, находившегося на лечении в отделении реанимации Областной детской клинической больницы г. Курска.

Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне тяжелой преэклампсии, от первых экстренных оперативных родов на сроке 36 нед, родился с массой 1520 г, длиной 43 см, оценка по шкале Апгар 1/4/7 баллов. Находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, а в последующем — в отделении патологии недоношенных областного перинатального центра Курска в течение 1 мес; проводились респираторная поддержка искусственной вентиляции легких, антибактериальная, симптоматическая терапия. После выписки мальчик амбулаторно наблюдался педиатром по месту жительства, неоднократно находился на стационарном лечении с диагнозом рецидивирующий бронхит.

В возрасте 7 мес состояние ребенка ухудшилось — на фоне респираторной инфекции появился сухой частый кашель, в легких выслушивались сухие и влажные хрипы, в течение нескольких дней сохранялось повышение температуры тела до фебрильной. Отмечались вялость, общая слабость, снижение аппетита. Мальчик был госпитализирован в инфекционную больницу им. Н.А. Семашко с диагнозом: внебольничная правосторонняя среднедолевая пневмония. За время пребывания в состоянии ребенка на фоне терапии отмечалась отрицательная динамика — прогрессировали проявления дыхательной недостаточности, выраженного интоксикационного синдрома, и мальчик был переведен в областную детскую клиническую больницу, в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Общее состояние ребенка при поступлении крайне тяжелое за счет проявлений тяжелой дыхательной и сердечной недостаточности с перегрузкой малого круга кровообращения. При осмотре физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита массы тела 2-й степени. Масса 5840 г, рост 67 см (SDS массы –3,52; SDS роста –1,22). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные с мраморным рисунком, периоральный и периорбитальный цианоз, акроцианоз. Большой родничок 4,0×4,0 см, напряжен. Зев рыхлый, умеренная гиперемия дужек. Носовое дыхание затруднено, скудное слизистое отделяемое. Одышка в покое, усиливающаяся при физическом и психоэмоциональном напряжении. При кормлении быстро устает, поэтому вскармливается через зонд, объем питания — удерживает по 150 мл смеси через 3,5 ч, не срыгивает. Грудная клетка цилиндрическая. Дыхание с выраженным участием вспомогательной мускулатуры: втяжение межреберий, западение яремной ямки.

Перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком, местами с участками притупления. При аускультации дыхание жесткое, в нижнебоковых отделах ослаблено, выслушиваются крепитирующие хрипы с обеих сторон по всем полям. Ребенок получал респираторную поддержку, увлажненный кислород через носовые канюли со скоростью 3–3,5 л/мин. При этом сатурация крови кислородом (SpO_2) 80–88%. При прекращении респираторной поддержки SpO_2 снижался до 68–70%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 138–180 в минуту, артериальное давление 101/66 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, не вздут, безболезненный. Печень +2,5 см от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул был самостоятельно 2 раза, желтого цвета, водянистый, с примесью небольшого количества слизи. Мочеиспускание не нарушено. Диурез 2,4 мл/кг/ч.

При лабораторном обследовании в крови отмечались увеличение СОЭ до 63 мм/ч, лейкоцитоз до $13,5 \cdot 10^9$ /л, проявления выраженного метаболического ацидоза, повышение активности трансаминаз, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка. Прокальцитонинотест ≥ 2 . При бактериологическом исследовании мокроты выделена *Candida albicans*, в отделяемом верхних дыхательных путей определялись *Serratia rubidea*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции (рис. 1) отмечались инфильтративные изменения в средней доле правого легкого, субтотальное снижение пневматизации левого легкого. В дальнейшем отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания отечно-инфильтративных изменений в легочной ткани с обеих сторон. На фоне тотального затемнения определялась воздушная бронхограмма. Тень средостения не дифференцировалась. Куполы диафрагмы не прослеживались.

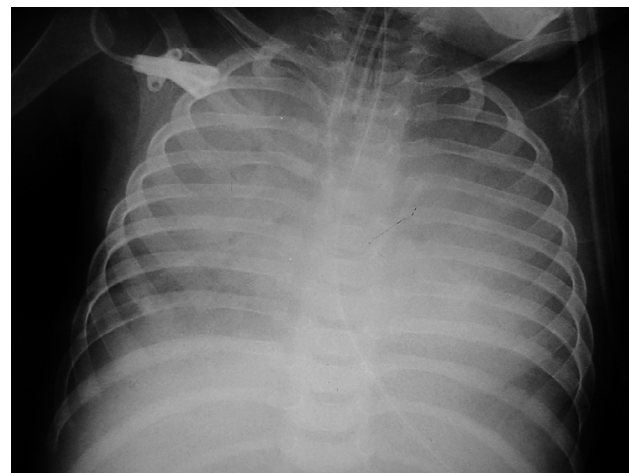


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больного Е. (прямая проекция). Выраженные признаки интерстициального отека.

Fig. 1. Chest X-Ray of patient E. (direct projection). Pronounced signs of interstitial edema.

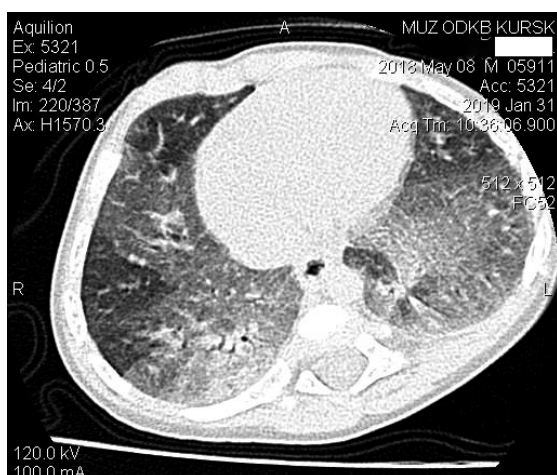


Рис. 2. Компьютерная томограмма больного Е.: в базальных отделах легких определяются участки матового стекла, нежные очаговые тени, участки фиброза.

Fig. 2. Computer tomogram of the patient E.: in the basal parts of the lungs, areas of matte glass, tender focal shadows, areas of fibrosis are determined.

По данным электрокардиографии определялись признаки увеличения правого желудочка; нарушение реполяризации. При ультразвуковом исследовании выявлены агенезия левой почки, компенсаторная гипертрофия правой почки, умеренная гепатомегалия, относительная недостаточность трикуспидального клапана. На компьютерной томограмме грудной клетки (рис. 2) отмечены участки интерстициальных изменений, выраженные диффузные фиброзные изменения легочной ткани.

Ребенок был заочно проконсультирован в отделе хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Был установлен клинический диагноз: идиопатический легочный фиброз (синдром Хаммана—Рича).

В отделении ребенку проводилась комплексная антибактериальная и противогрибковая терапии; кортикостероиды — дексаметазон 3 мг/кг/сут и суспензия будесонида 1000 мкг/сут в ингаляциях через небулайзер в течение месяца, симптоматическая терапия. Однако состояние мальчика прогрессивно ухудшалось: повысилась температура тела до фебрильной, усилилась одышка до 70–80 в 1 мин,

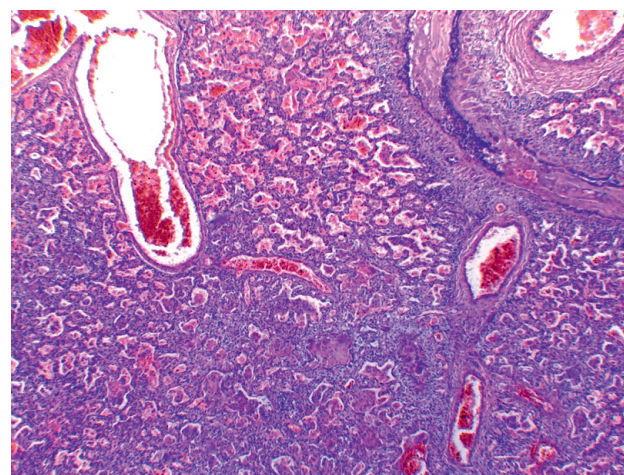


Рис. 3. Гистологическая картина легочной ткани больного Е., окраска гематоксилин эозином. Видны участки пролиферации фибробластов, некроз альвеолярного и бронхиального эпителия (препарат любезно предоставлен В.П. Бондаревым, Областное патологоанатомическое бюро, г. Курск).

Fig. 3. Histological picture of the pulmonary tissue of the patient E., stained with hematoxylin eosin. Visible areas of fibroblast proliferation, necrosis of the alveolar and bronchial epithelium (the histological preparation was kindly provided by V.P. Bondarev, Regional pathoanatomical bureau, Kursk).

SpO₂ снизилась до 62–67%. Ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких с содержанием кислорода во вдыхаемой смеси FiO₂ 90–100%, при этом SpO₂ оставалась 60–70%. На фоне интенсивной терапии сохранялась выраженная гипертермия, усиливались проявления ацидоза, полиорганной недостаточности, наступила остановка сердечной деятельности и дыхания, констатирована клиническая смерть.

Патологоанатомическое исследование (рис. 3) полностью подтвердило клинический диагноз синдрома Хаммана—Рича (Областное патологоанатомическое бюро, г. Курск).

Данное редкое клиническое наблюдение подтверждает, что идиопатический легочный фиброз в раннем возрасте характеризуется быстро прогрессирующим течением, и прогноз остается неблагоприятным даже при своевременной верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лев Н.С., Шмелев Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Практика, 2011; 140–144. [Lev N.S., Shmelev E.I. Idiopathic fibrosing alveolitis. In the book: Chronic lung diseases in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskiy (eds). Moscow: Praktika, 2011; 140–144. (in Russ.)].
2. Лев Н.С., Розинова Н.Н., Шмелев Е.И. Интерстициальные болезни легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(1): 15–22. [Lev N.S.,

- Rozinova N.N., Shmelev E.I. Interstitial lung disease in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(1): 15–22. (in Russ.)].
3. Шмелев Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2004; 1: 3–8. [Shmelev E.I. Idiopathic fibrosing alveolitis. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya 2004; 1: 3–8. (in Russ.)].
4. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R., Brown K.K., Kaner R.J., King T.E. Jr. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis

- Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–643. DOI: 10.1055/s-2006-957337
5. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., Martinez F.J., Behr J., Brown K.K. et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824. DOI:10.1164/rccm.201506-1063ST
 6. Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M., Wirtz H., Klotzsche J., Koschel D. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS IPF registry. *Eur Respir J* 2015; 46: 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614
 7. Oldham J.M., Ma S-F., Martinez F.J., Anstrom K.J., Raghu G., Schwartz D.A. et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1475–1482. DOI: 10.1164/rccm.201505-1010OC
 8. Fingerlin T.E., Murphy E., Zhang W., Peljto A.L., Brown K.K., Steele M.P. et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2015; 45(6): 613–620. DOI: 10.1038/ng.2609.
 9. Noth I., Zhang Y., Ma S.F., Carlos F., Mathew B., Yong H.M.S. et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genomewide association study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(4):309–317. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70045-6
 10. Ferreira A., Garvey C., Connors G.L., Hilling L., Rigler J., Farrell S., Cayou C., Shariat C., Collard H.R. Rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442–447. DOI: 10.1378/chest.08-1458
 11. Rosas I.O., Richards T.J., Konishi K., Zhang Y., Gibson K., Lokshin A.E. et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2008; 5: 93. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050093
 12. King T.E.Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., Fagan E.A., Glaspole I., Glassberg M.K. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207011
 13. Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E., Hartman T.E., Yi E.S., Utz J.P., Limper A.H. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1130–1142. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.03.016
 14. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные подходы к диагностике и терапии. *Consilium medicum* 2002; 4(4): 195–201. [Avdeeva O.E., Avdeev S.N. Idiopathic fibrosing alveolitis: modern approaches to diagnosis and therapy. *Consilium medicum* 2002; 4(4): 195–201. (in Russ.)].

Поступила: 10.06.19

Received on: 2019.06.10

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Сахарный диабет и семейная гиперхолестеринемия у ребенка — реальность?

Л.Ф. Галимова¹, Д.И. Садыкова², И.В. Леонтьева³, Е.С. Слестникова^{1,2}, М.Р. Шайдуллина¹,
Н.В. Криницкая¹, А.Р. Шакирова¹, О.Г. Печерица¹

¹ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», Казань, Россия;

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Diabetes and family hypercholesterolemia in a child: is it real?

L.F. Galimova¹, D.I. Sadykova², I.V. Leontyeva³, E.S. Slastnikova^{1,2}, M.R. Shaidullina¹,
N.V. Krinitskaya¹, A.R. Shakirova¹, O.G. Pecheritsa¹

¹ Republican Children's Hospital, Kazan, Russia;

² Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

³ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Сахарный диабет 1-го типа — одно из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста, при котором отмечаются расстройства углеводного, жирового и белкового обменов, обусловленные нарушением действия инсулина на ткани-мишени. При этом изменения липидного профиля могут быть как вторичными, так и первичными. Приведен клинический случай сочетания у ребенка сахарного диабета 1-го типа и семейной гиперхолестеринемии. Представлены клинико-лабораторные результаты обследования ребенка и его родителей. Семейная гиперхолестеринемия подтверждена выявлением мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR* в гетерозиготном состоянии. Кроме того, у пробанда установлен полиморфизм гена *SLCO1B1*, что следует учитывать при назначении терапии. Продемонстрированный клинический случай показывает, что семейная гиперхолестеринемия может протекать как самостоятельное заболевание, усугубляющее течение сахарного диабета и требующее коррекции терапии.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, сахарный диабет 1-го типа.

Для цитирования: Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С., Шайдуллина М.Р., Криницкая Н.В., Шакирова А.Р., Печерица О.Г. Сахарный диабет и семейная гиперхолестеринемия у ребенка — реальность? Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 88–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-88-91

Diabetes mellitus type 1 is one of the most common chronic diseases among children. It is a pathology of carbohydrate, fat and protein metabolism caused by insulin deficiency in the target tissue. Changes in the lipid profile can be both secondary and primary. The article describes a clinical case of a combination of diabetes mellitus type 1 and family hypercholesterolemia in a child. It presents the clinical and laboratory results of the examination of the child and his parents. Familial hypercholesterolemia is confirmed by mutation of the low density lipoprotein receptor gene (*LDLR*) in the heterozygous state. In addition, the proband has a polymorphism of the *SLCO1B1* gene, which should be considered when prescribing therapy. The demonstrated clinical case shows that familial hypercholesterolemia can be an independent disease, aggravating the course of diabetes mellitus and requiring correction of the therapy.

Key words: family hypercholesterolemia, children, type 1 diabetes mellitus.

For citation: Galimova L.F., Sadykova D.I., Leontyeva I.V., Slastnikova E.S., Shaidullina M.R., Krinitskaya N.V., Shakirova A.R., Pecheritsa O.G. Diabetes and family hypercholesterolemia in a child: is it real? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 88–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-88-91

Сахарный диабет — этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина либо сочетанием этих нарушений. Почти 90% всех случаев сахарного диабета в детском и под-

ростковом возрасте приходится на сахарный диабет 1-го типа, при котором наблюдается абсолютная недостаточность инсулина [1].

Сахарный диабет 1-го типа — одно из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста, с частотой случаев 1 на 350 детей до 18 лет.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., врач Детской республиканской клинической больницы,
ORCID ID: 0000-0001-5576-5279
e-mail: lilul@inbox.ru

Слестникова Евгения Сергеевна — врач Детской республиканской клинической больницы, асп. кафедры госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-1732-7443

Шайдуллина Мария Рустемовна — к.м.н., врач эндокринологического отделения Детской республиканской клинической больницы,
ORCID ID: 0000-0002-2783-5759

Криницкая Наталья Валерьяновна — зав. эндокринологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

Шакирова Алмазия Рансовна — зав. педиатрическим отделением №5

Детской республиканской клинической больницы,

ORCID ID: 0000-0001-9975-3632

Печерица Оксана Григорьевна — к.м.н., врач эндокринологического отделения Детской республиканской клинической больницы
420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 1400

Динара Ильгизаровна Садыкова — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID ID: 000-0002-6662-3548

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева,
ORCID ID: 0000-0002-5273-6859

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В последние два десятилетия заболеваемость неуклонно увеличивается, особенно среди детей младше 5 лет [2].

Известно, что при сахарном диабете отмечаются расстройства углеводного, жирового и белкового обменов, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени. При этом достаточно часто встречаются изменения липидного обмена. Большинство больных сахарным диабетом умирают от сердечно-сосудистых осложнений, а ишемическая болезнь сердца занимает среди причин смерти лидирующие позиции. В связи с этим информация о роли и клинических вариантах нарушений липидного обмена при сахарном диабете чрезвычайно важна [1].

Принято считать, что гиперхолестеринемия при сахарном диабете имеет вторичный характер. При стабилизации основного процесса уровни общего холестерина должны нормализоваться, что служит одним из критериев компенсации. Однако не всегда удается этого достичь. В ряде случаев возникает вопрос: с чем может быть связан повышенный уровень общего холестерина, не поддающийся коррекции с помощью стандартной терапии сахарного диабета?

Следует отметить, что гиперхолестеринемия бывает как вторичной, так и первичной. Одна из первичных форм — семейная гиперхолестеринемия. Это аутосомно-доминантное заболевание, возникающее у человека с рождения, сопровождающееся увеличением концентрации в крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности [3–5]. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в большинстве случаев связана с мутациями в следующих генах: гене рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR* (до 95% случаев), аполипопротеина В-100 *APOB* (4–5%) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа *PCSK9* (1%) [6]. Вероятность передачи мутации потомству составляет 50%. Распространенность заболевания в общей популяции 1:200 — 1:500 [7]. Без лечения семейная гиперхолестеринемия ассоциируется с развитием преждевременного атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и смертью уже в третьей–четвертой декаде жизни [8].

В настоящей статье мы приводим клинический пример ребенка Г. 7 лет, страдающего одновременно сахарным диабетом 1-го типа и семейной гиперхолестеринемией.

Таблица 1. Исходные показатели липидограммы ребенка Г.
Table 1. Baseline parameters of the child's G. lipidogram

Биохимический показатель	Ребенок Г.	Целевые уровни показателей липидного обмена при сахарном диабете [9]
Общий холестерин, ммоль/л	7,27	<4,5
Триглицериды, ммоль/л	0,72	<1,7
ЛПВП, ммоль/л	1,2	>1,3
ЛПНП	5,54	<2,8

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Клинический случай. В апреле 2017 г. ребенок Г. в возрасте 6 лет впервые обратился за медицинской помощью с жалобами на слабость, вялость, головокружение, полидипсию, полиурию, «липкую» мочу, в связи с чем был госпитализирован в эндокринологическое отделение.

Ребенок от второй беременности, первых срочных родов. При рождении масса пациента была 3650 г, длина 50 см. Семейный анамнез по эндокринным заболеваниям отягощен: мама страдает сахарным диабетом 1-го типа, дядя со стороны мамы — сахарным диабетом 2-го типа. На момент обращения уровень холестерина в крови у родителей и близких родственников целенаправленно не изучался.

Проведенные при госпитализации обследования выявили гипергликемию 23,5 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина 10,7%, отмечался декомпенсированный метаболический ацидоз (рН крови 7,28), в общем анализе мочи — глюкозурия 55 ммоль/л, кетонурия 15 ммоль/л, глюкоза в суточной моче 56 ммоль/л. При осмотре ребенка обращали внимание дефицит массы тела, сухость кожных покровов, выраженный запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

На основании типичных жалоб, клинической картины и специфических изменений лабораторных тестов диагностирован сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный (фаза декомпенсации), осложненный диабетическим кетоацидозом. В целях регидратации и дезинтоксикации проведена инфузионная терапия, начато введение инсулина базисно-болюсным методом в режиме многократных подкожных инъекций.

После купирования симптомов кетоацидоза, снижения токсичного уровня гликемии было проведено общепринятое обследование ребенка. Выявлены изменения в липидограмме в виде гиперхолестеринемии и увеличения уровня липопротеинов низкой плотности, показатели превышали как лабораторный референс, так и целевые параметры, рекомендованные при сахарном диабете [9] (табл. 1). Изменения были расценены как проявления острого метаболического стресса на фоне критического абсолютного дефицита инсулина.

Ребенку было проведено инструментальное обследование. Эхокардиография: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. Признаков

легочной гипертензии нет. Заключение: пролапс митрального клапана 1-й степени с минимальной регургитацией. ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 92 уд/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий не выявило патологии.

При офтальмологическом осмотре обнаружены признаки ангиопатии сетчатки: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, вены расширены, полнокровны. Артерии среднего калибра, макула — без особенностей.

После завершения подбора дозы инсулина, обучения мамы в «Школе сахарного диабета» ребенок был выписан домой с диагнозом: сахарный диабет 1-го типа, фаза субкомпенсации. Дислипидемия. Ангиопатия сетчатки. Рекомендовано ограничить в рационе рафинированные углеводы, продолжить введение инсулина в базисно-болюсном режиме в дозе 0,55 ед/кг/сут под ежедневным многократным контролем уровня гликемии и на фоне обязательного определения углеводной ценности пищи провести контроль липидного состава крови через 6 мес.

Динамическое наблюдение за ребенком позволило констатировать удовлетворительный уровень компенсации нарушений углеводного обмена (уровни гликированного гемоглобина и гликемического профиля свидетельствовали об оптимальном гликемическом контроле). Несмотря на это, на протяжении более 8 мес в каждой липидограмме отмечалось стойкое нарушение липидного обмена (см. рисунок) — клинически значимое повышение уровня общего холестерина (от 7,27 до 9,66 ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности (от 5,52 до 7,06 ммоль/л).

Для исключения семейного характера нарушений было проведено обследование родителей и ближайших родственников пациента. Анализ биохимических показателей выявил отклонение у отца в виде гиперхолестеринемии (7,82 ммоль/л), повышении уровня

липопротеинов низкой плотности (4,84 ммоль/л; табл. 2). Изменения липидного обмена у отца послужили основанием для генетического тестирования с целью исключения семейной гиперхолестеринемии. Результат генетической диагностики оказался положительным и подтвердил наличие патогенной мутации в гене рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR*: гетерозигота, вариант NP_000518.1:p.Cys82Tyr NM_000527.4:c.245G>A NC_000019.9:g.11213394G>A.

Известно, что отсутствие или дисфункция рецептора липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов вследствие мутации в гене *LDLR* ведет к выраженному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в плазме крови и раннему возникновению атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [6]. Мутации в этом гене ассоциированы с развитием семейной гиперхолестеринемии с ауто-сомно-доминантным типом наследования.

Кроме того, генетическое исследование выявило полиморфизм гена *SLCO1B1* — вариант NP_006437.3:p.Val174Ala NM_006446.4:c.521T>C NC_000012.11:g.21331549T>C. Ген *SLCO1B1* кодирует белок OATP1B1, — один из основных мембранных белков-транспортеров. OATP1B1 экспрессируется на мембране гепатоцитов человека и регулирует клеточное

Таблица 2. Липидограмма родителей ребенка Г.

Table 2. Lipidogram of parents of a child G.

Показатель	Результаты обследования	
	Отец	Мать
Общий холестерин, ммоль/л	7,82	4,97
Триглицериды, ммоль/л	0,81	0,71
ЛПВП, ммоль/л	1,2	1,7
ЛПНП, ммоль/л	4,84	2,78

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

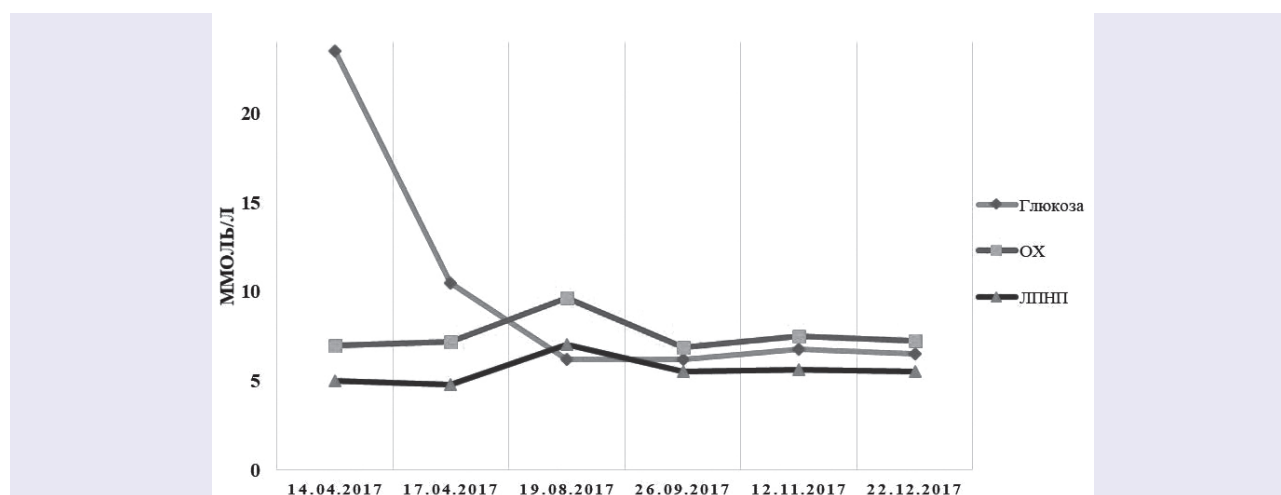


Рисунок. Динамика уровней глюкозы, общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у ребенка Г.
Figure. Dynamics of parameters of glucose, total cholesterol and low-density lipoproteins in child G.

поглощение ряда эндогенных веществ и клинически важных лекарственных препаратов [10]. В частности, полиморфизм гена *SLCO1B1* связан с увеличением концентрации в плазме почти всех статинов, что делает носителей более восприимчивыми к ассоциированному со статинами поражению мышечной ткани [11]. Выявление данного полиморфизма требует тщательного контроля за пациентом, получающим статины, и имеет большое клиническое значение для подбора правильной липидснижающей терапии.

Итак, был выставлен окончательный диагноз: сахарный диабет 1-го типа, фаза компенсации. Семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма, связанная с геном *LDLR*. Полиморфизм гена *SLCO1B1*. Ангипатия сетчатки.

Поскольку семейная гиперхолестеринемия является генетическим заболеванием, то установление

диагноза у пациента (индексный пациент) запускает серию последующих диагностических тестов и исследований, в том числе среди его родственников (каскадный скрининг). Это имеет большое значение, так как родственники могут не подозревать о наличии у них заболевания, а ранняя диагностика позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии [12].

Таким образом, следует обращать внимание врачей на актуальность подробного изучения нарушений липидного обмена при сахарном диабете у детей. Не всегда гиперхолестеринемия при сахарном диабете носит вторичный характер. Продемонстрированный клинический случай показывает, что семейная гиперхолестеринемия может протекать как самостоятельное заболевание, усугубляющее течение сахарного диабета и требующее коррекции терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 442. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 442. (in Russ.)].
2. Kishore P. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена [Электронный ресурс]. URL: <https://www.msmanuals.com/ru> (дата обращения 05.04.2019) [Preeti Kishore. Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism disorders [Electronic resource]. URL: <https://www.msmanuals.com/ru> (contact date: 05.04.2019) (in Russ.)].
3. Сусеков А.В., Лугинова З.Г., Мешков А.Н., Соловьева Е.Ю., Балахонova Т.В., Саидова М.А. и др. Консилиум у 9-летнего мальчика с уровнем холестерина 20 ммоль/л: от постановки диагноза к эффективному лечению. Медицинский совет 2014; 12: 106–110. [Susekov A.V., Luginova Z.G., Meshkov A.N., Solovieva E.Yu., Balakhonova T.V., Saidova M.A. et al. Consilium in a 9-year-old boy with a cholesterol level of 20 mmol/l: from diagnosis to effective treatment. Meditsinskii sovet 2014; 12: 106–110. (in Russ.)].
4. Goldberg A., Hopkins P., Toth P., Ballantyne C., Robinson J., Daniels S. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5: 133–140. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.04.003
5. DeSantes K., Dodge A., Eickhoff J., Peterson A.L. Improving Universal Pediatric Lipid Screening. J Pediatrics 2017; 188: 87–90. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.030
6. Watts G., Gidding S., Wierzbicki A., Toth., Alonso R., Brown W. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Inter J Cardiol 2014; 171: 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
7. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34(45): 3478–3490a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd273
8. Bays H.E., Jones P.H., Orringer C.E., Brown W.V., Jacobson T.A. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. J Clin Lipidol 2016; 10(1): S1–S43. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.002
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП ПРИНТ, 2017; 112. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova (eds). Moscow: UP PRINT, 2017; 112. (in Russ.)].
10. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., Оседко А.В., Оседко О.Я., Титова Н.М. и др. Ген *SLCO1B1* в аспекте фармакогенетики. Сибирское медицинское обозрение 2015; 1(91). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gen-slco1b1-v-aspekte-farmakogenetiki> [Kotlovsky M.Ya., Pokrovsky A.A., Kotlovskaya O.S., Osedko A.V., Osedko O.Ya., Titova N.M., et al. Gene *SLCO1B1* in the aspect of pharmacogenetics. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2015; 1(91). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gen-slco1b1-v-aspekte-farmakogenetiki> (in Russ.)].
11. Wilke R.A., Ramsey L.B., Johnson S.G., Maxwell W.D., McLeod H.D., Voora V. et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for *SLCO1B1* and Simvastatin-Induced Myopathy. Clin Pharmacol Ther 2012; 92(1): 112–117. DOI: 10.1038/clpt.2012.57
12. Watts G., Gidding S., Wierzbicki A., Toth., Alonso R., Brown W. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Inter J Cardiol 2014; 171: 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025

Поступила: 13.05.19

Received on: 2019.05.13

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.

Анализ причин перинатального риска и структура патологии у недоношенных детей Челябинска, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела

А.Н. Узунова, Н.А. Онищенко

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Analysis of the perinatal risk causes and the structure of pathology in premature children in Chelyabinsk, born with extremely low and very low body weight

A.N. Uzunova, N.A. Onishchenko

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Цель — анализ особенностей анамнеза и структуры патологии недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, взятых под динамическое наблюдение в отделение мониторинга состояния здоровья детей группы перинатального риска. Методом сплошной выборки проанализированы карты наблюдения 95 недоношенных со сроком гестации от 24 до 36 нед.

У всех новорожденных была низкая оценка по шкале Апгар при рождении и на 5-й минуте, причем у детей с экстремально низкой массой тела ниже, чем при очень низкой массе тела. У всех детей имелись врожденные аномалии органов и систем, выраженные признаки незрелости, среди которых преобладали изменения сердечно-сосудистой системы, проходимости почечной лоханки, врожденные деформации бедра.

Из состояний, возникших в перинатальном периоде, у 50,5% пациентов диагностированы внутрижелудочковые кровоизлияния, у 89,6% из них — II–III степени; респираторный дистресс-синдром имелся у всех детей. Бронхолегочная дисплазия регистрировалась у 60% недоношенных, у 1/3 — среднетяжелая и тяжелая. У всех детей определялась анемия, у 13,7% — синдром новорожденного от матери, страдающей сахарным диабетом. Ретинопатия определялась у 1/3 недоношенных, по частоте выявления не зависела от массы при рождении. У всех детей выявлено сочетание патологии. В 100% бронхолегочная дисплазия сочеталась с синдромом дыхательных расстройств и анемией. Сочетание бронхолегочной дисплазии с внутрижелудочковыми кровоизлияниями у пациентов с экстремально низкой массой тела регистрировалось чаще, чем у детей с очень низкой массой тела.

Ключевые слова: дети, недоношенность, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, факторы перинатального риска, структура патологии.

Для цитирования: Узунова А.Н., Онищенко Н.А. Анализ причин перинатального риска и структура патологии у недоношенных детей Челябинска, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 92–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-92-98

The purpose of the study is to analyze the history and structure of the pathology of premature infants with extremely low body weight and very low body weight under dynamic follow up in the monitoring department for children of the perinatal risk group. Using the method of continuous sampling we analyzed observation maps of 95 premature infants with extremely low body weight and very low body weight of gestation age from 24 to 36 weeks.

All newborns have a low Apgar score at birth and at the 5th minute, and Apgar score was lower in children with extremely low body weight as compared with children with very low body weight. All children had congenital anomalies of the organs and systems, marked signs of immaturity, with prevailing changes in the cardiovascular system, passability of the renal pelvis, and congenital deformity of thigh.

Among the conditions that occurred in the perinatal period, the authors diagnosed intraventricular hemorrhage in 50.5% of patients, 89.6% of them had hemorrhage of grade II – III, all children had respiratory distress syndrome. Bronchopulmonary dysplasia was diagnosed in 60% of premature infants, its moderate and severe forms in 1/3 of the patients. All children had anemia, and 13.7% of children had a neonatal syndrome from mothers with diabetes mellitus. 1/3 of premature infants had retinopathy; its frequency did not depend on the body weight at birth. All children had a combination of pathologies. Bronchopulmonary dysplasia was combined with respiratory distress syndrome and anemia in 100% of children. The combination of bronchopulmonary dysplasia with intraventricular hemorrhage was more often recorded in patients with extremely low body weight than in patients with very low body weight.

Key words: children, prematurity, extremely low body weight, very low body weight, perinatal risk factors, pathology structure.

For citation: Uzunova A.N., Onishchenko N.A. Analysis of the perinatal risk causes and the structure of pathology in premature children in Chelyabinsk, born with extremely low and very low body weight. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(3): 92–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-92-98

© Узунова А.Н., Онищенко Н.А., 2019

Адрес для корреспонденции: Узунова Анна Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-2367-875X

Онищенко Николай Андреевич — студент 6-го курса лечебного факультета Южно-Уральского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0001-9772-7430

454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В настоящее время существует значительный разрыв между высокими технологиями выхаживания недоношенных детей в специализированных стационарах и послеродовым наблюдением и реабилитацией их в амбулаторно-поликлинической сети. Отсутствие преемственности, единого научно-обоснованного подхода к ведению таких пациентов зачастую обуславливают назначение некорректных

схем лечения и реабилитации. В связи с этим в Российской Федерации созданы отделения мониторинга состояния здоровья и развития детей групп перинатального риска. Такое отделение организовано с 1 декабря 2014 г. на базе Детской городской клинической больницы (ДГКБ) №8 Челябинска.

Для правильной организации профилактической и лечебной помощи недоношенным детям важно четко представлять структуру патологии у данной категории пациентов. Находясь в относительно равных условиях, каждый новорожденный имеет свой «запас прочности», который определяется биологическими и генетическими факторами, особенностями течения перинатального периода и многочисленными внешними причинами [1]. Особое внимание должно быть приковано к пациентам, рожденным с экстремально низкой и очень низкой массой тела, так как именно эта группа недоношенных детей представляет наибольшие трудности для выхаживания и организации реабилитации, особенно на первом году жизни [2].

Цель исследования — проанализировать особенности анамнеза и структуру патологии недоношенных, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, взятых под динамическое наблюдение в отделении мониторинга состояния здоровья и развития детей группы перинатального риска Челябинска.

Характеристика детей и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами методом сплошной выборки проведен анализ сведений, представленных в индивидуальных картах наблюдения 95 недоношенных пациентов, поступивших в городское отделение мониторинга состояния здоровья и развития детей групп перинатального риска ДГКБ №8 Челябинска в 2016 г. Критерием исключения из исследования служило наличие у детей задержки внутриутробного развития (масса и длина тела менее 10-го перцентиля к сроку гестации). Масса тела детей, вошедших в выборку, при рождении составила от 720 до 1490 г, срок гестации — от 24 до 36 нед. С экстремально низкой массой тела при рождении менее 1000 г ($908,86 \pm 42,13$ г) при сроке гестации менее 29 нед в отделение поступили 27 пациентов, которые составили 1-ю группу наблюдения. Во 2-ю группу вошли 68 детей с очень низкой массой тела при рождении — от 1000 до 1500 г ($1350,49 \pm 59,07$ г) при сроке гестации от 29 до 31 нед. В 1-й группе мальчики составили 52%, девочки — 48%, во 2-й группе — соответственно 41 и 59%.

Аналізу подлежали сведения акушерского анамнеза, особенности течения настоящей беременности, родов и структура патологии, по поводу которой дети с экстремально низкой и очень низкой массой тела направлялись из родильных домов

и которая была уточнена при динамическом наблюдении в городском отделении мониторинга. Проведен сравнительный анализ структуры патологии недоношенных, поступивших под динамическое наблюдение в отделение медицинской реабилитации и мониторинга здоровья детей из групп перинатального риска, в зависимости от массы ребенка при рождении, т.е. между пациентами 1-й и 2-й групп.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica 6,0 с использованием критерия χ^2 Пирсона, критерия Фишера, критерия Стьюдента с учетом условия их применения. Различия между группами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе индивидуальных карт наблюдения недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела установлено, что акушерский анамнез был отягощен у 21 (22%) из 95 матерей (бесплодие, невынашивание, аборт, послеоперационные рубцы на матке и др.). Следует отметить, что у 5 (5,3%) женщин с отягощенным акушерским анамнезом имелась лейомиома матки. Наиболее часто в анамнезе у беременных определялась урогенитальная инфекция — у 14 (14,7%) женщин. Матери, родившие детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, имели также разнообразную соматическую патологию (у 63 женщин, или 66,3%), среди которой преобладали гипертоническая болезнь, диагностированная у 12 (12,6%), и железодефицитная анемия — у 15 (15,8%) женщин. Метод экстракорпорального оплодотворения применялся у 13 (13,7%) матерей — у 6 (46%) из 27 матерей детей 1-й группы и у 7 (54%) из 68 матерей детей 2-й группы.

Анализ индивидуальных карт наблюдения показал, что течение беременности у всех матерей, дети которых родились с экстремально низкой и очень низкой массой тела, было отягощено наличием как экстрагенитальной, так и генитальной патологии. Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто регистрировалась существовавшая ранее эссенциальная артериальная гипертензия, осложняющая беременность, сахарный диабет, развившийся во время беременности, гематологические отклонения, выявленные при антенатальном обследовании (тромботические состояния). Инфекции половых путей при беременности регистрировались у 14 (14,7%) женщин, у 9 из них выявили хламидиоз, микоплазмоз, гарднереллез. Беременность у 49 (51,6%) наблюдавшихся матерей протекала с признаками хронической фетоплацентарной недостаточности, а у 19 (20%) были диагностированы преэклампсия и эклампсия средней тяжести и тяжелая.

Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения произведено у 90 (95,9%) из 95 женщин на сроке от 24 до 36 нед. У 23 (24,2%) матерей име-

лись различные осложнения родов, связанные с преждевременным разрывом плодных оболочек и отслойкой плаценты. У 3 (3,2%) женщин роды были осложнены выпадением пуповины. Особенности течения настоящей беременности и родов (класс XV заболеваний и состояний по Международной классификации болезней десятого пересмотра – МКБ-10) у матерей детей анализируемых групп представлены в табл. 1.

Как следует из представленных в табл. 1 данных, среди матерей, родивших недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (1-я группа наблюдения), достоверно чаще встречалась существовавшая ранее эссенциальная артериальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период, по сравнению с матерями, родившими детей с очень низкой массой тела (2-я группа; $p<0,01$). Однако для подтверждения этих данных требуется большее количество наблюдений. Достоверных различий по другим патологическим состояниям течения беременности и родов между больными двух групп не выявлено.

У детей 1-й группы оценка по шкале Апгар была достоверно ниже, чем во 2-й группе: $2,64\pm 0,2$ и $3,37\pm 0,12$ баллов ($p<0,05$) соответственно. Аналогичная картина наблюдалась и на 5-й минуте после рождения – оценка по шкале Апгар составила

$4,05\pm 0,21$ и $4,69\pm 0,13$ балла (t -критерий 2,59; $p<0,05$) соответственно.

Так как для динамического наблюдения в отделение целенаправленно поступали дети из групп перинатального риска, закономерно, что у большинства новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела имелись либо врожденные anomalies различных органов и систем, либо выраженные признаки незрелости, которые представлены в классе XVII заболеваний и состояний МКБ-10 («врожденные anomalies [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения»). Врожденные anomalies и признаки незрелости системы кровообращения выявлялись у 63 (66,3%) из 95 детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, среди которых преобладали пациенты, имеющие дефект межпредсердной перегородки (48 детей, или 50,5%), открытый артериальный проток (12 детей, или 12,6%). Врожденный стеноз клапана легочной артерии диагностирован у 2 (2,1%) детей. Врожденные anomalies нервной системы имелись у 6 (6,3%) детей и были представлены в основном гидроцефалией. Anomalies уха, вызывающие нарушения слуха, зарегистрированы у 3 (3,1%) новорожденных. Обращали внимание частые нарушения проходимости почечной лоханки – пиелоктазия у 17 (17,9%) и врожденная деформация бедра (дис-

Таблица 1. Перечень патологии течения беременности и родов у матерей ($n=95$), родивших недоношенных детей с экстремально низкой (1-я группа, $n=27$) и очень низкой массой тела (2-я группа, $n=68$)

Table 1. The list of pathology of pregnancy and delivery in mothers ($n=95$) of preterm infants born with very low body weight (1st group, $n=27$) and extremely low body weight (2nd group, $n=68$)

Шифр по МКБ-10	Патологическое состояние	Число детей		p
		1-й группы, абс. (%)	2-й группы абс. (%)	
O14.0	Преэклампсия [нефропатия] средней тяжести	5 (18,5)	7 (10,3)	$>0,05$
O14.1	Тяжелая преэклампсия	3 (11,1)	4 (5,9)	$>0,05$
O10.0	Существовавшая ранее эссенциальная артериальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период	5 (18,5)	2 (2,9)	$<0,01$
O82.0	Родоразрешение посредством кесарева сечения	27 (100)	63 (92,6)	$>0,05$
O24.4	Сахарный диабет, развившийся во время беременности	4 (14,8)	8 (11,8)	$>0,05$
O28.0	Гематологические отклонения, выявленные при антенатальном обследовании матери	10 (37)	14 (20,6)	$>0,05$
O42.9	Преждевременный разрыв плодных оболочек неуточненный	8 (29,6)	10 (14,7)	$>0,05$
O45.0	Преждевременная отслойка плаценты с нарушением свертываемости крови	2 (7,4)	2 (2,9)	$>0,05$
O45.8	Другая преждевременная отслойка плаценты	—	1 (1,5)	$>0,05$
O69.0	Роды, осложнившиеся выпадением пуповины	1 (3,7)	2 (2,9)	$>0,05$
O23.5	Инфекция половых путей при беременности	6 (22,2)	8 (11,8)	$>0,05$
O43.8	Плацентарные нарушения	14 (51,9)	35 (51,5)	$>0,05$

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра.

плазия тазобедренных суставов степени IIa) у 13 (13,7%) детей.

Сравнительный анализ врожденных пороков и аномалий развития, выявленных у детей групп наблюдения, представлен в табл. 2. Достоверных различий между больными с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении по структуре врожденных пороков и аномалий развития нами выявлено не было.

Анализ индивидуальных карт наблюдения недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела показал, что в структуре их патологии выявлялись состояния и заболевания, относящиеся к XVI классу МКБ-10 «Отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде». Среди поражений плода и новорожденных, обусловленных состоянием матери, осложнениями беременности, родов и родоразрешения, наибольшее число детей имели внутрижелудочковые кровоизлияния — 48 (50,5%) больных, причем из них кровоизлияния II–III степени тяжести регистрировались у 43 (89,6%) новорожденных. Этот факт является особенно значимым, так как недоношенные дети, анамнез которых отягощен перинатальной церебральной патологией, составляют основную группу риска по развитию ранней детской инвалидности, нарушению психомоторного развития, приводящему в дальнейшем к социальной дезадаптации [3]. Причины инвалидизации при внутрижелудочковых кровоизлияниях включают в том числе ишемические повреждения перивентрикулярной ткани

стенок расширенного желудочка с развитием отека мозговой ткани, внутричерепной гипертензии [4]. Хотя под нашим наблюдением не было пациентов, родившихся ранее 24 нед гестации, по сведениям литературы, среди детей, рожденных на 23-й неделе, до выписки из стационара выживают от 0 до 15%, и только 2% из них не имеют тяжелых нарушений центральной нервной системы и других форм грубой патологии [5].

Обращала внимание высокая распространенность респираторного дистресс-синдрома, который был диагностирован у всех детей, и бронхолегочной дисплазии, возникшей в перинатальном периоде у 57 (60%) новорожденных, причем средняя и тяжелая степень наблюдалась у 31 (32,6%) ребенка. Бронхолегочная дисплазия, как известно, — наиболее частая патология морфологически незрелых легких, развивающаяся у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, имеющая различные патофизиологические механизмы [4]. На основании ведущего механизма определяется форма бронхолегочной дисплазии. Все обследованные дети получали профилактически сурфактант. У них была диагностирована новая форма бронхолегочной дисплазии, при которой основной причиной нарушения альвеоляризации является недоношенность [6, 7].

У всех детей регистрировалась анемия недоношенных. Такая патология, как первичное апноэ во время сна, врожденный вирусный гепатит, врожденное гидроцеле, имела у новорожденных в еди-

Таблица 2. Перечень патологии, представленной в XVII классе заболеваний и состояний МКБ-10, выявленной у недоношенных детей с экстремально низкой (1-я группа, $n=27$) и очень низкой массой тела при рождении (2-я группа, $n=68$)

Table 2. The list of pathology presented in the XVII class of diseases and conditions of the International Classification of Diseases of the 10th revision, found in premature infants with extremely low (1st group, $n=27$) and very low birth weight (2nd group, $n=68$)

Шифр по МКБ-10	Врожденный порок/аномалия развития	Число детей 1-й группы, абс. (%)	Число детей 2-й группы, абс. (%)	p
Q21.0	Дефект межжелудочковой перегородки	1 (3,7)	—	$>0,05$
Q21.1	Дефект межпредсердной перегородки	16 (39,3)	32 (47)	$>0,05$
Q22.1	Врожденный стеноз клапана легочной артерии	1 (3,7)	1 (1,5)	$>0,05$
Q25.0	Открытый артериальный проток	3 (11,1)	9 (13,2)	$>0,05$
Q03.1	Атрезия отверстий Мажанди и Люшка	—	1 (1,5)	$>0,05$
Q 03.8	Другая врожденная гидроцефалия	1 (3,7)	4 (5,9)	$>0,05$
Q 52.5	Сращение малых половых губ	—	1 (1,5)	$>0,05$
Q62.0	Врожденный гидронефроз	—	1 (1,5)	$>0,05$
Q27.2	Сращение пальцев стоп	—	1 (1,5)	$>0,05$
Q38.1	Анкилоглоссия	—	1 (1,5)	$>0,05$
Q16.9	Врожденная аномалия уха, вызывающая нарушение слуха	1 (3,7)	2 (2,9)	$>0,05$
Q62	Врожденные нарушения проходимости почечной лоханки	5 (18,5)	12 (17,6)	$>0,05$
Q65.8	Другие врожденные деформации бедра	2 (7,4)	11 (16,2)	$>0,05$

нических случаях. При анализе структуры заболеваний нами отмечен синдром новорожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом, который наблюдался у 13 (13,7%) детей, и у 1 ребенка диагностирован сахарный диабет.

При сравнительном анализе структуры отдельных состояний, возникших в перинатальном периоде у недоношенных новорожденных (табл. 3), нами выявлено, что внутриутробная гипоксия достоверно чаще наблюдалась у детей 1-й группы с экстремально низкой массой тела, а внутрижелудочковые кровоизлияния II степени у плода и новорожденного достоверно чаще регистрировались у детей 2-й группы. У детей с экстремально низкой массой тела внутрижелудочковые кровоизлияния II, III или IV степени выявлялись достоверно чаще, чем у пациентов с очень низкой массой тела ($p < 0,05$).

Болезни глаза и придаточного аппарата (VII класс заболеваний и состояний по МКБ-10) в виде ретинопатии (H35.1) имели 34 (35,8%) ребенка, причем у большинства диагностировалась II степень ретинопатии. При проведении сравнительного ана-

лиза частоты развития ретинопатии в зависимости от срока гестации и массы при рождении достоверных различий не выявлено.

Анализ сочетания различной патологии у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела показал, что у всех недоношенных независимо от сроков гестации имелось то или иное сочетание заболеваний. У всех детей бронхолегочная дисплазия сочеталась с наличием синдрома дыхательных расстройств и анемией. Сочетание бронхолегочной дисплазии с внутрижелудочковыми кровоизлияниями диагностировано у 56 (58,9%), а бронхолегочной дисплазии с ретинопатией — у 34 (35,8%) пациентов. Сочетание бронхолегочной дисплазии с внутрижелудочковыми кровоизлияниями чаще регистрировалось в группе недоношенных с экстремально низкой массой тела — у 24 (89,3%) из 27 пациентов, чем у детей с очень низкой массой тела — у 32 (47,1%) из 68 больных ($p < 0,01$). В 1-й группе также чаще наблюдалось сочетание бронхолегочной дисплазии с ретинопатией — у 18 (66,6%) из 27 детей — по сравнению со 2-й группой — у 16 (23,5%) из 68 пациентов ($p < 0,01$).

Таблица 3. Перечень отдельных состояний, возникших в перинатальном периоде у недоношенных с экстремально низкой массой тела (1-я группа, $n=27$) и очень низкой массой тела (2-я группа, $n=68$)

Table 3. The list of individual conditions that occurred in the perinatal period in preterm with extremely low body weight (1st group, $n=27$) and very low body weight (2nd group, $n=68$)

Шифр по МКБ-10	Состояние, возникшее в перинатальном периоде	Число детей 1-й группы, абс. (%)	Число детей 2-й группы абс. (%)	p
P20	Внутриутробная гипоксия плода	8 (29,6)	5 (7,4)	$<0,01$
P22.0	Респираторный дистресс-синдром	27 (100)	68 (100)	$>0,05$
P27.1	Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде	19 (70,4)	38 (55,9)	$>0,05$
P28.0	Первичный ателектаз у новорожденного	1 (3,7)	—	$>0,05$
P28.3	Первичное апноэ во время сна у новорожденного	3 (11,1)	11 (16,2)	$>0,05$
P35.3	Врожденный вирусный гепатит	1 (3,7)	3 (4,4)	$>0,05$
P52.0	Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени у плода и новорожденного	1 (3,7)	3 (4,4)	$>0,05$
P52.1	Внутрижелудочковое кровоизлияние II степени у плода и новорожденного	16 (59,3)	22 (32,4)	$<0,05$
P52.2	Внутрижелудочковое кровоизлияние III степени у плода и новорожденного	3 (11,1)	2 (2,9)	$>0,05$
P52.3	Внутрижелудочковое кровоизлияние IV степени у плода и новорожденного	1 (3,7)	—	$>0,05$
P55.1	AB0-изоиммунизация плода и новорожденного	—	1 (1,5)	$>0,05$
P59.0	Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением	5 (18,5)	17 (25)	$>0,05$
P61.2	Анемия недоношенных	27 (100)	68 (100)	$>0,05$
P70.1	Синдром новорожденного от матери, страдающей сахарным диабетом	4 (14,8)	9 (13,2)	$>0,05$
P70.2	Сахарный диабет новорожденных	1 (3,7)	—	$>0,05$
P83.5	Врожденное гидроцеле	2 (7,4)	3 (4,4)	$>0,05$

Таким образом, при проведении анализа причин перинатального риска и структуры патологии у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в г. Челябинске, поступивших в городское отделение мониторинга состояния здоровья и развития детей групп перинатального риска, выявлено, что у женщин, родивших глубоконедоношенных детей, акушерский анамнез отягощен разнообразной патологией (бесплодие, невынашивание, аборт, послеоперационные рубцы, урогенитальные инфекции, лейомиома матки и др.). Соматический анамнез был отягощен у 66,3% матерей, а в структуре заболеваний преобладали гипертоническая болезнь и железодефицитная анемия.

Течение беременности и родов у всех женщин было осложнено наличием как экстрагенитальной, так и генитальной патологии. Примерно у 50% матерей беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, у 20% были диагностированы преэклампсия и эклампсия. В 96% случаев потребовалось проведение оперативного родоразрешения путем кесарева сечения.

При оценке состояния здоровья младенцев выявлено, что все новорожденные имели при рождении низкую оценку состояния по шкале Апгар, которая сохранялась и на 5-й минуте. Причем у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, оценка по шкале Апгар была достоверно ниже, чем у пациентов с очень низкой массой тела. У всех детей имелись врожденные аномалии различных органов и систем либо выраженные признаки незрелости, среди которых преобладали изменения сердечно-сосудистой системы, проходимости почечной лоханки, врожденные деформации бедра.

Из состояний, возникших в перинатальном периоде, у 50,5% детей диагностированы внутрижелудочковые кровоизлияния, у большинства

II–III степени тяжести, причем у недоношенных с экстремально низкой массой тела они встречались достоверно чаще, чем у детей с очень низкой массой тела. Респираторный дистресс-синдром имел место у всех детей. Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, регистрировалась более чем у 50% недоношенных. У всех детей выявлена анемия, у 13,7% – синдром новорожденного от матери, страдающей сахарным диабетом. Ретинопатии определялись у 1/3 детей. У всех новорожденных независимо от сроков гестации имелось сочетание патологии. Сочетание бронхолегочной дисплазии с внутрижелудочковыми кровоизлияниями регистрировалось у пациентов с экстремально низкой массой чаще, чем у детей с очень низкой массой тела. По структуре наиболее часто встречающейся патологии, возникшей в перинатальном периоде у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, полученные нами данные сопоставимы с представленными в печати сведениями из отделений аналогичного профиля других городов Российской Федерации и республики Беларусь [8, 9].

Заключение

Наличие у детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, характерной патологии свидетельствует о целесообразности их наблюдения в специализированных отделениях мониторинга состояния здоровья в течение первых трех лет жизни, где специалисты имеют опыт работы с данным контингентом недоношенных. Детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела, у которых диагностирована бронхолегочная дисплазия, очень важна консультация квалифицированного пульмонолога в возрасте 6 месяцев для определения тактики дальнейшего наблюдения и лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лебедева О.В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2015; 2: Публикация 3–2. [Lebedeva O.V. Morbidity and mortality of children with very low and extremely low birth weight: risk factors and ways to reduce them. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Ehlektronnoe izdanie 2015; 2: publikatsiya 3–2. DOI: 10.12737/11200. (in Russ)].
2. Мерзлова Н.Б., Курносов Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Фундаментальные исследования 2013; 3(1): 121–125. [Merzlova N.B., Kurnosov Yu.V., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Follow-up of children born with very low and extremely low body mass. Fundamentalnye issledovaniya 2013; 3(1): 121–125. (in Russ)].
3. Якорнова Г.В., Краева О.А., Гарипова Б.Т., Занина Е.В. Оценка особенностей перинатального периода у детей с ЭНМТ при рождении у женщин с преодоленным невынашиванием. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(6): 52–56. [Yakovleva G.V., Kraeva O.A., Charipova B.T., Zanina E.V. The characteristics of a perinatal period in extremely low birth weight babies from women with overcome miscarriage. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(6): 52–56. (in Russ)].
4. Романова Т.А., Гавришова Н.Н., Гольцова Л.В., Подсвинова Е.В. Анализ смертности детей с экстремально низкой массой тела. Мать и дитя в Кузбассе 2014; 4(59): 51–53. [Romanova T.A., Gavrishova N.N., Golcova L.V., Podsvirova E.V. The analysis children's death with extremely low weight body. Mat i ditya v Kuzbasse 2014; 4(59): 51–53. (in Russ)].
5. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым ишемически-гипоксическим поражением центральной нервной системы. Российский вестник педиатрии 2014; 59(6): 52–56. [Ustyantseva L.S., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Zakharova S.Yu., Shamova K.P., Bychkova S.V. Features of innate and adaptive immunity of premature children with severe ischemic-hypoxic damage to the central nervous system. Rossiyskiy Vestnik Peditrii 2014; 59(6): 52–56. (in Russ)].

- ринатологии и педиатрии 2017; 62(3): 59–65. [Ustjanceva L.S., Chistjakova G.N., Remizova I.I., Zaharova S.Yu., Shamova K.P., Bychkova S.V. Features of innate and adaptive immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 59–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65 (in Russ)].
6. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: руководство для практикующих врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. М.: Педиатр, 2013; 176 [Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia: a guide for practicing doctors. A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, I.V. Davydova (eds). Moscow: Pediatr, 2013; 176. (in Russ)].
 7. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное течение, исходы и контроль. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011; 90(1): 141–150. [Ovsyan-nikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia: natural course, results and control. Pediatria 2011; 90(1): 141–150. (in Russ)].
 8. Антонова Л.К., Иванов А.А., Кольцова С.Ю., Близнетова Е.А. Клинико-патоморфологические особенности недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. Верхневолжский медицинский журнал 2014; 12(2): 35–38 [Antonova L.K., Ivanov A.A., Koltsova S.Yu., Bliznetsova E.A. Clinicopathologic features of premature extremely low-birth-weight infants. Verkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal 2014; 12(2): 35–38. (in Russ)].
 9. Баркун Г.К., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н., Косенкова Е.Г., Бучкина Т.И. Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Вестник Витебского государственного медицинского университета 2013; 12(2): 63–69. [Barkun G.K., Lysenko I.M., Zhuravleva L.N., Kosenkova E.G., Buchkina T.I. Follow-up of children with very low and extremely low birth weight. Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta 2013; 12(2): 63–69. (in Russ)].

Поступила: 28.04.19

Received on: 2019.04.28

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Опыт организации индивидуального банка грудного молока в перинатальном центре

Н.И. Захарова^{1,2}, В.А. Янин², Л.В. Малютина^{1,2}, В.Л. Крикунова², О.А. Халимова²,
В.М. Хлебушкина²

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

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

The experience of organizing an individual bank of breast milk at the perinatal center

N.I. Zakharova^{1,2}, V.A. Yanin², L.V. Malyutina^{1,2}, V.L. Krikunova², O.A. Khalimova²,
V.M. Khlebushkina²

¹Vladimirskiy Moscow regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Mytishchi City Clinical Hospital, Mytishchi, Russia

Организация индивидуального банка грудного молока позволяет сохранить альтернативную возможность продолжить грудное вскармливание ребенка сцеженным или замороженным молоком матери. Сцеженное молоко (размороженное в ближайшее время или через 3–6 мес) по микробиологическим показателям — это безопасный продукт питания для грудного ребенка. Замороженное сцеженное грудное молоко можно считать продуктом, намного превосходящим по качеству детские молочные смеси. Необходимы обновления СанПиН 2.1.3.2630.-10 п. 3.5 для отражения технологии сохранения грудного вскармливания для больных детей, не прикладываемых с первых дней жизни к груди матери.

Ключевые слова: дети, недоношенные, грудное вскармливание, индивидуальный банк грудного молока, сцеживание, молоко-отсосы, технология хранения.

Для цитирования: Захарова Н.И., Янин В.А., Малютина Л.В., Крикунова В.Л., Халимова О.А., Хлебушкина В.М. Опыт организации индивидуального банка грудного молока в перинатальном центре. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 99–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-99-104

Organizing an individual bank of breast milk helps to preserve an alternative possibility to continue breast-feeding of a newborn baby with pumped and (or) frozen mother's milk. Pumped milk (milk defrosted not later than 3–6 months) is microbiologically safe food for a baby. Frozen pumped milk is much better than mixtures for babies. Sanitary Regulations and Standards 2.1.3.2630.-10 clause 3.5 are to be updated to reflect the technology of breast-feeding preservation for sick babies who do not have breast-feeding since the first days of life.

Key words: children, premature children, breastfeeding, individual bank of breast milk, pumping, breast pump, technology of keeping.

For citation: Zakharova N.I., Yanin V.A., Malyutina L.V., Krikunova V.L., Khalimova O.A., Khlebushkina V.M. The experience of organizing an individual bank of breast milk at the perinatal center. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 99–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-99-104

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозглашает лидирующую роль грудного вскармливания в формировании здоровья детей. У ребенка первого года жизни характер питания влияет на морфологическое и функциональное созревание всех органов и систем. Рекомендуются кормить грудным молоком ребенка первые 6 мес жизни, а в последующем, после введения прикорма сохранить грудное вскармливание до 1,5 или 2 лет [1]. Хорошо известно, что нарушение питания в этом возрасте приводит к повышению риска развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и гиперхолестеринемии в последующие возрастные периоды [2–4].

Грудное молоко, являясь лучшим питанием для ребенка с первых дней жизни, кроме того, служит важным фактором метаболического и иммунологического программирования здоровья младенца [5–9]. Питание плода, новорожденного и ребенка грудного возраста влияет на формирование метаболизма, физическое и интеллектуальное развитие, заболеваемость в дальнейшей жизни через эпигенетические механизмы [5, 10]. Грудное молоко, влияя на экспрессию гена без изменения нуклеотидной последовательности ДНК, может менять фенотип и исходы

© 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 e-mail: oot@bk.ru

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

Малютина Людмила Вячеславовна — к.м.н., доц. кафедры неонатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, неонатолог-реаниматолог отделения

реанимации Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7225-2053

Крикунова Вера Леонидовна — зав. отделением новорожденных Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-9570-1998
Хлебушкина Виктория Максимовна — неонатолог отделения патологии новорожденных Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-3062-5402

Халимова Ольга Алексеевна — неонатолог отделения новорожденных Мытищинской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1326-5422

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

заболевания даже если имеется генетическая предрасположенность к той или иной патологии [11–14]. Ученые из Университета Западной Австралии в 2007 г. выделили из грудного молока стволовые клетки [15]. Дальнейшие разработки в этой области, по-видимому, позволят проводить клеточную терапию для защиты детей от различных болезней.

Ведущим фактором, влияющим на становление лактации, является психологический настрой женщины на длительное кормление ребенка грудным молоком. «Доминанта лактации» – стойкая убежденность женщины в неоспоримых преимуществах грудного вскармливания и уверенность в том, что она сможет кормить ребенка грудью [16]. Организация успешного грудного вскармливания здоровых, а тем более больных детей в неонатальном стационаре, – очень важная задача наряду с проведением жизненно-необходимых медицинских манипуляций. Детям с различной перинатальной патологией, маловесным и недоношенным детям создание благоприятных условий для грудного вскармливания значительно облегчает течение адаптационных процессов в раннем неонатальном периоде. Больным детям иногда требуется полный или частичный временный отказ от кормления грудью с переходом на питание сцеженным материнским или донорским молоком. Однако в Российской Федерации отсутствуют существующие во многих зарубежных странах нормативные документы, разрешающие применение сцеженного материнского молока (в случае отсроченного кормления ребенка) или донорского молока.

Для поддержки успешного грудного вскармливания, даже при кормлении сцеженным грудным молоком, важен телесный контакт матери и ребенка, когда происходит не только формирование привязанности, но и дополнительная гормональная стимуляция материнской лактации, а также активация развития центральной, иммунной и эндокринной систем грудного ребенка [14]. Применение кожного контакта матери и ребенка, известного как «способ кенгуру», повсеместно используется в неонатологии, в первую очередь при выхаживании больных и маловесных детей. Присутствие родителей в неонатальном отделении 24 часа 7 дней в неделю в России, как и во всем мире, получает все большую поддержку [17, 18].

По результатам исследований [19, 20], вскармливание больного ребенка сцеженным грудным молоком по пищевой, биологической ценности и микробиологической безопасности приближается к вскармливанию из груди матери, что согласуется с данными зарубежных авторов. Кормление ребенка донорским молоком – второй по приоритетности способ питания после кормления материнским молоком. Рабочая группа по грудному вскармливанию ESPGHAN в 2010 г. выступила

с предложением признать грудное молоко питанием для всех новорожденных, включая недоношенных, за редкими исключениями (наследственные заболевания типа галактоземии, мальабсорбции глюкозы-галактозы и др.), а в случае невозможности вскармливания ребенка молоком матери – признать необходимость его обеспечения донорским грудным молоком. Важность обеспечения недоношенных детей грудным молоком отражена и в резолюции совещания Мировой ассоциации перинатальной медицины (WAPM). В резолюции указывается, что все увеличивающееся число доказательств преимуществ вскармливания грудным молоком ставит такое кормление и предоставление донорского молока в отсутствие материнского в число основных прав недоношенных детей [21].

Организация вскармливания здоровых и больных детей грудным молоком. Всего в мире в настоящее время насчитывается более 500 банков донорского грудного молока. В целом программа создания банков грудного молока в полной мере отвечает гуманистическому принципу отечественной и мировой медицины, заложенному в основу добровольного донорства: «От здорового – к больному» [22]. Учитывая отечественный и зарубежный опыт, а также следуя инициативе ВОЗ и ESPGHAN, Союз педиатров России в 2011 г. выступил с предложением о создании банков грудного молока в крупных детских больницах и перинатальных центрах Российской Федерации. В Научном центре здоровья детей (Москва) 26 ноября 2014 г. состоялось торжественное открытие первого в России банка донорского грудного молока [23].

В России формируются банки донорского молока. Однако необходимо отметить, что во всех родовспомогательных и детских учреждениях доступа к банку донорского молока в настоящее время нет. Функционирование банка донорского молока предусматривает соблюдение правил: отбор женщин-доноров, сбор и сортировка донорского грудного молока, порядок его бактериологического тестирования и контроля качества, протокол пастеризации, правила хранения, замораживания и размораживания.

В Российской Федерации существует незначительное число документов, отражающих основные принципы организации грудного вскармливания в лечебных учреждениях родовспоможения и детства. Очень важным представляется положение СанПиН 2.1.3.2630.-10 п. 3.5. «Порядок сбора, пастеризации, хранения грудного молока, приготовления и хранения молочных смесей», указывающий в п. 3.5.2: «для кормления новорожденного используется сцеженное грудное молоко только его матери». В регламентирующих документах не отражены технологии сохранения грудного вскармливания для больных детей, не прикладываемых с первых дней жизни к груди матери [20, 24].

Сцеженное молоко (размороженное в ближайшее время или через 3–6 мес) по микробиологическим показателям является безопасным продуктом питания для грудного ребенка. Замораживание сцеженного грудного молока практически не влияет на состав основных макро- и микронутриентов, и даже при незначительном снижении биологической ценности его можно считать продуктом, намного превосходящим по качеству детские молочные смеси [23].

Несмотря на новейшие достижения медицинской науки и практики, младенческая смертность остается на высоком уровне, в первую очередь, за счет высокой летальности недоношенных детей, особенно тех, кто родился с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Отмечаются тенденции к снижению уровня смертности маловесных недоношенных детей в неонатальном периоде и увеличение риска хронизации патологических состояний, инвалидизации и отсроченной смерти этих пациентов. Один из ведущих путей профилактики отсроченных нарушений у незрелых детей — как можно более раннее обеспечение их оптимальным и физиологическим видом питания — грудным молоком [5, 10].

Для облегчения сцеживания грудного молока хорошо себя зарекомендовали и широко используются специальные медицинские приспособления — молокоотсосы, которые делают этот процесс удобным и безболезненным. Важность организации действительно комфортного и щадящего сцеживания имеет первостепенное значение, поскольку в большинстве случаев женщины, вынужденные сцеживать грудное молоко, находятся в стрессовом состоянии. Так, данные отечественных ученых, основанные на длительном наблюдении за лактирующими женщинами, свидетельствуют, что регулярное сцеживание грудного молока в раннем лактационном периоде с помощью молокоотсосов представляет собой эффективную меру по поддержке, стимуляции и сохранению лактации длительное время. Наличие современных технологических возможностей по сбору грудного молока — контейнеров и пакетов, позволяет создавать запасы грудного молока (индивидуальные банки) не только в лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения и детства, но и непосредственно в домашних условиях.

Таким образом, несмотря на наличие большого количества ситуаций, временно исключающих возможность прикладывания ребенка к материнской груди, существует альтернативная возможность продолжить вскармливание ребенка сцеженным и (или) замороженным молоком матери, сохраняя при этом большинство преимуществ естественного вскармливания [20]. Наличие нерешенных вопросов по организации грудного вскармливания определяет актуальность проблемы и обуславливает необходимость совершенствования действующих и разра-

ботки новых технологий его поддержки у здоровых и больных детей.

Опыт формирования индивидуального банка грудного молока. Организация индивидуального банка грудного молока в нашем перинатальном центре основана на некоторых принципиальных аспектах оказания медицинской помощи женщинам и детям, семейно ориентированном родовспоможении в соответствии с рекомендациями ВОЗ, санитарными правилами и нормативами [1]. Подготовка семьи к родам начинается в одноименной школе консультативно-диагностического центра. Особое внимание уделяется вопросам подготовки и психологического настроя на естественно проходящие роды, грудное вскармливание, уход за новорожденным.

Участие в родах мужа или любого близкого для роженицы человека очень приветствуется. Присутствующие выбирают сами или чистую домашнюю одежду, или стерильный одноразовый халат. Практикуется активное участие папы в виде первичного кожного контакта в родильной палате и без ограничения по времени в индивидуальной палате совместного пребывания мамы и новорожденного. Независимо от метода родоразрешения все дети в индивидуальных родовых палатах и в операционной прикладываются к груди матери или обязательно получают молозиво одним из способов (стерильные шприц, мензурка, ложечка в укладке для новорожденного). В отсутствие противопоказаний новорожденные в течение 2 ч пребывания в индивидуальной родовой палате находятся с мамой, прикладываются к груди и вместе переводятся в послеродовое отделение.

Для создания условий становления лактации и исключительно грудного кормления после операции «кесарево сечение» мама и ребенок также остаются вместе, если нет показаний к их разлучению, к которым относятся реанимация и интенсивная терапия, оказываемая матери и новорожденному. В палате интенсивного наблюдения за женщиной после оперативного родоразрешения имеется вход в смежную палату для ребенка. Мать слышит, видит и кормит малыша по требованию.

Обязательно принимается во внимание информированное согласие женщины на все медицинские процедуры, необходимые новорожденному, и ее участие в их проведении — неонатальный скрининг на врожденные и наследственные заболевания, оценка слуха, функционального состояния сердца и вакцинация. Введение в штат медицинской сестры по грудному вскармливанию — очень нужный и важный аспект поддержки и продвижения грудного вскармливания. Все мамы обучаются правильному прикладыванию к груди. Оцениваются риски невозможности кормить у груди для того, чтобы предложить женщине и обучить ее одному из возможных методов сохранения грудного кормления ребенка. Работа медицинской

сестры по грудному вскармливанию не отвлекает врачей, акушеров и медицинских сестер от выполнения должностных обязанностей. Ранняя выписка матери и малыша осуществляется на 3-и сутки и ранее по желанию женщины.

В перинатальном центре работают неонатальное отделение реанимации и интенсивной терапии, создающее возможность круглосуточного пребывания родителей с малышом, а также отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, совместного пребывания ребенка с мамой при свободном их посещении родственниками. К основным положениям обеспечения формирования здоровья детей в этих отделениях относится принцип вскармливания новорожденных молоком их матерей. Для этих отделений с целью обеспечения полноценным питанием детей, преимущественно грудным молоком их мам, организована молочная комната. Круглосуточный режим работы медицинской сестры молочной комнаты обеспечивает выполнение санитарно-эпидемиологических правил при подготовке бутылочек, сосок, деталей молокоотсосов и других приспособлений, помогающих быстро освоить процедуру сцеживания грудного молока и научить мам грудному вскармливанию больных новорожденных и недоношенных детей, не способных временно питаться у груди матери. К функциональным обязанностям медицинской сестры молочной комнаты относятся обучение матерей отделений правилам сцеживания грудного молока, его сбор, маркировка, замораживание и хранение для каждого малыша в системе индивидуального банка грудного молока. Медицинская сестра при необходимости обеспечивает размораживание порций молока для новорожденного.

Индивидуальный банк грудного молока — удобный и современный способ сохранения грудного вскармливания у ребенка в различных жизненных ситуациях, не позволяющих осуществлять полноценное кормление из груди матери. Индивидуальный банк представляет собой запасы замороженного сцеженного грудного молока, собранные от одной женщины и размещенные порционно в удобные емкости, хранящиеся при низких температурах (-20°C) и готовые к применению для кормления ребенка в любой момент. При формировании индивидуального банка грудного молока мы использовали рекомендации О.Л. Лукояновой (2016) [20].

Для создания запасов грудного молока женщины сами выбирают способ сцеживания. Удобнее сцеживаться с помощью молокоотсоса, который обеспечивает комфортное, щадящее и быстрое опорожнение молочной железы. Во всех отделениях для новорожденных детей организованы уголки комфортных условий для сцеживания грудного молока. На столике перед креслом размещены памятки по обработке рук и правилам сцеживания, электроотсосы,

пакетики и детали молокоотсоса в стерильной упаковке, а также электромолокоотсосы. Следует отметить, что женщины предпочитают сцеживать молоко в палате, не покидая своего малыша. В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных электрические и механические молокоотсосы используют почти 95% женщин, при преждевременных родах — более 55% женщин, при рождении детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела — 100%.

В случае невозможности прикладывания ребенка к груди матери необходимо максимально полное сцеживание молока из обеих молочных желез каждые 3–3,5 ч (при хорошей установившейся лактации возможно поочередное сцеживание из одной и другой молочной железы через такой же промежуток времени). Сцеживают в специальный контейнер для грудного молока. После сцеживания молоко помещают в холодильник, где оно может храниться при температуре $4-6^{\circ}\text{C}$ в течение 24 ч и используется на протяжении этого времени для кормления ребенка. Неиспользованное за сутки молоко можно заморозить. В случае если молоко собирается для создания запасов, то сразу после сцеживания эту порцию охлаждают в холодильнике в течение 30 мин и замораживают. Если женщина в течение дня несколько раз сцеживает небольшие порции молока, то после предварительного охлаждения они каждый раз могут доливаться к предыдущей порции, хранящейся в холодильнике в отдельном контейнере, который в конце суток должен быть помещен в морозильную камеру.

Размораживать молоко можно, помещая его на ночь в морозильную камеру ($4-6^{\circ}\text{C}$), подогревая под струей теплой воды или в подогревателе для детского питания. Размороженное грудное молоко не требует пастеризации, не подлежит повторному замораживанию, его хранят в холодильнике ($4-6^{\circ}\text{C}$) и используют в течение 24 ч. Обогазаторы грудного молока для кормления глубоко недоношенного ребенка могут по необходимости добавляться в приготовленные порции.

Применение новых технологий поддержки грудного вскармливания, включающих создание индивидуального банка грудного молока, позволяет обеспечить больного и недоношенного ребенка иммунобиологической защитой в критический период жизни, а большинству женщин сохранить успешную лактацию. Международные инициативы по охране грудного вскармливания обеспечивают внедрение новых технологий для поддержки этого вида вскармливания, которые нуждаются в дальнейшем всестороннем изучении и научном обосновании. Эпигенетические факторы грудного молока позволяют предполагать его приоритетность для вскармливания младенцев, что требует сохранения лактации у матерей.

Заключение

Трехлетний опыт создания в перинатальном центре индивидуального банка грудного молока показал необходимость и эффективность такого банка в плане обеспечения детей грудным вскармливанием; отмечены тенденция к снижению частоты развития ретинопатии у недоношенных

детей с 2,6 до 2,3%, улучшение процессов толерантности к питанию, сокращение числа случаев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, потери массы тела детей в период болезни и лечения. Из отделений перинатального центра 95,4% детей выписывались домой на грудном вскармливании, у кормящих женщин не регистрировались маститы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.05.2010 №8 (ред. от 10.06.2016) «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность". www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104071/ [Resolution of the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation of 18.05.2010 N58 (edition of 10.06.2016) «About the approval of SanPiN 2.1.3.2630-10 «Sanitary and epidemiological requirements to the organizations performing medical activity» (in Russ.)].
2. Anjos T., Altmae S., Emmett P., Tiemeier H., Ciosa-Monasterolo R., Luque V., Wiseman S. et al. Nutrition and neurodevelopment in children: Focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1825–1842. DOI: 10.1007/s00394-013-0560-4
3. Barker D.J. Developmental origins of chronic disease. *Public Health* 2012; 126: 185–189. DOI: 10.15406/ipcb.2018.04.00123
4. Koletzko B., Brands B., Poston L., Godfrey K., Demmelmair H.; Early Nutrition Project. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 371–378. DOI: 10.1159/000358453.
5. Лукьянова О.Л., Боровик Т.Э. Нутритивная эпигенетика и эпигенетические эффекты человеческого грудного молока. *Вопросы питания* 2015; 5: 4–15. [Lukyanova O.L., Borovik T.E. Nutritive epigenetics and epigenetic effects of human breast milk. *Voprosi pitaniya* 2015; 5: 4–15. (in Russ.)].
6. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка (учебное пособие для студентов и врачей). СПб: Фолиант, 1998; 259. [Vorontsov I.M., Fateeva E.M. Natural feeding of children, its importance and support. Saint Petersburg: Foliant, 1998; 259. (in Russ.)].
7. Киселева Е.С., Мохова Ю.А. Грудное молоко и его компоненты: влияние на иммунитет ребенка. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010; 89: (6): 62–69. [Kiseleva E.S., Mikhova Yu.A. Breast milk and its components: the effect on the immunity of the child. *Pediatrics* 2010; 89: (6): 62–69. (in Russ.)].
8. Verduci E., Banderali G., Barberi S., Radaelli G., Lops A., Betti F. et al. Epigenetic Effects of Human Breast Milk. *Nutrients* 2014; 6: 1711–1724. DOI 10.3390/nu6041711
9. World Health Organization. Long-Term Effects of Breastfeeding: A Systematic Review. WHO: Geneva, Switzerland, 2013; 125.
10. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 29: 827–841. DOI: 10.1542/peds.2011-3552
11. Lillycrop K.A., Burdge G.C. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes* 2011; 35: 72–83. DOI 10.1007/978-3-319-12766-8_8
12. Liotto N., Miozzo M., Gianni M.L., Taroni F., Morlacchi L., Piemontese P. et al. Early nutrition: The role of genetics and epigenetics. *Pediatr Med Chir* 2009; 31: 65–71. DOI 10.1007/s10522-010-9293-4
13. Minekawa R., Takeda T., Sakata M., Hayashi M., Isobe A., Yamamoto T. et al. Human breast milk suppresses the transcriptional regulation of IL-1beta-induced NF-kB signaling in human intestinal cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: 1404–1411.
14. Nobili V., Bedogni G., Alisi A., Pietrobattista A., Alterio A., Tiri-belli C., Agostoni C.A. Protective effect of breastfeeding on the proffession of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Dis Child* 2009; 94: 801–805. DOI 10.1136/adc.2009.159566
15. Hassiotou F., Beltran A., Chetwynd E., Stuebe A.M., Twigger A.J., Metzger P. et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells* 2012; 30(10): 2164–2174. DOI: 10.1002/stem.1188
16. Гмошинская М.В. Факторы, влияющие на лактацию. *Вопросы современной педиатрии* 2013; 12(2): 139–141. [Gmoshinskaya M.V. The Factors influencing lactation. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2013; 12(2): 139–141. (in Russ.)].
17. Blomqvist Y.T., Rubertsson C., Kylberg E., Joreskog K., Nyqvist K.H. Kangaroo Mother Care helps fathers of preterm infants gain confidence in the paternal role. *J Adv Nurs* 2012; 68(9): 1988–1996. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05886.x
18. Greisen G., Mirante N., Haumont D., Pierrat V., Pallas-Alonso C.R., Warren I. et al. ESF Network. Parents, siblings and grandparents in the Neonatal Intensive Care Unit. A survey of policies in eight European countries. *Acta Paediatr* 2009; 98 (11): 1744–1750. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01439.x.
19. Лукьянова О.Л. Сцеженное материнское молоко: за и против. *Вопросы современной педиатрии* 2010; 9(2): 80–83. [Lukyanova O.L. Expressed mother's milk: Pros and cons. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2010; 9(2): 80–83. (in Russ.)].
20. Лукьянова О.Л., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Беляева И.А., Фурцев В.И. Создание индивидуального «банка» грудного молока: потребности и возможности. *Вопросы современной педиатрии* 2014; 13(2): 101–106. [Lukyanova O.L., Borovik T.Eh., Yatsyk G.V., Belyaeva I.A., Furtsev V.I. Creating an individual «bank» of breast milk: needs and opportunities. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2014; 13(2): 101–106. (in Russ.)].
21. Камалова А.А. Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей — тема для размышлений. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(6): 92–98. [Kamalova A.A. Updated European recommendations on the introduction of complementary food in children — subject for thought. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2017; 62(6): 92–98. (in Russ.)]. DOI:10.21508/1027–4065
22. Arslanoglu S., Ziegler E.E., Moro G.E. World Association of Perinatal Medicine (WAPM) Working Group on Nutrition. Recommendations for perinatal practice. Donor human milk in preterm infant feeding: evidence and recommendations. *J Perinatal Med* 2010; 38(4): 347–35. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a

23. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Маянский Н.А., Катосова Л.К., Калакутская А.Н. и др. Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность. Вопросы современной педиатрии 2011; 10(1): 28–33. [Lukoynova O.L., Borovik T.E., Belyaeva I.A., Mayansky N.Ah. Katosova L.K., Kalakutskaya A.N. et al. Effect of freezing and storage duration of expressed breast milk on its nutritional,

biological value and microbiological safety. Voprosy sovremennoj pediatrii 2011; 10(1): 28–33. (in Russ.)].

24. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России, 2009; 68. [The national program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation. Moscow: Sojuz pediatrov Rossii, 2009; 68. (in Russ.)].

Поступила: 14.04.19

Received on: 2019.04.14

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.

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей

Б.М. Блохин¹, О.В. Шамшева^{1,2}, Н.Л. Черная³, И.Г. Ситников³, С.Г. Лазарева⁴,
Н.Б. Бальцерович⁵, О.А. Перминова⁶, О.В. Жиглинская⁷, М.Ю. Кошавцева⁸

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

²ООО «Центр вакцинопрофилактики "ДИАВАКС (Диагностика и вакцины)» Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁴ГБУЗ «Детская городская поликлиника №71», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ГБУЗ «Детская городская поликлиника №45», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ГБУЗ Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5», Пермь, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская поликлиника №44 Санкт-Петербурга», Санкт-Петербург, Россия;

⁸ГБУЗ «Детская городская больница №22», Санкт-Петербург, Россия

Results of a multicentre double-blind placebo-controlled randomized trial of the liquid form of Anaferon for children in the treatment of acute upper respiratory tract infections

B.M. Blokhin¹, O.V. Shamsheva^{1,2}, N.L. Chernaya³, I.G. Sitnikov³, S.G. Lazareva⁴,
N.B. Balzerovich⁵, O.A. Perminova⁶, O.V. Zhiglinskaya⁷, M.Yu. Koshavtseva⁸

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

² Immunization Services Center "DIAVAX", Moscow, Russia;

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

⁴ Children's City Out-Patient Clinic No. 71, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Children's City Out-Patient Clinic No. 45, Saint Petersburg, Russia;

⁶ Perm Children's City Out-Patient Clinic No. 5, Perm, Russia;

⁷ Children's City Out-Patient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia;

⁸ Children's City Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — основная причина заболеваемости детей. Симптоматическая терапия недостаточно эффективна и требует дополнительного назначения лекарственных препаратов с этиотропным механизмом действия. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с дизайном superiority была изучена жидкая форма Анаферона детского.

Методы. С использованием интерактивной голосовой системы 142 ребенка от 1 мес до 3 лет 11 мес 29 дней с ОРИ верхних дыхательных путей (ВДП) были рандомизированы в группы детей, получающих Анаферон детский (71) и плацебо (71). Период лечения составил 5 дней, период наблюдения — 14 дней. Первичными критериями эффективности были средняя продолжительность и тяжесть течения респираторного заболевания.

Результаты. Все 142 пациента были рандомизированы и вошли в ИТТ (Intention to treat) анализ; 140 пациентов (по 70 в каждой группе) вошли в РР-анализ. Пациенты группы Анаферона детского имели лучшие результаты по длительности ОРИ по сравнению с группой плацебо ($87,7 \pm 31,5$ ч против $103,3 \pm 19,4$ ч; $p=0,007$). Показана эффективность Анаферона детского по таким показателям, как тяжесть течения заболевания (ИТТ-анализ: $p=0,0004$), суммарная выраженность симптомов заболевания (ИТТ-анализ: ANOVA: фактор «Группа» $p=0,004$; фактор «День» $p<0,0001$), доля пациентов с выздоровлением (Log-rank тест; $p=0,035$). Не было различий между группами по сопутствующей терапии (ИТТ-анализ: ANOVA фактор «Группа·День» $p=0,88$), частоте развития бактериальных осложнений ($p=1,0$), нежелательных явлений (критерий Фишера: $p=0,5321$). Зарегистрировано 14 случаев нежелательных явлений (в группе Анаферона детского — 10, в группе плацебо — 4) у 11 пациентов. Клинически значимых нежелательных явлений не было. Ни одно нежелательное явление не имело определенной или вероятной связи с исследуемым препаратом.

Заключение. Анаферон детский показал свою эффективность и безопасность в лечении ОРИ у детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, противовирусная терапия, интерферон-гамма, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Для цитирования: Блохин Б.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л., Ситников И.Г., Лазарева С.Г., Бальцерович Н.Б., Перминова О.А., Жиглинская О.В., Кошавцева М.Ю. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(4): 105–113. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–105–113

Acute respiratory infections (ARI) are major causes of morbidity in children. Symptomatic treatment is insufficiently effective and requires additional drugs with etiotropic action. This multi-center double blind placebo-controlled randomized clinical study with superiority model design considers a liquid formulation of Anaferon for children.

Methods. The study included 142 children from 1 month to 3 years 11 month 29 days old with ARI of the upper respiratory tract. They were randomized into Anaferon for children and Placebo groups (71 in each group) via interactive voice randomization system. The treatment period was 5 days, observation period — 14 days. The average duration of the symptoms and the severity of the respiratory disease were used as primary efficacy endpoints.

Results. All 142 patients were randomized and included into ITT (Intention to treat) analysis. 140 patients (70 patients in each group) were included into PP-analysis. The patients in the Anaferon for children group had better results with average duration of ARI as compared to the Placebo group (87.7 ± 31.5 h vs. 103.3 ± 19.4 h; $p = 0.007$). The authors marked efficacy of Anaferon for children in such parameters as disease severity (ITT-analysis: $p = 0.0004$), total severity of disease symptoms (ITT-analysis: ANOVA: "Group" factor $p = 0.0004$; "Day" factor $p < 0.0001$), and percentage of recovered patients (Log-rank test, $p = 0.035$). There were no discrepancies between the groups in concomitant therapy (ITT-analysis: ANOVA "Group-Day" factor $p = 0.88$), bacterial complications frequency ($p = 1.0$), adverse effects (Fisher criteria: $p = 0.5321$). The authors registered 14 cases of adverse events (10 cases in Anaferon group and 4 cases in Placebo group) in 11 patients. None of the adverse events had a certain or probable relation to the studied drug.

Conclusion. Anaferon for children proved their efficiency and safety in young children with ARI.

Key words: children, acute respiratory infection, antiviral therapy, interferon-gamma, randomized, placebo-controlled study.

For citation: Blokhin B.M., Shamsheva O.V., Chernaya N.L., Sitnikov I.G., Lazareva S.G., Balzerovich N.B., Perminova O.A., Zhiglinskaya O.V., Koshavtseva M.Yu. Results of a multicentre double-blind placebo-controlled randomized trial of the liquid form of Anaferon for children in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2019; 64(4): 105–113 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-105-113

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — самые распространенные заболевания у детей и взрослых во всем мире [1]. Восприимчивость к ОРИ всеобщая и высокая. Максимальная заболеваемость отмечается у детей первых месяцев и лет жизни [2, 3]. В среднем за год ребенок болеет ОРИ от 4 до 10 раз [2–4]. Симптоматическое лечение с использованием антипиретиков, назальных деконгестантов недостаточно эффективно и обуславливает необходимость назначения лекарственных препаратов с этиотропным механизмом действия [5]. Широкий спектр

респираторных патогенов и отсутствие препаратов этиотропного действия обуславливают необходимость создания лекарственных средств, обладающих универсальной противовирусной активностью [6, 7]. Основными требованиями применения их у детей служат простота в использовании [8] и доказанная эффективность.

Анаферон детский (жидкая лекарственная форма) — противовирусное средство, содержащее в качестве активного фармацевтического ингредиента аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма (ИФН γ), подвергнутые технологической обработке (сверхвысокие разведения)*, в ходе которой высвобождается особая активность, названная релиз-активностью [9]. Препарат индуцирует образование эндогенных интерферонов (ИФН γ , ИФН α/β), а также сопряженных с ними цитокинов (интерлейкина-2, -4, -10), улучшает лиганд-рецепторное взаимодействие ИФН γ со своим рецептором, стимулирует функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров, Т-эффекторов, Т-хелперов (Тх), является индуктором смешанного Тх1- и Тх2- иммунного ответа [9, 10]. Проведенные ранее клинические исследования показали эффективность и безопасность твердой лекарственной формы (таблетки) Анаферона детского для лечения и профилактики ОРИ [11].

В данной работе представлены результаты исследования новой жидкой лекарственной формы Анаферона детского.

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности Анаферона детского (капли) в условиях двойного слепого плацебо-контроля.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось на базе 8 амбулаторных центров Российской Федерации в период с января по апрель 2015 г. во время сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРИ.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Анаферон детский (https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=27ff05f1-491a-4000-a2ee-e23178277825&t=)

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Блохин Борис Моисеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4762-5975
e-mail: blokhinb@gmail.com

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, генеральный директор ООО «Центр вакцинопрофилактики "ДИАВАКС (Диагностика и вакцины)"», ORCID: 0000-0002-6033-6695
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Черная Наталья Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2647-0679

Ситников Иван Германович — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских болезней Ярославского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2821-433X
150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Лазарева Светлана Геннадьевна — врач-аллерголог, СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника №71» Санкт-Петербург, Россия
194354, Санкт-Петербург, проспект Энгельса, 44, корпус 1
Бальцерovich Нина Борисовна — районный аллерголог-иммунолог, СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника №45»,
ORCID: 0000-0001-8356-2284

193312, Санкт-Петербург, Товарищеский пр., д. 10, корпус 3

Перминова Ольга Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии, ГБУЗ Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5»,
ORCID: 0000-0002-6194-1408

614000 Пермь, ул. Советской Армии, д. 10

Жиглинская Ольга Владимировна — педиатр, аллерголог-иммунолог, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №44»,
ORCID: 0000-0002-0562-9380

192212 Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 25

Кошавцева Марина Юрьевна — зав. инфекционно-боксированным отделением СПб ГБУЗ «Детская городская больница №22»
196657 Санкт-Петербург, Колпино, Заводской пр., 1

Участники. В исследование включали амбулаторных пациентов — мальчиков и девочек — в возрасте от 1 мес до 3 лет включительно с клиническими проявлениями ОРИ верхних дыхательных путей в течение 1-х суток от начала заболевания. Пациентов включали равномерно (соотношение 1:1) в соответствии с их принадлежностью к той или иной возрастной группе: 1 мес — 1 год 11 мес 29 дней; 2 года — 3 года 11 мес 29 дней. Число пациентов в группах было одинаковым.

Критерии включения и исключения. Критериями включения были клинически установленный диагноз ОРИ верхних дыхательных путей — температура тела не менее 37,8 °С на момент осмотра врачом; выраженность симптомов ≥ 3 баллов (как минимум 1 общий симптом и 1 симптом со стороны носа/горла и грудной клетки); первые 24 ч от начала проявлений ОРИ.

Критериями исключения были наличие показаний к госпитализации или назначению антибактериальных препаратов, подозрение на начальные проявления заболеваний, имеющих сходную с ОРИ симптоматику (другие инфекционные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте системных заболеваний соединительной ткани), первичный или вторичный иммунодефицит, онкологические и аутоиммунные заболевания, поливалентная аллергия, обострение или декомпенсация хронического заболевания, прием запрещенных сопутствующих препаратов в течение 2 нед до включения в исследование, а также психическое расстройство или злоупотребление алкоголем/наркотиками родителей/усыновителей пациента.

Процедуры исследования и терапия. Дизайн исследования представлен в таблице 1. Первый визит осуществлялся на дому. После подписания формы информированного согласия проводилось общеклиническое обследование пациента со сбором анамнеза, регистрацией демографических данных, сопутствующей терапии и объективным осмотром пациента с оценкой тяжести симптомов ОРИ.

Родителям/законным представителям пациента был выдан дневник и проведен инструктаж по его заполнению. В нем отмечались значения аксиллярной температуры тела (ежедневно утром и вечером) и выраженность основных симптомов ОРИ в баллах, которые в дальнейшем использова-

лись для подсчета суммарного индекса тяжести заболевания при статистической обработке данных.

Период наблюдения составил 14 сут. Температуру тела пациента фиксировал врач в ходе объективного осмотра на 1, 3 и 6-й дни и родитель/усыновитель, ухаживающий за ребенком (2 раза в день — утром и вечером на 1–5-й дни).

Тяжесть симптомов заболевания исследователь оценивал во время объективного осмотра пациента на 1, 3 и 6-й дни, а также регистрировал по данным дневника пациента (заполненного ранее проинструктированным родителем) на 2–5-й день. На основании балльной оценки тяжести всех симптомов заболевания (включая температуру тела) при последующей статистической обработке подсчитывали суммарный индекс тяжести ОРИ. Он был использован в целях построения кривой и подсчета «площади под кривой» для оценки тяжести течения болезни. Суммарный индекс тяжести ОРИ рассчитывался на основе балльной оценки 11 показателей по шкале от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптомов — общих (измененная или нарушенная активность/нарушенное поведение, нарушенный аппетит или отказ от кормления, болезненный/отличающийся от обычного внешний вид, нарушенный/измененный сон), со стороны носа (выделения из носа, заложенность носа/затрудненное носовое дыхание, чихание), со стороны горла и грудной клетки (хрипота/охриплость голоса, боль в горле, кашель), и температуры тела ($\leq 37,3^\circ\text{C}$, $37,4\text{--}38,0^\circ\text{C}$, $38,1\text{--}39,0^\circ\text{C}$, $\geq 39,1^\circ\text{C}$). При отсутствии симптома ему присваивалось 0 баллов, легкая, умеренная и сильная выраженность каждого симптома оценивалась в 1, 2 и 3 балла соответственно. Значение суммарного индекса могло варьировать от 0 (полное отсутствие симптомов) до 33 баллов (все оцениваемые симптомы выражены максимально).

Визит 2 (3-й день) и визит 3 (6-й день) осуществлялись на дому или в медицинском центре. В ходе визитов врач осматривал пациента и оценивал динамику выраженности симптомов, регистрировал сопутствующую терапию, контролировал заполнение дневника, дополнительно оценивал комплаентность (6-й день). На 14-й (± 1) день проводился телефонный контрольный визит (визит 4) с целью опроса родителей о состоянии пациента, наличии/отсутствии у него осложнений, возможном применении антибактериальных препаратов.

Таблица 1. Дизайн исследования.

Table 1. Study design.

День 1 (Визит 1)	День 3 (Визит 2)	День 6 (Визит 3)	День 14±1 (Визит 4)
Сбор анамнеза, осмотр пациента. Включение и рандомизация. Начало лечения (Анаферон детский или плацебо)	Лечение и заполнение дневника. Осмотр исследователем	Осмотр исследователем	Отсроченный «телефонный» визит

При соответствии критериям включения и в отсутствие критериев исключения на визите 1 (День 1) пациента включали в исследование и рандомизировали в одну из двух групп: пациенты 1-й группы принимали жидкую форму Анаферона детского по следующей схеме: внутрь, вне приема пищи по 10 капель на прием, в первые 2 ч каждые 30 мин, затем до конца дня еще 3 раза через равные промежутки времени, со 2-х по 5-е сутки — по 10 капель 3 раза в день. Продолжительность терапии 5 сут. Пациенты 2-й группы получали плацебо, аналогичное по внешнему виду и органолептическим свойствам исследуемому препарату, по схеме приема Анаферона детского в течение 5 сут.

Пациенты обеих групп могли получать симптоматическую терапию ОРИ верхних дыхательных путей исходя из принятых стандартов лечения, включая отхаркивающие средства, муколитики, назальные деконгестанты, при необходимости — дезинтоксикационную терапию, а при развитии бактериальных осложнений ОРИ — антибактериальные препараты. В случае повышения температуры тела $>38,5^{\circ}\text{C}$ (или $38,0^{\circ}\text{C}$ для пациентов с хроническими заболеваниями легких, сердца или нервной системы) были разрешены следующие жаропонижающие средства: парацетамол 120 мг/мл, ибупрофен 100 мг/5 мл, метамизол натрия (для детей >3 мес и ≥ 5 кг массы тела только по назначению врача — для оказания неотложной помощи при некупируемой парацетамолом/ибупрофеном гипертермии, парентерально). Разрешенные жаропонижающие средства выдавались родителям при первом посещении. Другие жаропонижающие, все противовирусные (кроме исследуемого препарата), иммуностимуляторы и иммунодепрессанты, иммунные сыворотки и иммуноглобулины, вакцины, противоопухолевые препараты были запрещены.

Критерии эффективности (первичные и вторичные точки). Средняя длительность заболевания по данным дневника пациента и тяжесть течения болезни были первичными критериями эффективности. Суммарный индекс тяжести ОРИ подсчитывался на основании балльной оценки выраженности всех симптомов заболевания (температура тела, общие симптомы, симптомы со стороны носа/горла и грудной клетки) в каждый из 5 дней лечения и использовался в целях построения кривой и подсчета «площади под кривой» для оценки тяжести течения ОРИ.

Вторичными критериями эффективности были доля пациентов с выздоровлением на 2, 3, 4 и 5-й дни наблюдения, средняя длительность лихорадки (температуры тела $>37,3^{\circ}\text{C}$), средние значения утренней и вечерней температуры тела, доля пациентов с нормализацией температуры тела на 2–5-й дни наблюдения ($\leq 37,3^{\circ}\text{C}$), число приемов жаропонижающих препаратов, доля пациентов, у которых отмечено ухудшение заболевания (бактериальные осложнения, госпитализация).

Определение размера выборки. Оценку размера выборки для анализа эффективности проводили с учетом превосходства исследуемого препарата над плацебо (дизайн «superiority»). Предполагалось, что разница между средней длительностью заболевания в группе Анаферона детского и группе плацебо составит не менее 0,5 дня, а стандартное отклонение в обеих группах не будет превышать 1,0 дня. Вероятность ошибки первого рода « α » допускалась менее 5%, а мощность статистических критериев « $P=(1-\beta)$ » принималась равной 80%. Использовались двусторонние статистические критерии. Исходя из указанных предположений и возможного выбывания не менее 10% пациентов в процессе скрининга, а также в ходе исследования по различным причинам требовалось включение как минимум 142 пациентов (по 71 пациенту в каждую группу).

Пациенты были рандомизированы в группы Анаферона детского и плацебо с использованием интерактивной голосовой системы на основе генератора случайных чисел. Эта система обеспечивала правильное и равномерное распределение пациентов по группам лечения в зависимости от возраста и пола. Внутри групп лечения пациенты были стратифицированы в соотношении 1:1 по возрасту: 1 мес — 1 год 11 мес 29 дней; 2 года — 3 года 11 мес 29 дней. О том, в какую группу включен пациент, не было известно ни исследователям, ни пациентам (и их родителям).

Статистика. Для оценки непрерывных и интервальных случайных величин использовали такие критерии, как t -критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона (в зависимости от результата проверки данных на нормальность распределения) и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Для оценки частот и пропорций применяли точный критерий Фишера, критерий χ^2 , тест Log-rank. В качестве поправки на множественность сравнений применяли критерий Бонферрони. Обработку данных и все статистические расчеты производили с использованием статистического пакета SAS-9,3.

Результаты

Характеристика исследуемых групп. Всего в исследование с клиническими проявлениями ОРИ верхних дыхательных путей были включены и рандомизированы 142 пациента (total set), по 71 участнику в каждую группу. Период включения пациентов в исследование — с 22 января по 15 апреля 2015 г. Последний зарегистрированный пациент завершил исследование 29 апреля 2015 г. Число пациентов выборки total set совпадало с числом «включенных и рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата»; эта выборка использовалась для оценки безопасности и переносимости исследуемой терапии ($n=142$; safety population). Все рандомизированные пациенты ($n=142$) составили выборку full analysis set; на основании резуль-

татов лечения больных из этой выборки проводили intention to treat (ITT-set) анализ эффективности. Выборку для РР-анализа (Per protocol) составили 140 пациентов: 70 — из группы Анаферона детского и 70 — из группы плацебо. Подробная информация представлена на рисунке.

Сопутствующие хронические заболевания, не являющиеся критериями исключения участников, наблюдались у 30% детей в группе Анаферона детского и у 34% участников группы плацебо.

Демографические характеристики пациентов приведены в табл. 2. Существенных различий в возрастном и половом распределении между группами не наблюдалось (в обеих анализируемых выборках — ITT и РР). Средний возраст всех участников исследования составил $1,8 \pm 1,0$ года в группе исследуемого препарата и $1,9 \pm 1,0$ года в группе плацебо; в этих группах было 36 (51%) и 32 (45%) девочки соответственно (ITT-анализ, без существенной разницы). Детей младше 2 лет в группе Анаферона детского было 59%, в том числе до 1 года — 25%, в группе плацебо — 52 и 28% соответственно.

Степень тяжести общих и катаральных симптомов у детей обеих групп варьировала от легкой до тяжелой. Средний суммарный индекс тяжести заболевания, рассчитанный на основании выраженности всех симптомов ОРИ, включая лихорадку, составил $11,8 \pm 3,9$ балла в группе Анаферона детского и $12,5 \pm 4,7$ балла в группе плацебо. Статистический анализ показал, что обе группы были сопоставимы по степени тяжести как отдельных симптомов ОРИ, так и по суммарному индексу.

В обеих группах большинству пациентов были назначены разрешенные сопутствующие препараты, в основном жаропонижающие (>50% участников) и средства для ирригационно-элиминационной

терапии (>70%). Статистический анализ (точный тест Фишера) не выявил существенных различий в этих параметрах между группами, за исключением сопутствующего использования назальных деконгестантов, которые у детей группы Анаферона детского применяли в 2 раза реже (10% против 24% в группе плацебо; $p=0,04$). Антибиотики были назначены 6 (8%) детям в группе Анаферона детского и 6 (8%) детям в группе плацебо.

Анализ эффективности. Первичные критерии эффективности (конечные точки). Эффективность исследуемого препарата представлена по результатам ITT-анализа в соответствии с действующими рекомендациями [12, 13] (не отличаются от РР-анализа по большинству критериев из-за небольшой разницы между ITT- и РР-анализом). Средняя продолжительность ОРИ в группе Анаферона детского (1-я группа) составила $87,7 \pm 31,5$ ч (95% доверительный интервал — ДИ: 80,3–95,2 ч) или $3,7 \pm 1,3$ дня (95% ДИ: 3,3–4,0 дня) при медиане времени 96 ч, минимуме 24 ч и максимуме 120 ч. У пациентов группы плацебо (2-я группа) длительность ОРИ составила $103,3 \pm 19,4$ ч (95% ДИ: 98,7–107,9 ч) или $4,3 \pm 0,8$ дня (95% ДИ: 4,1–4,5 дня), медиана — 108 ч, минимальная продолжительность 48 ч, максимальная 120 ч. Статистический анализ с помощью критерия Вилкоксона показал, что средняя длительность ОРИ у пациентов группы Анаферона детского статистически значимо отличалась от продолжительности заболевания у детей группы плацебо (ITT-анализ: $p=0,007$).

Площадь под кривой для суммарного индекса тяжести у детей, принимавших Анаферон детский (1-я группа), составила $25,6 \pm 17,2$ (баллы·дни) против $33,6 \pm 17,7$ (баллы·дни) у пациентов группы плацебо (2-я группа). Медиана площади под кривой у детей 1-й группы была 20,0 (баллы·дни), а ее колебания —

Таблица 2. Демографические показатели пациентов в исследуемых группах

Table 2. Demographic characteristics of the study population

№	Показатель	Анаферон детский	Плацебо	Всего	Статистика
1	Возраст, годы, среднее ± стандартное отклонение (медиана; минимум—максимум)				
	ITT [71/71]	1,8±1,0 (1,7; 0,2—3,6)	1,9±1,0 (1,9; 0,3—3,9)	1,9±1,0 (1,8; 0,2—3,9)	t= −0,5; p=0,60
	PP [70/70]	1,8±1,0 (1,6; 0,2—3,6)	1,9±1,0 (1,9; 0,3—3,9)	1,9±1,0 (1,8; 0,2—3,9)	t= −0,6; p=0,57
2	Пол, абс. (%)				
	ITT [71/71]				
	мальчики	35 (49)	39 (55)	74 (52)	χ²=0,5; p=0,50
	девочки	36 (51)	32 (45)	68 (48)	
	PP [70/70]				
	мальчики	34 (49)	39 (56)	73 (52)	χ²=0,7; p=0,40
	девочки	36 (51)	31 (44)	67 (48)	

Примечание. ITT — ITT-анализ; РР — РР-анализ. Непрерывные данные (возраст) анализировались с помощью t -критерия Стьюдента, категориальные данные (половая принадлежность) — с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

от 5,5 до 74,3 (баллы·дни). Аналогичные показатели в группе плацебо составили 28,3, 11,8 и 108,5 (баллы·дни). Полученные результаты свидетельствовали, что тяжесть течения ОРИ у детей, получавших Анаферон детский, была существенно ниже, чем у детей группы плацебо; это подтверждали результаты статистического анализа с помощью критерия Вилкоксона ($p=0,0004$).

Таким образом, использование Анаферона детского в жидкой форме приводило к значительному уменьшению длительности заболевания и выраженности симптомов ОРИ.

Вторичные критерии эффективности (конечные точки). Динамика выздоровления также различалась в группах исследования препарата и плацебо. Доля пациентов с выздоровлением на 2-й день в группе Анаферона детского составила 9,9% (против 0 в группе плацебо), на 3-й день – 29,6% (против 4,2% в группе плацебо) и на 4-й день – 39,4% (против 18,3% в группе плацебо). Доля пациентов с выздоровлением в течение всех 5 дней лечения по результатам Log-rank-теста в группе Анаферона детского статистически значимо отличалась от доли пациентов в группе плацебо (с поправкой Бонфферони: $p=0,035$).

Наблюдалась тенденция, не достигшая статистической значимости, в сокращении продолжительности лихорадки – $47,3 \pm 30,3$ ч против $57,0 \pm 31,6$ ч (ИТТ-анализ: критерий Вилкоксона, $p=0,051$). Использование Анаферона детского в жидкой форме способствовало сокращению периода лихорадки (температура тела $>37,3$ °C) с $57,0$ ч ($2,4 \pm 1,3$ дня) до $47,3$ ч ($2,0 \pm 1,3$ дня); медиана 36 ч (1,5 дня) в группе Анаферона детского и 60 ч (2,5 дня), т.е. на 24 ч больше, чем в группе плацебо.

Средняя температура тела у пациентов от исходных $38,2 \pm 0,3$ °C существенно снизились уже на 2-й день лечения. В группе Анаферона детского средняя утренняя температура тела на 2-й день составила $37,4 \pm 0,7$ °C, вечерней – $37,4 \pm 0,8$ °C; в группе плацебо – $37,6 \pm 0,7$ и $37,5 \pm 0,8$ °C соответственно. В последующие дни лечения температура тела в течение суток оставалась в пределах нормы также в обеих группах. Однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (one-way repeated measures ANOVA) показал статистически значимое изменение утренней и вечерней температуры тела к концу курса лечения в обеих группах (ИТТ-анализ, фактор «День», $p<0,0001$), но не выявил различий

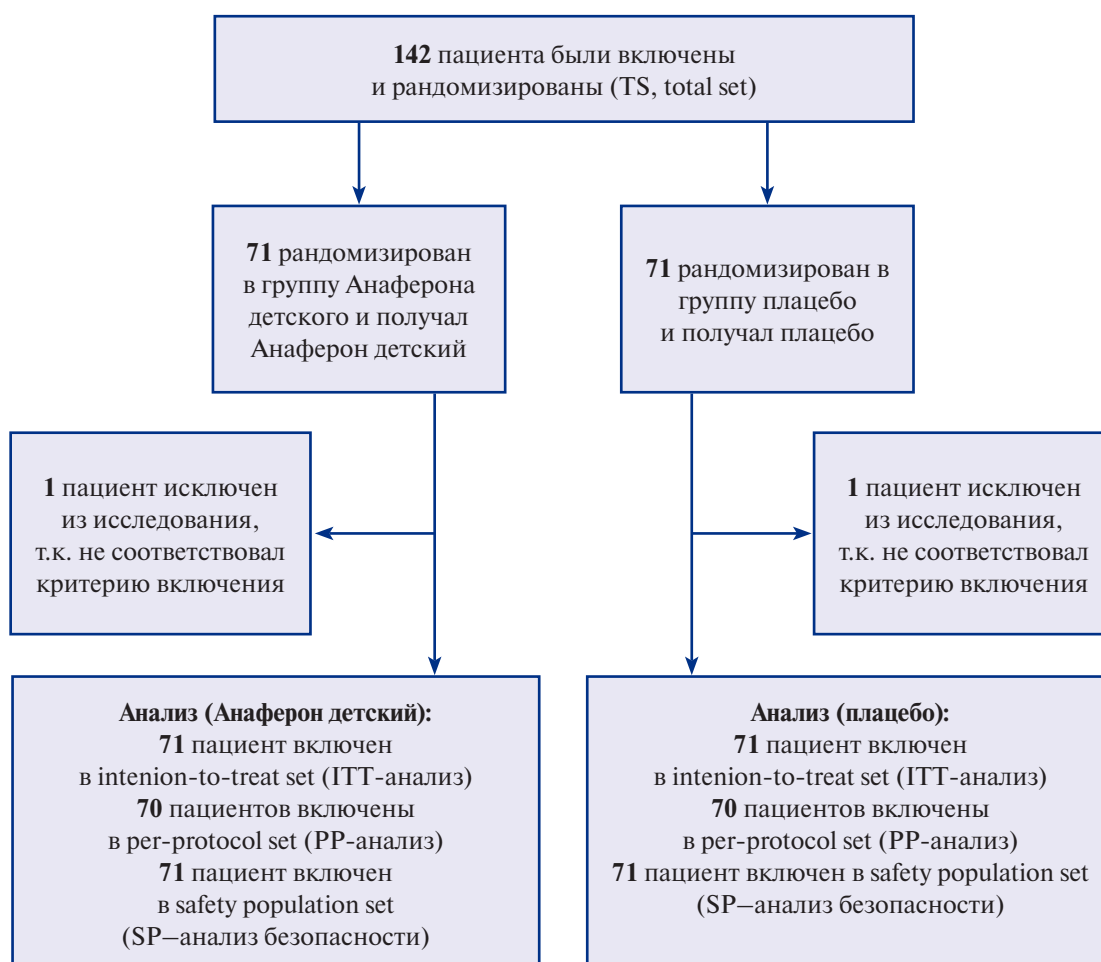


Рисунок. Схема движения пациентов в ходе клинического исследования.

Figure. The scheme of movement of patients in the clinical study.

между группами (ИТТ-анализ, фактор «Группа», $p=0,44$) либо различий во взаимодействии двух факторов (ИТТ-анализ, фактор «Группа·День», $p=0,62$).

Несмотря на сходную динамику средних результатов термометрии, доля детей с нормальной температурой тела на 2-й день лечения исследуемым препаратом была в 2 раза выше, чем на фоне приема плацебо (28,2% против 12,7%). Статистический анализ (критерий χ^2) подтвердил положительное влияние Анаферона детского на снижение доли больных с лихорадкой на 2-е сутки (ИТТ-анализ, $p=0,022$).

Положительное влияние Анаферона детского на выраженность симптомов заболевания подтвердилось результатами анализа изменений суммарного индекса тяжести ОРИ на 1, 3 и 6-й дни наблюдения пациентов. Если при включении в исследование обе группы были сопоставимы по тяжести заболевания, то в последующие дни суммарный индекс тяжести ОРИ в группе Анаферона детского по данным объективного осмотра врача снизился до $6,0 \pm 4,7$ баллов на 3-й день и $1,9 \pm 2,7$ баллов на 6-й день, что было значительно ниже, чем в группе плацебо ($8,0 \pm 4,6$ и $2,8 \pm 4,8$ баллов соответственно) и по сравнению с исходным уровнем (ИТТ-анализ: ANOVA, фактор «Группа» — $p=0,004$; фактор «День» — $p<0,0001$).

Анализ применения жаропонижающей терапии не выявил различий между двумя группами (ИТТ-анализ: ANOVA, фактор «Группа·День»; $p=0,88$). Таким образом, преимущества лечения Анафероном детским, которые доказаны результатами анализа по первичным и вторичным конечным точкам, достигались за счет самого препарата и не зависели от применения дополнительных симптоматических средств, в том числе антипиретиков.

Анализ безопасности. Всего в ходе исследования выявлено 14 нежелательных явлений (10 в группе Анаферона детского и 4 в группе плацебо) у 11 пациентов: у 7 (9,9%) в группе исследуемого препарата и у 4 (5,6%) — в группе плацебо. В 5 случаях нежелательных явлений (4 в группе Анаферона детского и 1 в группе плацебо) никакие действия не предпринимались. В 9 случаях (6 в 1-й группе и 3 во 2-й группе) была назначена дополнительная терапия. Все нежелательные явления наблюдались до их полного разрешения (выздоровления пациента). Не было выявлено ни одного клинически значимого нежелательного явления. В группе Анаферона детского ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не имело определенной (или достоверной)

связи с применением препарата. В группе плацебо был 1 случай нежелательного явления с возможной связью с назначением препаратов и 3 случая, в которых связь отсутствовала.

Частотный анализ не выявил существенных различий между группами по числу пациентов с нежелательными явлениями (критерий Фишера: $p=0,5321$) и по общему числу нежелательных явлений в группах.

Обсуждение

В данном исследовании изучалась возможность использования новой жидкой формы Анаферона детского для лечения ОРИ верхних дыхательных путей у детей первых 3 лет жизни. Исследование показало, что Анаферон детский в жидкой форме обладают преимуществом при лечении ОРИ по сравнению с плацебо.

В ходе исследования также показаны безопасность и хорошая переносимость Анаферона детского в жидкой форме. Клинически значимых нежелательных явлений не было выявлено. Ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не имело определенной (достоверной) связи с приемом исследуемого препарата. Частотный анализ не выявил статистически значимых различий между числом пациентов с нежелательными явлениями в обеих группах.

То, что исследование проводилось в одной стране в течение одного эпидемического сезона, является его ограничением. Другим ограничением было отсутствие сведений о предыдущей вакцинации пациентов. Преимущества данного исследования заключаются в его многоцентровом двойном слепом дизайне, достаточном числе участников и новой простой в использовании лекарственной форме оригинального активного детского препарата. Дальнейшие исследования должны проводиться с учетом полученных результатов и с применением их в более широкой популяции.

Исследование было зарегистрировано на clinicaltrials.gov (NCT03162458).

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты показали, что препарат Анаферон детский в виде жидкой лекарственной формы «капли для приема внутрь» является эффективным и безопасным средством для лечения острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей грудного и раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под. ред. Н. Ющука, Ю. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1058. [Infectious disease. National guideline. N. Yushchuk, Yu. Vengerov (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1058. (in Russ)].
2. Клинические рекомендации «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей». М.: Союз педиатров России, 2018. https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi2018.pdf [Clinical guidelines «Acute respira-

- tory diseases (ARI) in children. Moscow: Union of pediatricians of Russia, 2018. (in Russ)].
3. Педиатрия. Национальное руководство. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 2: 1024. [Pediatrics. National guideline. A.A. Baranov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 2: 1024. (in Russ)].
 4. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: ПедиатрЪ, 2012; 280. [Tatochenko V.K. Respiratory Diseases in children: a practical guide. Moscow: Pediatr, 2012; 280. (in Russ)].
 5. Fahey T., Stocks N., Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. Arch Dis Child 1998; 79(3): 225–230.
 6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 356. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inductors. Moscow: GEOTAR-Media, 2005; 356. (in Russ)].
 7. Каннер Е.В., Горелов А.В. Сочетанные острые респираторные инфекции у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2017; 3: 72–77. [Kanner E.V., Gorelov A.V. Mixed acute respiratory infections in children. Epidemiologia i infekcionnye bolezni. Actual'nye voprosy 2017; 3: 72–77. (in Russ)].
 8. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 4th list. World Health Organization. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/4th_EMLc_FINAL_web_8Jul13.pdf. Published April, 2013. Accessed January 12, 2018.
 9. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. Symmetry. 2018; 10(4): 103. DOI:10.3390/sym10040103
 10. Энштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук 2013; 44(3): 54–76. [Epstein O.I. The Phenomenon of release activity and the hypothesis of «spatial» homeostasis. Uspekhi fiziologicheskikh nauk 2013; 44(3): 54–76. (in Russ)].
 11. Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2015; 7(4): 23–31.
 12. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. Stat Med 1999; 18(15): 1905–1942.
 13. Ranganathan P., Pramesh C.S., Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis Perspect Clin Res 2016; 7(3): 144–146. DOI: 10.4103/2229-3485.184823

Поступила: 27.05.19

Received on: 2019.05.27

Источник финансирования:

Исследование финансировалось за счет гранта ООО НПФ «Материя Медика холдинг» (Москва, Россия). Регистрационный номер clinicaltrials.gov – NCT03162458. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статей были предоставлены ООО НПФ «Материя Медика Холдинг».

Source of financing:

The study was financed by a grant from ООО NPF «Materia Medica holding» (Moscow, Russia). The study was funded by ООО NPF 'Materia Medica Holding' and registered at clinicaltrials.gov (NCT03162458). Statistical analysis and current expenses for the processing of articles were provided by «Materia Medica holding».

Конфликт интересов:

Анаферон детский — коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО НПФ «Материя Медика Холдинг». Блохин Б.М., Лазарева С.Г., Бальзерович Н.Б., Перминова О.А., Жиглинская О.В., Шамшева О.В., Черная Н.Л., Ситников И.Г., Кошавцева М.Ю. получили грант исследователя от ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение клинических испытаний.

Conflict of interest:

Anaferon for children is a commercial drug produced and sold by «Materia Medica holding». Blokhin B.M., Lazareva S.G., Balzerovich N.B., Perminova O.A., Zhiglinskaya O.V. Shamsheva O.V., Chernaya N.L., Sitnikov I.G., Koshavtseva M.Yu. received a grant researcher from «Materia Medica holding» to conduct clinical trials.

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

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

ЗАБОТИТСЯ КАК МАМА



ПУСТЬ ДЕТИ РАСТУТ
БЕЗ ГРИППА И ПРОСТУД!



РН 000372/01



ЛП-003928

**Лауреат ежегодной премии «Марка №1 в России»
«Противовирусное средство»**

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»,
127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9, тел.: (495) 684-43-33

www.anaferon.ru

vk.com/all_mother

www.shoolofcare.ru

тел./факс: 8 (495) 684-43-43

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

реклама

Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии

Л.И. Агапитов, И.В. Черепнина

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия

Diagnostics and treatment of arterial hypertension in children and adolescents, overview of new clinical guidelines of the American Academy of Pediatrics

L.I. Agapitov, I.V. Cherepnina

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

Представлен аналитический обзор клинических рекомендаций Американской академии педиатрии от 2017 г. «Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents». В документе даны новые нормативные значения артериального давления у детей, заменен термин «предгипертензия» на «повышенное артериальное давление», предложена упрощенная классификация артериальной гипертензии у подростков старше 13 лет, пересмотрены рекомендации по проведению суточного мониторирования артериального давления и эхокардиографии. Уточнены критерии диагностики повышенной массы миокарда левого желудочка. Изменены целевые уровни артериального давления. Новое руководство, безусловно, способствует оптимизации диагностики и лечения артериальной гипертензии у детей. Вместе с тем необходим дальнейший всесторонний анализ клинических рекомендаций и оценка их практической значимости для педиатрии.

Ключевые слова: дети, подростки, артериальная гипертензия, диагностика, лечение, рекомендации.

Для цитирования: Агапитов Л.И., Черепнина И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 114–127. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–114–127

The article analyzes clinical guidelines of the American Academy of Pediatrics dd 2017 “Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents”. This document contains new values of blood pressure in children, replaces the term “prehypertension” with the term “elevated blood pressure”, provides a simplified classification of arterial hypertension in adolescents over 13 years and revises the guidelines for daily blood pressure monitoring and echocardiography. The document specifies the criteria for diagnosing increased body weight of the left ventricular myocardium, changes the target blood pressure levels. This new guidelines helps to optimize the diagnostics and treatment of hypertension in children. At the same time there is need for further comprehensive analysis of clinical recommendations and assessment of their practical significance for pediatrics.

Key words: children, adolescents, arterial hypertension, diagnostics, treatment, recommendations.

For citation: Agapitov L.I., Cherepnina I.V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension in children and adolescents, overview of new clinical guidelines of the American Academy of Pediatrics. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(4): L.I. Agapitov, I.V. Cherepnina 114–127 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–114–127

Артериальная гипертензия, как известно, является важнейшей социально-экономической и медицинской проблемой, оставаясь главным фактором риска развития ишемической болезни сердца и заболеваний мозга, доля смертности от которых в структуре общей смертности превышает 50% [1, 2]. Установлено, что «источки» повышения артериального давления находятся в детском и подростковом возрасте [3]. В настоящее время артериальная гипертензия у детей и подростков перешла из группы редко встречающейся пато-

логии в разряд повсеместно распространенной. Не подлежит сомнению более высокая эффективность профилактики и лечения артериальной гипертензии на ранних этапах ее становления, т.е. в детстве, а не на стадии стабилизации и органических повреждений. Именно поэтому проблеме артериальной гипертензии в педиатрии уделяется столь пристальное внимание, пересматриваются терминология и нормативы, меняются подходы к диагностике и лечению, регулярно разрабатываются новые клинические рекомендации.

В 2017 г. Американская академия педиатрии обновила клинические рекомендации от 2004 г. Группа экспертов, разработавших документ, поставили перед собой цель ответить на ключевые вопросы:

— каковы диагностические критерии первичной и вторичной артериальной гипертензии и каковы оптимальные способы диагностики артериальной гипертензии у детей и подростков?

© Агапитов Л.И., Черепнина И.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Агапитов Леонид Игоревич — д.м.н., зав. кафедрой терапевтических дисциплин Пятигорского медико-фармацевтического института,

ORCID: 0000-0001-5562-6594

e-mail: l.i.agapitov@pmedpharm.ru

Черепнина Инна Владимировна — преподаватель кафедры терапевтических дисциплин Пятигорского медико-фармацевтического института, ORCID: 0000-0002-5834-4012

357532 Пятигорск, проспект Калинина, д. 11

— каковы целевые уровни систолического и диастолического артериального давления у детей и подростков?

— каковы стратегические подходы к лечению артериальной гипертензии и какова эффективность немедикаментозной и лекарственной терапии?

В результате ответов на эти и ряд других вопросов были сформулированы 30 ключевых рекомендаций, основанных на анализе 15 тыс. публикаций за период с января 2004 г. по июль 2016 г., которые составили квинтэссенцию руководства (табл. 1). Каждая ключевая рекомендация имеет ссылку на уровень доказательства и силу рекомендации.

Полученные данные позволили уточнить распространенность артериальной гипертензии, которая составила 3,5% среди детского населения [5, 6]. Распространенность устойчиво «повышенного артериального давления», находящегося в диапазоне 90–94-го перцентиля или между 120/80 и 130/80 мм рт.ст., у подростков (в предыдущих рекомендациях использовался термин «предгипертензия») составляет от 2,2 до 3,5%. Таким образом, очевидно, что каждый 12-й ребенок нуждается в наблюдении педиатра и рекомендациях по снижению артериального давления. Установлено, что с наибольшей частотой (3,8–24,8%) артериальная гипертензия выявляется у детей и подростков с избыточной массой тела [7–9].

Еще одну группу риска развития артериальной гипертензии составляют дети с расстройством дыхания во сне. Артериальная гипертензия выявляется у них в 3,6–14% случаев [10]. Показано, что чем тяжелее протекает синдром апноэ во сне, тем выше вероятность формирования артериальной гипертензии [11].

Подтверждена взаимосвязь повышенных уровней артериального давления в подростковом возрасте с формированием артериальной гипертензии у взрослых, а также связь нормального артериального давления в детстве с отсутствием артериальной гипертензии у взрослых [12]. Вызывает озабоченность то, что среди взрослых пациентов, страдающих артериальной гипертензией, только 50% осведомлены о своем диагнозе. И даже зная о своем заболевании, только 50% осведомленных больных контролирует уровень своего артериального давления [13]. К сожалению, в педиатрии подобные исследования не проводились, но, экстраполируя эти данные на детей, следует, во-первых, рекомендовать расширение протокола массовых скрининг-обследований детского населения, особенно в группах риска развития артериальной гипертензии, и, во-вторых, повысить эффективность мер по контролю артериального давления.

Критерии диагностики «повышенного артериального давления», артериальной гипертензии 1-й и 2-й степени представлены в табл. 2. Как и в предыдущих рекомендациях, нормальным уровнем

артериального давления у детей до 13 лет считаются уровни систолического и диастолического артериального давления меньше 90-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и перцентиля роста. У подростков 13 лет и старше нормальными уровнями артериального давления предложено считать менее 120/80 мм рт.ст. В новом руководстве термин «предгипертензия» был заменен на «повышенное артериальное давление». Рекомендация к использованию дефиниции «повышенное артериальное давление» спорна. С одной стороны, данное определение отражает важность повышения артериального давления и призвано заострить внимание врача, пациента и его родителей на регулярном контроле и профилактических мерах, с другой стороны — его употребление вносит терминологическую путаницу, может привести к повышенной тревожности и усугубить психологическое состояние ребенка, у которого уровни артериального давления все же находятся в пограничных интервалах. Тем не менее, используя в статье термин «повышенное артериальное давление», мы подразумеваем его уровни в диапазоне 90–94-го перцентиля или между 120/80 и 130/80 мм рт.ст. у подростков.

В установлении диагноза артериальной гипертензии используются новые таблицы, основанные на результатах измерения артериального давления у 50 000 детей и подростков с нормальной массой тела (табл. 3 и 4).

Средние уровни систолического и диастолического артериального давления вычисляются на основании трех измерений, проведенных с интервалом в несколько минут. Необходимо помнить, что диагноз артериальной гипертензии 1-й или 2-й степени устанавливается при повышении артериального давления ≥ 95 -го перцентиля на 3 различных визитах. В измерении артериального давления у детей могут использоваться тонометры с осциллометрическим способом измерения. При этом они должны быть валидированы для применения в педиатрии. В случае выявления артериальной гипертензии необходимо подтвердить показания аускультативным методом.

Суточное мониторирование артериального давления прочно вошло в стандарты диагностики артериальной гипертензии в педиатрии. Продемонстрировано, что для этой цели данные суточного мониторирования артериального давления более информативны, чем результаты разовых измерений [14, 15]. Показатели суточного мониторирования артериального давления лучше коррелируют с повышением массы миокарда левого желудочка [16].

Проведение суточного мониторирования артериального давления целесообразно у детей с вторичной артериальной гипертензией, с заболеваниями почек, сахарным диабетом, ожирением, расстройствами дыхания во сне, генетическими синдромами, ассоциированными с артериальной гипертензией, а также

Таблица 1. Ключевые рекомендации [4]

Table 1. Key action statements [4]

Рекомендации	Уровень доказательства, сила рекомендации
1. Артериальное давление должно измеряться ежегодно, начиная с возраста 3 лет	C, средняя
2. Артериальное давление следует измерять у детей в возрасте ≥ 3 лет при каждом посещении врача, если они страдают ожирением, принимают лекарственные препараты, влияющие на артериальное давление, имеется почечная патология, сахарный диабет, оперированная коарктация аорты	C, средняя
3. Диагноз артериальной гипертензии устанавливается в случае, если артериальное давление, измеренное на 3 визитах, ≥ 95 перцентиля	C, средняя
4. Повышение артериального давления рекомендовано констатировать в электронных историях болезни	C, слабая
5. В диагностике артериальной гипертензии могут быть использованы тонометры с осциллометрическим способом измерения артериального давления. В случае выявления повышенного артериального давления необходимо подтвердить показания аускультативным методом	B, сильная
6. Суточное мониторирование артериального давления следует проводить детям, у которых выявляется повышенное артериальное давление в течение года или диагностируется артериальная гипертензия по результатам 3 посещений врача	C, средняя
7. Рутинное проведение суточного мониторирования артериального давления целесообразно у детей, страдающих заболеваниями с высоким риском формирования артериальной гипертензии, а также для определения тяжести артериальной гипертензии	B, средняя
8. Процедура суточного мониторирования артериального давления и оценка полученных результатов должны быть стандартизированы	C, средняя
9. У детей и подростков с подозрением на «гипертонию на белый халат» с целью подтверждения диагноза следует использовать суточное мониторирование артериального давления, при этом диагностическими критериями являются уровни систолического артериального давления и диастолического артериального давления менее 95 перцентиля и индекс времени гипертензии менее 25%	B, сильная
10. Измерение артериального давления в домашних условиях не должно быть использовано в диагностике артериальной гипертензии, маскированной артериальной гипертензии, «гипертонии на белый халат», но может быть полезно с целью контроля артериального давления после установления диагноза	C, средняя
11. Дети и подростки старше 6 лет не нуждаются в углубленном обследовании с целью выявления возможной первичной причины артериальной гипертензии, если у них имеется отягощенный семейный анамнез по заболеванию, избыточная масса тела и/или отсутствуют данные обследований, позволяющих предположить вторичный характер артериальной гипертензии	C, средняя
12. Детям и подросткам с оперированной коарктацией аорты целесообразно проведение суточного мониторирования артериального давления	B, сильная
13. У детей и подростков с повышенным артериальным давлением необходимы тщательный сбор анамнеза, изучение рациона и психоэмоционального статуса, а также медицинский осмотр с целью получения данных, позволяющих предположить вторичный генез повышения артериального давления	B, сильная
14. С целью выявления гипертрофии миокарда левого желудочка электрокардиография не рекомендуется	B, сильная
15.1. Для оценки функции левого желудочка до начала медикаментозной терапии рекомендуется эхокардиография. 15.2. Гипертрофия левого желудочка диагностируется в случае, если индекс массы миокарда левого желудочка $>51 \text{ г/м}^2,7$ у детей и подростков старше 8 лет (мальчики и девочки), а также если индекс массы миокарда левого желудочка $>115 \text{ г/площадь поверхности тела}$ для мальчиков и $>95 \text{ г/площадь поверхности тела}$ для девочек. 15.3. Показаниями к повторной эхокардиографии служат устойчивая к терапии артериальная гипертензия, концентрическая гипертрофия левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка. Контрольную эхокардиографию можно проводить с целью мониторинга степени повреждения органов-мишеней с интервалами 6–12 мес. 15.4. У детей без поражения органов-мишеней эхокардиографию проводят ежегодно. Возможен пересмотр сроков проведения эхокардиографии у детей и подростков с 2-й степенью артериальной гипертензии, вторичной артериальной гипертензией, длительно протекающей артериальной гипертензией 1-й степени, резистентной к медикаментозному лечению	C, средняя
16. Ультразвуковое исследование почек проводят с целью исключения стеноза почечной артерии у детей и подростков ≥ 8 лет, у которых подозревается вазоренальный генез артериальной гипертензии	C, средняя

Окончание таблицы 1.

Рекомендации	Уровень доказательства, сила рекомендации
17. При подозрении на вазоренальный генез артериальной гипертензии для уточнения диагноза могут быть использованы компьютерная ангиография и магнитно-резонансная ангиография. Радиоизотопная ренография у детей недостаточно информативна	D, слабая
18. При первичной артериальной гипертензии не рекомендуется рутинное тестирования на микроальбуминурию	C, средняя
19. Целевые значения артериального давления при немедикаментозной и лекарственной терапии артериальной гипертензии должны быть <90 перцентиля и <130/80 мм рт.ст. у подростков ≥ 13 лет	C, средняя
20. При выявлении повышенного артериального давления или артериальной гипертензии у детей и подростков следует рекомендовать изменение рациона питания и физическую активность в течение 3–5 дней в неделю по 30–60 мин	C, слабая
21. У детей и подростков с диагнозом артериальная гипертензия, у которых не удалось добиться снижения артериального давления немедикаментозными методами (особенно у тех, у кого выявляется гипертрофия левого желудочка, симптоматическая артериальная гипертензия, 2-я степень артериальной гипертензии) необходимо начать медикаментозное лечение с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, пролонгированных форм блокаторов кальциевых каналов и тиазидных диуретиков	B, средняя
22. Суточное мониторирование артериального давления может быть использовано для оценки эффективности проводимой терапии, в первую очередь, когда по разовым измерениям не выявляется снижения артериального давления	B, средняя
23.1. У детей и подростков с хронической почечной патологией необходимо исключать артериальную гипертензию при каждом визите к врачу. 23.2. В лечении пациентов с артериальной гипертензией и хронической почечной патологией необходимо добиваться по результатам суточного мониторирования артериального давления снижения среднего давления в течение суток менее 50-го перцентиля. 23.3. Независимо от результатов разовых измерений артериального давления у детей с хронической почечной патологией и артериальной гипертензией в анамнезе рекомендуется проведение суточного мониторирования артериального давления с целью выявления маскированной артериальной гипертензии	B, сильная
24. У пациентов с артериальной гипертензией и хронической почечной патологией рекомендуется определение белка в моче	B, сильная
25. В лечении детей и подростков с артериальной гипертензией и хронической почечной патологией в сочетании с протеинурией препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина	B, сильная
26. У детей и подростков с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа необходимо исключать артериальную гипертензию при каждом визите к врачу и начать лечение, если артериальное давление ≥ 95 -го перцентиля или >130/80 мм рт.ст. у подростков ≥ 13 лет	C, средняя
27. У детей и подростков с кризовым повышением артериального давления и возникновением жизнеугрожающих симптомов необходима незамедлительная медикаментозная терапия с применением короткодействующих антигипертензивных препаратов. При этом достижение уровней артериального давления, не превышающих более чем на 25% целевых запланированных показателей, рекомендуется в течение 8 ч	Мнения экспертов, D, слабая
28. Дети и подростки с артериальной гипертензией могут участвовать в спортивных соревнованиях после оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и состояния органов-мишеней	C, средняя
29. Детям и подросткам с артериальной гипертензией необходимо предварительное медикаментозное снижение артериального давления перед участием в спортивных соревнованиях	C, средняя
30. При достижении совершеннолетия вся информация о пациенте (этиология артериальной гипертензии, проявления, осложнения, лечение) передается терапевту и взрослому кардиологу	X, сильная

Выделены следующие уровни доказательств:

A — результат хорошо спланированных и проведенных клинических исследований, данных метаанализа. B — результат проведенных клинических исследований с незначительными ограничениями, данных многочисленных обсервационных исследований с однозначными выводами. C — результат одиночных или малочисленных обсервационных исследований, данных многочисленных исследований со значительными ограничениями и противоречивыми выводами. D — основан на мнениях экспертов, единичных наблюдениях. X — соответствует исключительным ситуациям, когда, с одной стороны, отсутствует возможность валидации исследований, а с другой стороны, имеется явное преобладание пользы или вреда.

Сила рекомендаций определяется соотношением баланса польза/вред.

на фоне проводимой терапии. Суточное мониторирование артериального давления рекомендовано для исключения у ребенка феномена «гипертонии на белый халат», критериями диагноза которого являются средние суточные уровни систолического и диастолического артериального давления менее 95-го перцентиля и индекс времени гипертензии менее 25%. По всей видимости, суточное мониторирование артериального давления в перспективе может и должно стать основным методом диагностики артериальной гипертензии и повышенного артериального давления.

При анализе этиологической структуры артериальной гипертензии установлено превалирование первичных форм. Основные симптомы, позволяющие предположить вторичный генез артериальной гипертензии, представлены в табл. 5.

У 34–79% пациентов с вторичными формами артериальной гипертензии выявляется паренхиматозные заболевания почек и нарушение их структуры. Реноваскулярный генез артериальной гипертензии установлен у 12–13% детей [17, 18]. Следует принять к вниманию, что у детей с коарктацией аорты даже после успешно выполненной репарации значительно чаще, чем в популяции, развивается артериальная гипертензия – в 17–77% случаев. Установлено неблагоприятное влияние на артериальное давление длительного воздействия на организм ребенка свинца, кадмия, ртути, фталатов [19].

В диагностике артериальной гипертензии крайне важно выявить ее возможную причину. Для этого необходимы тщательный сбор анамнеза, детальный осмотр ребенка, лабораторная и инструментальная диагностика. Необходимо изучить перинатальное развитие, характер питания пациента, адекватность физической активности, психосоциальный статус, семейный анамнез.

Основной целью лабораторной и инструментальной диагностики является обнаружение первичных причин развития артериальной гипертензии и выявление поражений органов-мишеней. Дополнительные исследования назначаются по результатам изучения анамнеза, клинической картины заболевания и результатам скрининговых тестов. Всем пациентам необходимо провести анализ мочи, ультразвуковое исследование почек у детей младше 6 лет или при изменениях в анализе мочи, биохимический анализ крови с определением уровня электролитов, мочевины, креатинина, липидного состава крови. Детям с избыточной массой тела дополнительно к изложенным тестам необходимо определить уровни гликированного гемоглобина A1c и ферментов печени. К факультативным исследованиям, назначаемым на основании анамнеза, результатов осмотра и ранее проведенных исследований, относятся общий анализ крови, определение уровня глюкозы в крови, тиреотропного гормона, содержания

в крови лекарственных препаратов, исследование качества сна.

Для выявления гипертрофии левого желудочка используется эхокардиография. Оцениваются масса миокарда и толщина стенок левого желудочка. На основании полученных данных выделяют 4 группы пациентов: с нормальной геометрией левого желудочка (толщина стенок и масса миокарда левого желудочка в норме), с концентрической геометрией левого желудочка (гипертрофия стенок с нормальной массой миокарда левого желудочка), с эксцентрической геометрией левого желудочка (нормальная толщина стенок с увеличенной массой миокарда левого желудочка) и с концентрической геометрией с увеличением толщины стенок и массы миокарда левого желудочка [20]. Критерии диагностики повышения массы миокарда левого желудочка относительно площади поверхности тела представлены в табл. 1. За увеличение толщины стенок левого желудочка предложено принимать ее значение более 1,4 см. Установлено, что в выявлении гипертрофии левого желудочка нецелесообразно использовать электрокардиографию вследствие ее низкой специфичности и недостаточного прогностического значения [21].

В последние годы в педиатрии появляется все больше доказательств, свидетельствующих об ассоциации артериальной гипертензии с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, увеличением скорости распространения пульсовой волны [22, 23].

При выявлении «повышенного артериального давления» пациентам рекомендуется изменение образа жизни, снижение избыточной массы тела, изменение рациона и повторный визит к специалисту через 6 мес. Если через 6 мес артериальное давление остается повышенным, рекомендуются измерение артериального давления на двух руках и ноге, продолжение немедикаментозного лечения, повторное посещение врача через 6 мес. Если и через 12 мес выявляется «повышенное артериальное давление», необходимо провести суточное мониторирование артериального давления, назначить соответствующие скрининг-тесты и направить пациента на консультацию к узким специалистам.

Если у ребенка выявляется артериальная гипертензия 1-й степени, рекомендуются изменение образа жизни и контроль артериального давления через 1–2 нед. Если при повторном посещении сохраняется артериальная гипертензия 1-й степени, рекомендуется измерение артериального давления на двух руках и ноге с последующим контролем через 3 мес. Если после 3 визитов сохраняются уровни артериального давления, соответствующие артериальной гипертензии 1-й степени, необходимо провести суточное мониторирование артериального давления,

Таблица 2. Уровни нормального, повышенного артериального давления и значения, соответствующие артериальной гипертензии 1-й и 2-й степени [4]

Table 2. Normal blood pressure, elevated blood pressure, arterial hypertension in children [4]

Определение	Дети 1–12 лет	Дети и подростки 13 лет и старше
Нормальное артериальное давление	<90-го перцентиля	<120/<80 мм рт.ст.
Повышенное артериальное давление	≥90-го перцентиля – <95-го перцентиля или 120/80 мм рт.ст. – <95-го перцентиля (применяются меньшие значения)	120/<80–129/<80 мм рт.ст.
Артериальная гипертензия 1-й степени	≥95-го перцентиля – <95-го перцентиля + 12 мм рт.ст. или 130/80–139/89 мм рт.ст. (применяются меньшие значения)	130/80–139/89 мм рт.ст.
Артериальная гипертензия 2-й степени	≥95-го перцентиля + 12 мм рт.ст. или ≥140/90 мм рт.ст. (применяются меньшие значения)	≥ 140/90 мм рт.ст.

Таблица 3. Уровни артериального давления (АД) у мальчиков в возрасте от 1 до 17 лет в зависимости от перцентильного распределения роста [4]

Table 3. Blood pressure levels for boys by age and height percentile [4]

Возраст, годы	Перцентиль АД	Систолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста							Диастолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
1	Рост, см	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1
	50-й	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
	90-й	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
	95-й	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
	95-й + 12	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2	Рост, см	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5	86,1	87,4	89,6	92,1	94,7	97,1	98,5
	50-й	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
	90-й	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
	95-й	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
	95-й + 12	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3	Рост, см	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8	92,5	93,9	96,3	99	101,8	104,3	105,8
	50-й	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
	90-й	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
	95-й	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
	95-й + 12	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4	Рост, см	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2	98,5	100,2	102,9	105,9	108,9	111,5	113,2
	50-й	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
	90-й	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
	95-й	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
	95-й + 12	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5	Рост, см	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3	104,4	106,2	109,1	112,4	115,7	118,6	120,3
	50-й	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
	90-й	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
	95-й	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	95-й + 12	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83

Продолжение таблицы 3.

Воз- раст, годы	Перцентиль АД	Систолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста							Диастолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
6	Рост, см	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5	110,3	112,2	115,3	118,9	122,4	125,6	127,5
	50-й	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
	90-й	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
	95-й	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
	95-й + 12	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85
7	Рост, см	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5	116,1	118	121,4	125,1	128,9	132,4	134,5
	50-й	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
	90-й	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
	95-й	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
	95-й + 12	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
8	Рост, см	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141	121,4	123,5	127	131	135,1	138,8	141
	50-й	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	90-й	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	95-й	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	95-й + 12	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9	Рост, см	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1	126	128,3	132,1	136,3	140,7	144,7	147,1
	50-й	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
	90-й	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	95-й	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	95-й + 12	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89
10	Рост, см	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7	130,2	132,7	136,7	141,3	145,9	150,1	152,7
	50-й	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
	90-й	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	95-й	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	95-й + 12	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
11	Рост, см	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6	134,7	137,3	141,5	146,4	151,3	155,8	158,6
	50-й	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
	90-й	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	95-й	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
	95-й + 12	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
12	Рост, см	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5	140,3	143	147,5	152,7	157,9	162,6	165,5
	50-й	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
	90-й	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
	95-й	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	95-й + 12	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
13	Рост, см	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4	147	150	154,9	160,3	165,7	170,5	173,4
	50-й	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
	90-й	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	95-й	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	95-й + 12	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93

Окончание таблицы 3.

Воз- раст, годы	Перцентиль АД	Систолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста							Диастолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
14	Рост, см	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1	153,8	156,9	162	167,5	172,7	177,4	180,1
	50-й	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
	90-й	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
	95-й	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	95-й + 12	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
15	Рост, см	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2	159	162	166,9	172,2	177,2	181,6	184,2
	50-й	108	110	112	113	114	114	114	61	62	64	65	66	67	68
	90-й	123	124	126	128	129	130	130	75	76	78	79	80	81	81
	95-й	127	129	131	132	134	135	135	78	79	81	83	84	85	85
	95-й + 12	139	141	143	144	146	147	147	90	91	93	95	96	97	97
16	Рост, см	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4	162,1	165	169,6	174,6	179,5	183,8	186,4
	50-й	111	112	114	115	115	116	116	63	64	66	67	68	69	69
	90-й	126	127	128	129	131	131	132	77	78	78	80	81	82	82
	95-й	130	131	133	134	135	136	137	80	81	83	84	85	86	86
	95-й + 12	142	143	145	146	147	148	149	92	93	95	96	97	98	98
17	Рост, см	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5	163,8	166,5	170,9	175,8	180,7	184,9	187,5
	50-й	114	115	116	117	117	118	118	65	66	67	68	69	70	70
	90-й	128	129	130	131	132	133	134	78	79	80	81	82	82	83
	95-й	132	133	134	135	137	138	138	81	82	84	85	86	86	87
	95-й + 12	144	145	146	147	149	150	150	93	94	96	97	98	98	99

Таблица 4. Уровни артериального давления (АД) у девочек в возрасте от 1 до 17 лет в зависимости от перцентильного распределения роста [4]

Table 4. Blood pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile [4]

Воз- раст, годы	Перцентиль АД	Систолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста							Диастолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
1	Рост, см	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1	75,4	76,6	78,6	80,8	83	84,9	86,1
	50-й	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46
	90-й	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
	95-й	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
	95-й + 12	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
2	Рост, см	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4	84,9	86,3	88,6	91,1	93,7	96	97,4
	50-й	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51
	90-й	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
	95-й	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
	95-й + 12	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
3	Рост, см	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6	91	92,4	94,9	97,6	100,5	103,1	104,6
	50-й	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53
	90-й	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
	95-й	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
	95-й + 12	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81

Продолжение таблицы 4.

Воз- раст, годы	Перцентиль АД	Систолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста							Диастолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
4	Рост, см	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2	97,2	98,8	101,4	104,5	107,6	110,5	112,2
	50-й	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55
	90-й	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
	95-й	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	95-й + 12	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
5	Рост, см	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120	103,6	105,3	108,2	111,5	114,9	118,1	120
	50-й	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57
	90-й	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
	95-й	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
	95-й + 12	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
6	Рост, см	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7	110	111,8	114,9	118,4	122,1	125,6	127,7
	50-й	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59
	90-й	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
	95-й	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
	95-й + 12	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86
7	Рост, см	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7	115,9	117,8	121,1	124,9	128,8	132,5	134,7
	50-й	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60
	90-й	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72
	95-й	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75
	95-й + 12	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87
8	Рост, см	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9	121	123	126,5	130,6	134,7	138,5	140,9
	50-й	93	94	95	97	98	99	100	56	56	57	59	60	61	61
	90-й	107	107	108	110	111	112	113	69	70	71	72	72	73	73
	95-й	110	111	112	113	115	116	117	72	73	74	74	75	75	75
	95-й + 12	122	123	124	125	127	128	129	84	85	86	86	87	87	87
9	Рост, см	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6	125,3	127,6	131,3	135,6	140,1	144,1	146,6
	50-й	95	95	97	98	99	100	101	57	58	59	60	60	61	61
	90-й	108	108	109	111	112	113	114	71	71	72	73	73	73	73
	95-й	112	112	113	114	116	117	118	74	74	75	75	75	75	75
	95-й + 12	124	124	125	126	128	129	130	86	86	87	87	87	87	87
10	Рост, см	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8
	50-й	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	62
	90-й	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
	95-й	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
	95-й + 12	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88
11	Рост, см	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160
	50-й	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
	90-й	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
	95-й	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
	95-й + 12	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89

Окончание таблицы 4.

Воз- раст, годы	Перцентиль АД	Систолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста							Диастолическое АД, мм рт.ст. перцентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
12	Рост, см	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4
	50-й	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
	90-й	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
	95-й	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
	95-й + 12	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91
13	Рост, см	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2	148,1	150,6	154,7	159,2	163,7	167,8	170,2
	50-й	104	105	106	107	108	108	109	62	62	63	64	65	65	66
	90-й	116	117	119	121	122	123	123	75	75	75	76	76	76	76
	95-й	121	122	123	124	126	126	127	79	79	79	79	80	80	81
	95-й + 12	133	134	135	136	138	138	139	91	91	91	91	92	92	93
14	Рост, см	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1	150,6	153	156,9	161,3	165,7	169,7	172,1
	50-й	105	106	107	108	109	109	109	63	63	64	65	66	66	66
	90-й	118	118	120	122	123	123	123	76	76	76	76	77	77	77
	95-й	123	123	124	125	126	127	127	80	80	80	80	81	81	82
	95-й + 12	135	135	136	137	138	139	139	92	92	92	92	93	93	94
15	Рост, см	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173	151,7	154	157,9	162,3	166,7	170,6	173
	50-й	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
	90-й	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
	95-й	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
	95-й + 12	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
16	Рост, см	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4	152,1	154,5	158,4	162,8	167,1	171,1	173,4
	50-й	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
	90-й	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
	95-й	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	95-й + 12	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17	Рост, см	152,4	154,7	158,7	163,0	167,4	171,3	173,7	152,4	154,7	158,7	163,0	167,4	171,3	173,7
	50-й	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
	90-й	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
	95-й	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	95-й + 12	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

Таблица 5. Симптомы, позволяющие предположить вторичный генез артериальной гипертензии [4]

Table 5. Examples of physical examination findings and history suggestive of secondary hypertension [4]

Органы и системы	Симптомы	Возможная этиология
Физикальные показатели	Тахикардия	Гипертиреозидизм, феохромоцитома, нейробластома
	Ослабление пульса на бедренной артерии Снижение артериального давления на нижних конечностях	Коарктация аорты
Рост, масса	Задержка роста Ожирение	Хроническая почечная недостаточность Синдром Кушинга Инсулинрезистентный синдром
Конечности	Увеличение суставов Мышечная слабость	Системная красная волчанка Коллагенозы (диффузные заболевания соединительной ткани) Гиперальдостеронизм Синдром Лидлла
Голова, шея	Лицо эльфа Лунообразное лицо Зоб Перепончатая шея	Синдром Вильямса Синдром Кушинга Гипертиреозидизм Синдром Тернера
Уши, нос, глотка	Гипертрофия миндалин и аденоидов	Синдром расстройства дыхания во сне
	Храп во сне	Апноэ во сне
Глаза	Проптоз Ретинопатия	Гипертиреозидизм Высокие уровни артериального давления, вероятнее всего связанные с вторичной артериальной гипертензией
Кожа	Бледность, гиперемия, повышенное потоотделение Акне, гирсутизм, стрии Кофейные пятна Аденомы сальных желез Высыпания на лице в форме «бабочки» Черный акантоз	Феохромоцитома Синдром Кушинга Нейрофиброматоз Туберозный склероз Системная красная волчанка Сахарный диабет 2-го типа
Система крови	Бледность Серповидноклеточная анемия	Заболевания почек
Сердечно-сосудистая система	Сердцебиение Одышка Широко расставленные соски Шумы сердца Шум трения перикарда Видимая пульсация в области верхушки сердца	Заболевания сердца Синдром Тернера Коарктация аорты Перикардит Гипертрофия левого желудочка
	Объемное образование в брюшной полости Шум в эпигастральной или латеральной области брюшной полости Пальпируемые почки	Опухоль Вильмса Нейробластома Феохромоцитома Стеноз почечной артерии Поликистоз почек Гидронефроз Мультикистоз почек
Мочеполовая система	Нарушение развития или вирилизация гениталий Инфекция мочевыводящих путей Пузырно-мочеточниковый рефлюкс Гематурия, отеки Травмы брюшной полости	Врожденная гиперплазия надпочечников Патология почек
Нервная система, обмен веществ	Гипокалиемия, головная боль, головокружение, полиурия, никтурия Мышечная слабость, гипокалиемия	Ренинома Синдром Лидлла Гиперальдостеронизм

направить ребенка на консультацию к узким специалистам и назначить лекарственную терапию.

В случае выявления у ребенка артериальной гипертензии 2-й степени рекомендуется измерение артериального давления на двух руках и ноге, изменение образа жизни и контроль артериального давления в течение 1 нед. Кроме того, при необходимости возможна консультация узких специалистов. Если артериальная гипертензия 2-й степени сохраняется, рекомендуется провести суточное мониторирование артериального давления и назначение лекарственной терапии.

Целью лечения артериальной гипертензии является достижение целевых уровней артериального давления, при которых снижается риск поражения органов-мишеней и уменьшается вероятность развития артериальной гипертензии во взрослом возрасте. Важные изменения, с которыми нельзя не согласиться, затрагивают интерпретацию целевого уровня артериального давления. Ранее считалось, что в результате терапии необходимо добиваться снижения артериального давления менее 95-го перцентиля для соответствующего пола, возраста и перцентиля роста. Однако в последнее десятилетие стали накапливаться данные о высокой частоте поражения органов-мишеней и высоком риске неблагоприятного течения заболевания при артериальном давлении в диапазоне 90–95-го перцентиля [24]. Поэтому были предложены новые значения целевого уровня артериального давления у детей: менее 90-го перцентиля для соответствующего пола, возраста и перцентиля роста или менее 130/80 мм рт.ст. (применяются меньшие значения).

Особый интерес вызывают рекомендации по контролю артериальной гипертензии у детей-спортсменов. Предложено ограничить участие детей в соревнованиях до нормализации артериального давления при артериальной гипертензии 1-й степени с поражением органов-мишеней и при артериальной гипертензии 2-й степени независимо от наличия осложнений. Мы считаем, что рекомендации по допуску детей, особенно пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка, к занятиям спортом должны даваться после дополнительных обследований, таких как суточное мониторирование артериального давления, тредмил-тест, стресс-эхокардиография, холтеровское мониторирование ввиду необходимости контроля эффективности терапии при физических нагрузках.

Немедикаментозные методы снижения артериального давления, такие как изменение образа жизни, физическая активность, диета с ограничением потребления поваренной соли и жиров доказали свою эффективность у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и могут быть рекомендованы в педиатрии [25–27]. Важным фактором

нормализации артериального давления является снижение избыточной массы тела ребенка.

Лекарственную терапию начинают с одного лекарственного препарата в минимальной дозировке, рассчитанной на массу ребенка. Дозу препарата повышают каждые 2–4 нед до достижения целевых уровней артериального давления (либо до достижения максимальной дозы или появления побочных эффектов). При неэффективности монотерапии возможно назначение второго антигипертензивного средства. Первоначальное назначение комбинации из двух лекарственных препаратов нецелесообразно. Лечение детей с артериальной гипертензией рекомендуется начинать с ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, тиазидных диуретиков, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, блокаторов кальциевых каналов. Клинически значимые существенные различия по степени снижения артериального давления между данными медикаментами отсутствуют. β -Адреноблокаторы в качестве терапии первой линии при артериальной гипертензии у детей не рекомендуются.

Врачебный осмотр детей с артериальной гипертензией, получающих лекарственную терапию, необходим каждые 4–6 нед. После достижения целевого артериального давления периодичность визитов к врачу должна быть не реже 1 раза в 3–4 мес.

Стратегия профилактики артериальной гипертензии в педиатрии базируется на превентивных принципах, используемых у взрослых. Не так давно вышла серия публикаций, посвященных 40-летию проекта «Северная Карелия», разработчики которого ставили перед собой цель ответить на вопросы: могут ли быть снижены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном уровне, и если да, то приведет ли это к снижению смертности. Результаты оказались действительно впечатляющие: за 40 лет установлено снижение смертности на 82% у мужчин и на 84% у женщин, увеличение продолжительности жизни на 13 лет вследствие целенаправленных усилий по изменению характера питания населения, уменьшению употребления поваренной соли и отказу от курения [28, 29]. Таким образом, превентивные мероприятия у детей должны быть сфокусированы на изменении образа жизни, сбалансированной диете, регулярных физических упражнениях, снижении избыточной массы тела, профилактике табакокурения.

Клинические рекомендации, в том числе по мнению самих авторов, оставили открытыми ряд вопросов, касающихся диагностики, лечения и прогноза артериальной гипертензии у детей. Требуются доказательства влияния «повышенного артериального давления» и артериальной гипертензии у детей на развитие тяжелых осложнений во взрослом возрасте; неясно, необходима ли лекарственная терапия «повышенного артериального давления»; неизвестно,

каким лекарственным препаратам следует отдавать предпочтение в терапии артериальной гипертензии. Необходима конкретизация роли суточного мониторирования артериального давления в диагностике и контроле артериальной гипертензии, требуется уточнение нормативов суточного мониторирования артериального давления в детском возрасте.

В заключение следует отметить, что новое руководство, безусловно, способствует оптимизации диагностики и лечения артериальной гипертензии у детей. Вместе с тем необходимы дальнейший всесторонний анализ клинических рекомендаций и оценка их практической значимости для педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(4): Приложение 1: 1–32. [Aleksandrov A.A., Kislyak O.A., Leont'eva I.V., Rozanov V.B. Diagnosis, treatment, and diagnosis of hypertension in children and adolescents: Russian recommendations (second revision. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika (Cardiovascular therapy and prevention) 2009; 8 (4): Suppl 1: 1–32. (in Russ.)].
2. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Под ред. М.А. Школьниковой, Е.И. Алексеевой. Москва: Ассоциация детских кардиологов России, 2011; 503. [Clinical practice guidelines for pediatric cardiology and rheumatology. M.A. Shkolnikova, E.I. Alekseeva (eds). Moscow: Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii, 2011; 503. (in Russ.)]
3. Chen X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. Circulation 2008; 117(25): 3171–3180. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366
4. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smi-ü C.M., Blowey D., Carroll A.E., Daniels S.R. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017; 140(3): e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
5. Hansen M.L., Gunn P.W., Kaelber D.C. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. JAMA 2007; 298(8): 874–879. DOI: 10.1001/jama.298.8.874
6. McNiece K.L., Poffenbarger T.S., Turner J.L., Franco K.D., Sorof J.M., Portman R.J. Prevalence of hypertension and prehypertension among adolescents. J Pediatr 2007; 150(6): 640–644. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.01.052
7. Chiolerio A., Cachat F., Burnier M., Paccaud F., Bovet P. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. J Hypertens 2007; 25(11): 2209–2217. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282ef48b2
8. Koenig C., Black M.H., Wu J., Mayra P. M., Smith N., Kuizon B. et al. High blood pressure in overweight and obese youth: implications for screening. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013; 15(11): 793–805. DOI: 10.1111/jch.12199
9. Skinner A.C., Perrin E.M., Moss L.A., Skelton J.A. Cardio-metabolic risks and severity of obesity in children and young adults. N Engl J Med 2015; 373(14): 1307–1317. DOI: 10.1056/NEJMoa1502821
10. Archbold K.H., Vasquez M.M., Goodwin J.L., Quan S.F. Effects of sleep patterns and obesity on increases in blood pressure in a 5-year period: report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. J Pediatr 2012; 161(1): 26–30. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.12.034
11. Li A.M., Au C.T., Ng C., Lam H.S., Ho C.K.W., Wing Y.K. A 4-year prospective follow-up study of childhood OSA and its association with BP. Chest 2014; 145(6): 1255–1263. DOI: 10.1378/chest.13-1333
12. Theodore R.F., Broadbent J., Nagin D., Ambler A., Hogan S., Ramrakha S., et al. Childhood to early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes. Hypertension 2015; 66(6): 1108–1115. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05831
13. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Writing Group Members; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016; 133(4): 447–454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366
14. Salice P., Ardissino G., Zanchetti A., Ghiglia S. Age-dependent differences in office (OBP) vs ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in hypertensive children and adolescents: 8C.03. J Hypertens 2010; 28: e423–e424. DOI: 10.1097/01.hjh.0000379493.32284.e8
15. Леонтьева И.В., Агапитов Л.И. Суточное мониторирование артериального давления в дифференциальной диагностике артериальной гипертензии у подростков. Российский кардиологический журнал 2000; 4(24): 18–23. [Leont'eva I.V., Agapitov L.I. Ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension in adolescents. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal (Russian Journal of Cardiology) 2000; 4 (24):18–23. (in Russ.)].
16. Bjelakovic B., Jaddoe V.W., Vukomanovic V., Lukic S. The relationship between currently recommended ambulatory systolic blood pressure measures and left ventricular mass index in pediatric hypertension. Curr Hypertens Rep 2015; 17(4): 534. DOI: 10.1007/s11906-015-0534-4
17. Gupta-Malhotra M., Banker A., Shete S., Hashmi S.S., Tyson J.E., Barratt M.S. et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. Am J Hypertens 2015; 28(1): 73–80. DOI: 10.1093/ajh/hpu083
18. Baracco R., Kapur G., Mattoo T., Jain A., Valentini R., Ahmed M., et al. Prediction of primary vs secondary hypertension in children. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14(5): 316–321. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00603.x
19. Gambelunghe A., Sallsten G., Borne Y., Forsgard N., Hedblad B., Nilsson P. et al. Low-level exposure to lead, blood pressure, and hypertension in a population-based cohort. Environ Res 2016; 149: 157–163. DOI: 10.1016/j.envres.2016.05.015
20. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28(1): 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
21. Killian L., Simpson J.M., Savis A., Rawlins D., Sinha M.D. Electrocardiography is a poor screening test to detect left ventricular hypertrophy in children. Arch Dis Child 2010; 95(10): 832–836. DOI: 10.1136/adc.2009.168377

22. Khoury M., Urbina E. Cardiac and Vascular Target Organ Damage in Pediatric Hypertension. *Front Pediatr* 2018; 24(6): 148. DOI: 10.3389/fped.2018.00148
23. Lurbe E., Torro I., Garcia-Vicent C., Alvarez J., Fernandez-Fornoso J.A., Redon J. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in you-й. *Hypertension* 2012; 60(2): 550–555. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194746
24. Falkner B., DeLoach S., Kei-ü S.W., Gidding S.S. High risk blood pressure and obesity increase the risk for left ventricular hypertrophy in African-American adolescents. *J Pediatr* 2013; 162(1): 94–100. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.009
25. Yuan W.L., Kakinami L., Gray-Donald K., Czernichow S., Lambert M., Paradis G. Influence of dairy product consumption on children's blood pressure: results from the QUALITY cohort. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113(7): 936–941. DOI: 10.1016/j.jand.2013.03.010
26. Moore L.L., Bradlee M.L., Singer M.R., Qureshi M.M., Buendia J.R., Daniels S.R. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) eating pattern and risk of elevated blood pressure in adolescent girls. *Br J Nutr* 2012; 108(9): 1678–1685. DOI: 10.1017/S000711451100715X
27. Kelley G.A., Kelley K.S., Tran Z.V. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol* 2003; 6(1): 8–16.
28. Jousilahti P., Laatikainen T., Salomaa V., Pietila A., Vartiainen E., Puska P. 40-year CHD mortality trends and the role of risk factors in mortality decline: The North Karelia Project Experience. *Glob Heart* 2016; 2: 207–212. DOI: 10.1016/j.ghart.2016.04.004
29. Puska P., Laatikainen T., Korpelainen V., Vartiaine V. Contribution of the North Karelia Project to International Work in CVD and NCD Prevention and Health Promotion. *Glob Heart* 2016; 11: 243–246. DOI: 10.1016/j.ghart.2016.04.009

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.

Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике

Ю.Л. Мизерницкий¹, Ш.А. Сулайманов²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²Международный медицинский университет, Бишкек, Киргизская Республика

Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice

Yu.L. Mizernitsky¹, Sh.A. Sulaimanov²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²International Medical University, Bishkek, Kyrgyz Republic

В статье обобщены современные данные о роли лейкотриенов в патогенезе аллергических заболеваний респираторного тракта, в частности бронхиальной астмы у детей. Определены роль антилейкотриеновых препаратов в терапии этих заболеваний, перспективы и ключевые показания к применению монтелукаста в терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Обращено внимание на высокоэффективные дженерики, в частности Синглон®.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллергический ринит, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст, Синглон®

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 128–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132

The article summarizes the modern data on the role of leukotrienes in the pathogenesis of allergic diseases of the respiratory tract, in particular, bronchial asthma in children. It determines the role of anti-leukotriene drugs in the treatment of these diseases, the perspectives and key indications for the use of Montelukast in the treatment of bronchial asthma and allergic rhinitis. The article pays attention to highly effective generics, in particular Singlon®.

Key words: children, bronchial asthma, allergic rhinitis, antileukotriene drugs, montelukast, Singlon®

For citation: Mizernitsky Yu.L., Sulaimanov Sh.A. Anti-leukotriene drugs in modern pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(4): 128–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132

Рост распространенности аллергических заболеваний у детей неуклонно актуализирует углубленные исследования патогенеза этих страданий и поиск эффективных методов терапии. Бронхиальная астма у детей стала одним из широко распространенных заболеваний, и, как свидетельствуют результаты метаанализа, ее распространенность у детей в России в среднем составляет 5,3% [1]. Распространенность аллергического ринита составляет от 10 до 24% [2]. Растет число сочетанных форм аллергической патологии [3].

Знаменательным событием последних десятилетий стала унификация взглядов на бронхиальную астму, ее патогенез, подходы к диагностике и лечению, реализовавшиеся в середине 90-х годов прошлого века разработкой и внедрением международного кон-

сенсуса GINA (1995) и Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) [4]. Национальные клинические рекомендации по бронхиальной астме выдержали 5 переизданий, разработаны также клинические рекомендации по лечению аллергического ринита. В свете современных представлений патогенез этих заболеваний представляется очень многообразным [4–6]. Однако во всех случаях в основе заболевания у детей, как доказано многочисленными исследованиями, лежит аллергическое воспаление слизистой оболочки респираторного тракта. В нем задействованы различные клетки организма и вырабатываемые ими биологически активные молекулы — цитокины. Последних в настоящее время известно уже более 100. Одну из ключевых ролей в патогенезе аллергического воспаления играют лейкотриены (LT), синтезируемые в ходе каскадных химических преобразований, вызванных аллергической реакцией. При этом, в частности, образуются цистеиниловые лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄, совокупность которых в 1938 г. впервые была описана патофизиологами W. Fedberg и C. Kellaway [7] как «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (SRS-A), выделенная из яда кобры и вызывающая в эксперименте при введении морским свинкам длительный бронхоспазм, не связанный с действием гистамина. Впоследствии B. Samuelsson

© Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А., 2019

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — засл. работник здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718 e-mail: yulmiz@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сулайманов Шайирбек Алибаевич — д.м.н., проф., проректор по науке Международного медицинского университета, Бишкек, Киргизская Республика

720000 Бишкек, ул. Анкара, д. 1/17

и соавт. природа SPS-A была расшифрована как комплекс биологически активных веществ, производных незаменимых полиненасыщенных жирных кислот — лейкотриенов, синтезируемых главным образом из арахидоновой кислоты, входящей в состав клеточных мембран. Активация фосфолипазы А под действием специфических (а в ряде случаев и неспецифических) стимулов приводит к распаду липидов клеточных мембран. Образующаяся при этом арахидоновая кислота под действием фермента 5-липоксигеназы превращается, с одной стороны, в LTB_4 , а с другой — в $LTC_4 \rightarrow LTD_4 \rightarrow LTE_4$, вместе образующие семейство цистеиниловых лейкотриенов (собственно SPS-A) [4–6]. Другой (альтернативный) путь метаболизма арахидоновой кислоты — ее превращение под действием циклооксигеназы в простагландины и тромбоксаны (см. рисунок) [5, 8]. По сути, лейкотриены — это жирные кислоты, имеющие в положении 5 гидроксильную группу, а в положении 6 — несколько боковых серосодержащих цепей. Боковыми цепями могут быть глутатион (LTC_4), цистеинилглицин (LTD_4) или цистеин (LTE_4). Лейкотриены вырабатываются эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, мононуклеарами, тучными клетками, базофилами. В отличие от преформированных (предварительно накопленных в тучных клетках) вновь синтезируемые в ходе аллергической реакции медиаторы, каковыми являются лейкотриены, высвобождаются несколько позже и играют основную роль в стойком поддержании аллергического процесса [9]. Лейкотриены играют при бронхиальной астме исключительно важную роль. У больных бронхиальной астмой повышенный уровень лейкотриенов обнаруживается в плазме, бронхиальном секрете, бронхоальвеолярной лаважной жидкости [10]. Показана выраженная корреляция уровней LTC_4 и LTD_4 , высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести бронхиальной астмы у детей.

Синтез LTC_4 усиливается под воздействием цитокинов IL-4 и Th2 и снижается под действием эндотоксина. Роль лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы разнообразна: они вызывают гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек тканей, нейронную дисфункцию, а также нарушают цилиарный клиренс и привлекают клетки в очаг воспаления [11]. Лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 вызывают выраженную бронхоконстрикцию в периферических и центральных дыхательных путях (в 100–1000 раз сильнее, чем гистамин) в ответ на различные стимулы — реакцию антиген–антитело, стимуляцию рецепторов комплемента и др. Лейкотриен B_4 привлекает нейтрофилы в очаг воспаления. Важно отметить, что лейкотриены служат основными медиаторами бронхиальной обструкции, вызванной физической нагрузкой и гипервентиляцией при вдыхании больными бронхиальной астмой холодного, сухого воздуха. Это бывает чрезвычайно важным у лиц с гиперреактивностью дыхательных путей, при занятиях отдельными видами спорта, сопровождающимися подобными воздействиями [12]. Помимо локального действия в дыхательных путях лейкотриены дают такие системные эффекты, как поддержание Th2-опосредованных реакций. Воздействием лейкотриенов объясняются тяжелейшие астматические проявления, связанные с ингибированием циклооксигеназы под влиянием нестероидных противовоспалительных средств, приводящим к многократному увеличению синтеза лейкотриенов у лиц с наследственной метаболической аномалией, именуемой «аспириновая триада», или «аспириновая астма» [5].

После доскональной расшифровки учеными роли лейкотриенов в патогенезе аллергии резко возрос интерес к поиску средств контроля синтеза и действия этих медиаторов аллергии (см. рисунок).

Для воздействия на разные звенья каскада биохимических реакций распада арахидоновой кислоты

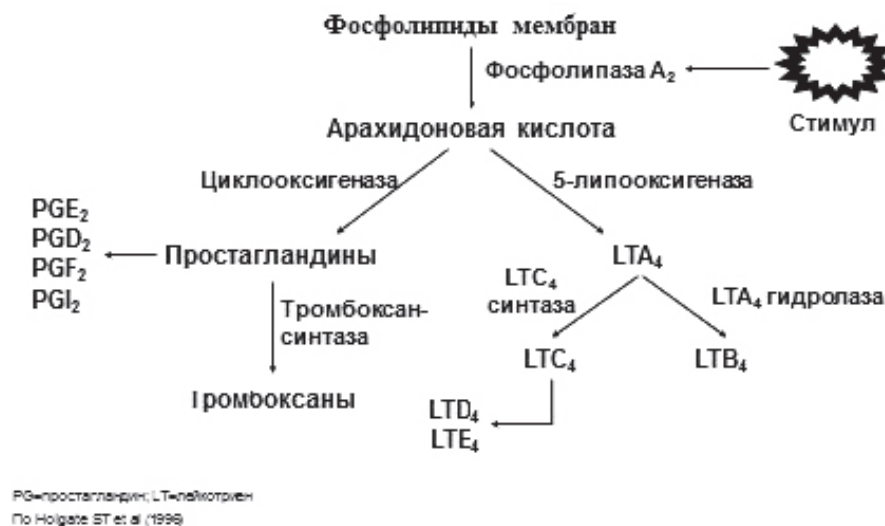


Рисунок. Схема синтеза лейкотриенов в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты.

были разработаны различные классы лекарственных препаратов [13]:

– *ингибиторы 5-липоксигеназы*, напрямую блокирующие активность этого фермента и синтез лейкотриенов (зилеутон);

– *антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов*, селективно блокирующие связывание лейкотриенов с соответствующими рецепторами (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст).

Многочисленные рандомизированные клинические исследования антилейкотриеновых препаратов показали высокую их эффективность в терапии гиперреактивности и аллергического воспаления бронхов при бронхиальной астме у взрослых и детей [6, 8, 9, 11, 12, 14–22]. Наибольшее распространение приобрел антагонист лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст, уменьшающий симптомы бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, обеспечивающий бронхопротективное действие, противовоспалительный эффект и предотвращающий ремоделирование дыхательных путей [14, 22, 23]. Положительный эффект монтелукаста при бронхиальной астме проявляется уже в 1-е сутки приема, а длительное (до 80 нед) его применение у детей не вызывало тахифилаксии и роста частоты побочных эффектов [24]. Показана сопоставимая эффективность базисной терапии монтелукастом и ингаляционным глюкокортикостероидом флутиказоном при нетяжелой бронхиальной астме у детей [25]. При этом монтелукаст отчетливо уменьшал количество обращений больных бронхиальной астмой за экстренной медицинской помощью и уменьшал расходы на лечение [26]. Длительная терапия монтелукастом показала высокую эффективность в купировании симптомов аллергического ринита, даже трудно поддающегося лечению другими средствами. При этом максимальный эффект развивался через 2 нед [27].

Особая привлекательность монтелукаста заключается в удачном профиле безопасности и возможности перорального применения 1 раз в сутки. Монтелукаст применяют у детей с 2-летнего возраста. В России монтелукаст зарегистрирован в виде жевательных таблеток по 4 мг (для детей 2–5 лет) и по 5 мг (для детей 6–14 лет), а также в виде таблеток в оболочке по 10 мг (для детей старше 14 лет и взрослых). Препарат в виде жевательных таблеток или таблеток в оболочке принимают после еды, независимо от приема пищи, желательно на ночь [4]. Применение монтелукаста при легких формах бронхиальной астмы экономически более целесообразно, чем терапия ингаляционными глюкокортикостероидами [27].

В отличие от среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, при которых однозначно рекомендуется применение в качестве базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, при легкой форме заболевания для базисного лечения может быть с успехом применена монотерапия монтелука-

стом [18, 26]. При этом в проведенных клинических исследованиях отмечено снижение частоты обострений и достоверное улучшение функции легких. При необходимости усиления терапии бронхиальной астмы альтернативой увеличению дозы ингаляционных глюкокортикостероидов возможно добавление в комплекс лечения антилейкотриенов [4].

В связи с многообразным патогенезом бронхиальная астма представляет собой очень многоликую болезнь. В фенотипической ее реализации, несмотря на общую направленность, принимают участие самые разнообразные патофизиологические механизмы. Это дает основание устремлениям врачей выделить отдельные фенотипы бронхиальной астмы, обусловленные превалированием в патогенезе тех или иных иммунологических и других механизмов и накладывающие отпечаток на клинические проявления заболевания.

В связи с этим и с учетом опыта клинического применения монтелукаста сформулированы современные показания к преимущественному применению данного препарата. Так, монтелукаст рекомендован пациентам с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом; во всех случаях бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или холодным воздухом; при бронхиальной астме, провоцируемой вирусной (особенно риновирусной) инфекцией у детей первых лет жизни. Кроме того, показана эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств, при так называемой аспириновой астме [4–6, 8].

В целом антагонисты лейкотриеновых рецепторов хорошо переносятся пациентами. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с таковой для плацебо в течение как короткого, так и длительного периодов лечения. Из наиболее существенных нежелательных эффектов следует отметить боли в животе, головокружение, галлюцинации. Однако подобные реакции редки. Широкому применению антилейкотриеновых препаратов в некоторой мере мешает их относительно высокая стоимость. С этой точки зрения перспективно применение качественных генерических препаратов из группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Недавно зарегистрированный в России монтелукаст компании «Гедеон Рихтер» под торговым наименованием Синглон® соответствует этим ожиданиям. При более доступной цене препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности, который подтвержден сопоставимой с оригинальным препаратом биоэквивалентностью [9, 21]. Это существенно расширяет возможность применения новой перспективной группы препаратов в повседневной клинической практике педиатров, пульмонологов, аллергологов.

Заключение

Следует признать, что в настоящее время антилейкотриеновые препараты заняли свою очерченную нишу в терапии бронхиальной астмы и аллергического

ринита у детей, доказали свою клиническую эффективность, особенно при определенных патогенетических вариантах заболевания, что обуславливает перспективу их широкого применения в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Батошаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(4): 59–69. [Batozhargalova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L., Podol'naya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and bronchial asthma in Russia (based on ISAAC results). Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61(4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69 (in Russ.)].
2. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польнер С.А. Аллергический ринит (АР). Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2018; 23. [Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Pol'ner S.A. Allergicheskij rinit (AR). Klinicheskiye rekomendatsii Ministerstva Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2018; 23. (in Russ.)].
3. Сулайманов Ш.А., Муратова Ж.К. Эпидемиология и коморбидность аллергических заболеваний у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения 2016; 16: 179–181. [Sulaimanov Sh.A., Muratova Zh.K. Epidemiology and comorbidity of allergic diseases in children. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya 2016; 16: 179–181. (in Russ.)].
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики. — Национальная программа (5-е издание). М.: Оригинал-макет, 2017; 60. [Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. National program (5th edition). Moscow: Original-maket, 2017; 60. (in Russ.)]. http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf
5. Бронхиальная астма у детей. Под ред. С.Ю. Каганова. М.: Медицина, 1999; 368. [Bronchial asthma in children. Editor S.Yu. Kaganov. Moscow: Meditsina, 1999; 368. (in Russ.)].
6. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. Хронические заболевания легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М: Практика, 2011; 149–168. [Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma. Chronic lung diseases in children. Editors: N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitsky. Moscow: Praktika, 2011; 149–168. (in Russ.)].
7. Fedberg W., Kellaway C.H. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. J Physiol 1938; 94(2): 187–226.
8. Мизерницкий Ю.Л. Ключевые подходы к терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum 2014; 4: 25–27. [Mizernitsky Yu.L. Key approaches to the treatment of bronchial asthma in children at the present stage. Pediatriya. Consilium Medicum 2014; 4: 25–27 (in Russ.)].
9. Василевский И.В. Использование монтелукаста (Синглон) — новая стратегия лечения аллергических заболеваний. Медицинские новости 2013; 12: 36–42. [Vasilevsky I.V. The use of Montelukast (Singlon) is a new strategy for the treatment of allergic diseases. Meditsinskiye novosti 2013; 12: 36–42. (in Russ.)].
10. Csoma Z., Kharitonov S.A., Balint B., Bush A., Wilson N.M., Barnes P.J. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1345–1349. DOI: 10.1164/rccm.200203-233OC
11. Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadilog S., Pajarn P., Jirapongsananuruk O., Komoltri C., Vichyanon P. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6–13 years. Asian Pac J Allergy Immunol 2011; 29(2): 127–133.
12. Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л. Бронхоспазм физической нагрузки у спортсменов-подростков. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого. М: МЕДПРАКТИКА-М 2015; 15: 217–221. [Marinich V.V., Mizernitsky Yu.L. Bronchospasm of physical activity in adolescent athletes. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. Editor Yu.L. Mizernitsky. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015; 15: 217–221. (in Russ.)].
13. Pauwels R.A., Joos G.F., Kips J.C. Leukotrienes as therapeutic target in asthma. Allergy 1995; 50: 615–622.
14. Barnes N.C. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 73–76. DOI: 10.1164/ajrccm.161.supplement_1.lta-15
15. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(4): 315–322. DOI: 10.1164/rccm.200407-894OC
16. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H., Vermeulen J.H., Le-Souef P., Santanello N. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001; 108(3): E48. DOI: 10.1542/peds.108.3.e48
17. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10(4): 370–376. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
18. Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. Clin Ther 2008; 30 Spec No: 1026–1035. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.018
19. Генне Н.А., Фарбер И.М. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. Пульмонология 2009; 5: 113–118. [Geppe N.A., Farber I.M. The use of montelukast leukotriene receptor antagonist for the treatment of bronchial asthma in children during the first years of life. Pul'monologiya (Russian Pulmonology) 2009; 5: 113–118 (in Russ.)].
20. Мизерницкий Ю.Л. Антилейкотриены в терапии бронхиальной астмы у детей (ожидаемые и реальные успехи). Медицинский совет 2014; 14: 46–49. [Mizernitsky Yu.L. Anti-leukotrienes in the treatment of bronchial asthma in children (expected and real success). Meditsinskij sovet (Medical Council) 2014; 14: 46–49 (in Russ.)].
21. Жерносок В.Ф., Войтович Т.Н., Пивоварова Н.П., Гаганова Н.В. Безопасность и переносимость монтелукаста (Синглон®) у детей 6–14 лет при контроле легкой персистирующей бронхиальной астмы. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье 2015; 1: 65–73. [Zhernosek V.F., Voytovich T.N., Pivovarova N.P., Gaganova N.V. Safety and tolerability of montelukast (Singlon®) in children 6–14 years in controlling mild persistent asthma. International reviews: clinical practice and health 2015; 1: 65–73.]

22. Henderson W.R. Jr, Chiang G.K.S., Tien Y.-T., Chi E.Y. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 718–728. DOI: 10.1164/rccm.200501-088OC
23. Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F., Hendeles L., Boulet L.P., Wei L.X. et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: A randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12–18.
24. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., Becker A. Montelukast for chronic asthma in to children: a randomized trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998; 279(15): 1181–1186.
25. Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *J Pediatr Health Care* 2014; 28(1): 51–62. DOI: 10.1016/j.pedhc.2012.11.005
26. Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years. *Open Respir Med J* 2012; 6: 37–43. DOI: 10.2174/1874306401206010037
27. Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J. et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy* 2003; 58: 1268–1276.

Поступила: 26.07.19

Received on: 2019.07.26

Статья публикуется при поддержке
компании «Геден Рихтер»

The article is published with the support of Gedeon Richter

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного
возможного конфликта интересов, о которых необхо-
димо сообщить.

Conflict of interest:

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

Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста: эволюция от традиционных к функциональным

Р.А. Файзуллина, Е.А. Самороднова, О.Б. Федотова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности, Москва, Российская Федерация

Dairy products in the nutrition of young children: the evolution from tradition to functionality

R.A. Faizullina, E.A. Samorodnova, O.B. Fedotova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia
Research Institute of dairy industry Russia

Кисломолочные продукты относятся к числу наиболее популярных и важных по своей пищевой ценности продуктов в питании взрослых и детей. В настоящее время в мире известно около 400 разновидностей этих продуктов. Традиционные кисломолочные продукты широко используются в питании как в повседневном рационе, так и в комплексной терапии различных инфекционных и неинфекционных заболеваний. Введение в состав пробиотических и пребиотических компонентов позволяет отнести данные продукты к функциональным, так как регулярное их употребление положительно влияет на процессы пищеварения, иммунную систему, показатели физического развития детей раннего возраста. Проведенные исследования показали эффективность применения функциональных кисломолочных продуктов как у здоровых детей для профилактики заболеваний, так и у детей с различной патологией в комплексе терапии.

Ключевые слова: дети раннего возраста, питание, кисломолочные продукты, пробиотики.

Для цитирования: Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста: эволюция от традиционных к функциональным. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 133–140. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-133-140

Dairy products are the most popular and important in their nutritional value products in the diet of adults and children. There are about 400 known types of these products in the world. Traditional dairy products are widely used both in daily diet and complex treatment of various infectious and non-infectious diseases. The probiotic and prebiotic components in their composition makes these products functional, since their regular use has a positive effect on the digestive processes, immune system, and the indicators of the physical development of young children. The surveys demonstrated the effectiveness of functional dairy products both in healthy children for the prevention of diseases and in children with various pathologies in the complex therapy.

Key words: young children, nutrition, dairy products, probiotics.

For citation: Faizullina R.A., Samorodnova E.A., Fedotova O.B. Dairy products in the nutrition of young children: the evolution from tradition to functionality. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 133–140 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-133-140

Молоко и молочные продукты по праву считаются одними из наиболее важными по пищевой ценности в питании человека. Имея уникальный состав белков, жиров, углеводов, минеральных веществ, они могут заменить практически любой продукт, но ни один продукт полноценно не заменит молоко. Уже на протяжении нескольких тысячелетий молочные продукты используются как в повседневном питании детей и взрослых, так и для лечения и профилактики различных заболеваний,

являясь традиционной пищей для населения многих стран, в том числе россиян. Особое место во многих национальных культурах всегда отводилось кисломолочным напиткам, которые были первыми продуктами, приготовляемыми из молока, и в настоящее время в мире их существует около 400 [1].

Первые сведения об использовании одного из старейших кисломолочных напитков на Земле, кислого кобыльего молока (кумыса), и его благотворном действии на организм можно найти еще у древнегреческого историка Геродота в его трактате «Истории греко-персидских войн», написанном в 470 г. до нашей эры. Кочевники-скотоводы отмечали благотворное действие этого напитка для утоления жажды, устранения общей слабости, при расстройствах пищеварения. Позднее была установлена высокая эффективность применения кумыса при туберкулезе легких, истощении, малокровии.

Наиболее известными и популярными кисломолочными продуктами являются простокваша и ряженка в России, варенец на Украине, мацун, наринэ в Армении, мацони в Грузии, балдырган в Казахстане, чал в Туркмении, курунга в Северо-Во-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Файзуллина Резеда Абдулахатовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7209-5737
e-mail: r868@mail.ru

Самороднова Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2668-3746
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Федотова Ольга Борисовна — доктор технических наук, заведующая лабораторией молочных консервов Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности

Адрес: 115093, Москва, ул. Люсиновская, 35
e-mail: vnimi-fedotova@yandex.ru

сточной Азии, айран и кефир на Северном Кавказе, кумыс в Башкирии, Татарии, лебен в Египте, ягурт в Болгарии, Греции, Турции и Румынии, погребное молоко в Норвегии и т. д.

В последние годы многие из этих продуктов мы видим на прилавках магазинов в странах, ранее их не употреблявших. Однако при всем многообразии молочных продуктов в настоящее время меняется структура их потребления. Так, потребление молока и молочных продуктов в Российской Федерации в расчете на душу населения за последние 25 лет значительно снизилось — с 387 кг/год в 1990 г. до 231 кг/год в 2017 г., т.е. на 40% от уровня 1990 г. при рекомендуемой норме в РФ — 325 кг/год и 330 кг/год по данным ВОЗ. Следует отметить, что по данным аналитиков, молоко и молочные продукты — категория товаров, спрос на которую в значительной мере определяют доходы населения. Так, согласно данным Росстата, потребление молочной продукции выше в семьях с более высоким экономическим уровнем. В 2016 г. средний объем потребленного молока у 10% наиболее обеспеченных россиян был 335 кг/год, тогда как у 10% наименее обеспеченных — всего лишь 176 кг/год. Таким образом, потребление молока у слоев населения с низким финансовым статусом в 1,5–2 раза ниже рекомендуемого [2].

Подобный недостаток молока и молочных продуктов в рационе взрослого и особенно детского населения, наряду с другими алиментарными факторами, приводит к существенному росту числа заболеваний желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата, рахита и остеопороза, кариеса, инфекционных заболеваний, дисбиоза кишечника, антибиотикоассоциированных диарей и др.

Наиболее высоким спросом у населения среди молочных продуктов традиционно пользуются молоко и сливки (31%) и кисломолочные продукты (23%), тогда как питьевым йогуртам, творожным и молочным десертам отдают предпочтение по 9–11% населения, творогу — не более 7%, жидким молочным десертам — лишь 2% [2].

В древности для сохранения продуктов питания, в том числе молока, использовали природную ферментацию за счет молочнокислых и других микроорганизмов, грибов. В современных условиях производственный цикл молочной промышленности также основан на ферментации, хотя технологически процесс выглядит иначе.

Кисломолочные продукты получают ферментацией молочнокислыми бактериями со снижением pH. Кисломолочный продукт — молочный продукт, изготавливаемый сквашиванием молока и/или молочных продуктов и/или их смесей с использованием заквасочных микроорганизмов, что приводит к снижению pH, коагуляции белка и формированию соответствующего вкуса продукта, содержащего живые заквасочные микроорганизмы [3].

Технологическая основа получения кисломолочной продукции едина — это сквашивание при помощи дрожжей или бактерий [4]. Иногда сквашиванию подвергается молоко, прошедшее кипячение или пастеризацию. Для сквашивания молока используют моно- или поликомпонентные закваски. В монокомпонентных, или одноштаммовых видовых заквасках используются бактерии одного вида (бифидобактерии, ацидофильная палочка, молочнокислые стрептококки, лактобактерии, болгарская палочка). Поликомпонентные, или многоштаммовые видовые, закваски готовятся на основе сочетаний разных видов молочнокислой флоры: бифидобактерии + ацидофильная палочка, бифидобактерии + молочнокислые стрептококки, бифидобактерии + кефирные грибки, ацидофильная палочка + молочнокислые стрептококки, пропионовокислые бактерии + молочнокислые стрептококки.

В зависимости от вида используемых заквасочных культур кисломолочные продукты подразделяют на следующие:

- полученные с использованием молочнокислых микроорганизмов (кисломолочное брожение);
- полученные с использованием молочнокислых микроорганизмов и дрожжей (смешанное брожение, или спиртовое и молочнокислое брожение);
- полученные с использованием молочнокислых микроорганизмов и плесеней.

В результате кисломолочного брожения получают творог, сметану, простоквашу, ряженку, ацидофилин, йогурт. Ферментация с помощью дрожжей характерна для производства кефира, ацидофильно-дрожжевого молока, кумыса, курунги, шубата. Сыры получают в результате ферментации с помощью плесневых грибов.

В любом кисломолочном продукте в результате ферментации образуется молочная кислота. Продукты молочнокислого брожения имеют плотный густок, нежный вкус, отличаются более высоким содержанием молочной кислоты, достаточно развитой полезной физиологической микрофлорой. Напротив, продукты молочнокислого и спиртового брожения имеют более нежный густок, острый вкус, низкое содержание молочной и уксусной кислот. Они особенно активно воздействуют на состояние желудочно-кишечного тракта, активизируют его деятельность, повышают активность ферментов, ускоряют процессы пищеварения, возбуждают аппетит, положительно действуют на иммунный статус.

Процесс сквашивания молока осуществляется под влиянием галактозидазы, катализирующей расщепление лактозы на глюкозу и галактозу, и лактатдегидрогеназы, принимающей участие в реакциях гликолиза, превращении лактата и пирувата. Образование молочной кислоты способствует снижению pH продукта, коагуляции белка и формированию густка [4].

В процессе сквашивания кисломолочного продукта в нем происходят значительные биохимические изменения: накопление молочной кислоты, образование биологически активных веществ, повышается протеолитическая и липолитическая активность, снижается содержание лактозы, что наиболее ценно для детей с чувствительным пищеварением.

Спектр биологического действия молочной кислоты достаточно широк. Она оказывает стимулирующее действие на секреторную деятельность пищеварительных желез (слюнных желез, желудка, поджелудочной железы), снижает кислотность желудочного сока. В кисломолочных продуктах под влиянием молочной кислоты створаживание белков происходит нежными хлопьями, что способствует их лучшему гидролизу, абсорбции. Кроме того, частичный гидролиз белка в результате створаживания снижает его антигенные свойства, что позволяет использовать кисломолочные продукты в питании детей, страдающих пищевой аллергией. Бактерицидное действие молочной кислоты выражается в способности стимулировать рост нормальной микрофлоры кишечника и препятствовать росту патогенных бактерий, гнилостной и газообразующей флоры.

В присутствии молочной кислоты улучшается всасывание питательных веществ, в том числе кальция, фосфора и железа. Поэтому кисломолочные продукты рекомендуется широко использовать в питании детей, страдающих рахитом, анемией, гипотрофией. Способность молочной кислоты улучшать переваривание и усвоение пищевых веществ обуславливает употребление кисломолочных продуктов детьми с диарейным синдромом и пищевой непереносимостью.

Молочная кислота обладает способностью улучшать перистальтику кишечника. При этом свежеприготовленные (однодневные) кисломолочные продукты, в которых содержание молочной кислоты еще невелико, действуют послабляюще и поэтому их применяют при запорах. В двух- и трехдневных продуктах количество молочной кислоты существенно возрастает. Такие продукты оказывают закрепляющее действие и рекомендуются людям с неустойчивым стулом. Регулирующее действие молочной кислоты заключается еще и в том, что она устраняет метеоризм кишечника.

К биологически активным веществам, вырабатываемым в процессе сквашивания молочных продуктов, относятся бактерицидные вещества, стимулирующие комплекс пропердина и повышающие активность лизоцима; антибиотики (никозин, низин); ферменты (галактозидаза и лактатдегидрогеназа), витамины (В₁, В₂, В₆, В₁₂, фолиевая кислота, пантотеновая кислота).

Благодаря накоплению биологически активных веществ повышается протеолитическая и липолитическая активность кисломолочных продуктов,

что способствует изменению свойств белкового и жирового компонентов. Белки в кисломолочных продуктах расщепляются до пептонов, полипептидов, свободных аминокислот. Для переваривания таких белков требуется меньше пищеварительных соков. Поэтому кисломолочные продукты успешно применяются в диетотерапии больных острым и хроническим гастритом, с дефицитом массы тела, мальабсорбцией.

Жиры в кисломолочных продуктах также подвергаются частичному гидролизу. В процессе сквашивания в продукте происходит накопление свободных жирных кислот (их содержание в 2,5 раза выше, чем в пресном продукте). Все это способствует более легкому перевариванию и усвоению жира, что дает возможность широко применять кисломолочные продукты в рационах больных, страдающих сниженной переносимостью жира, при снижении активности панкреатической липазы, гипотрофии и др.

Доказано иммунологическое действие кисломолочных продуктов за счет усиления синтеза секреторного иммуноглобулина А (SIgA) цитокинов, повышения фагоцитарной активности. Имеются работы, доказывающие, что при регулярном использовании кисломолочных продуктов можно предупредить онкологические заболевания.

Основные характеристики, пищевая и биологическая ценность кисломолочных продуктов во многом зависят от подбора соответствующих заквасок. Используемые закваски должны обеспечивать достаточно быстрое сквашивание молока, образование нежного, рыхлого сгустка, накопление молочной кислоты, образование биологически активных веществ, витаминов. Очень важно, чтобы закваски обладали адгезивными свойствами, устойчивостью к воздействию пищеварительных соков и особенно антибиотиков.

Практически во все комбинированные закваски при производстве детского питания вводятся различные штаммы живых микроорганизмов, которые благоприятно влияют на здоровье ребенка и нормализуют его кишечную микрофлору. Такие микроорганизмы называют пробиотиками, а продукты питания, их содержащие, пробиотическими, относящимися к категории продуктов функционального питания. При создании продуктов-пробиотиков для питания детей грудного и раннего возраста используются специальные штаммы бифидо- и лактобактерий, болгарская палочка и термофильный стрептококк. Причем безопасность этих продуктов должна строго контролироваться надзорными органами.

Самым известным примером среди функциональных кисломолочных продуктов является бифидок, который отличается от кефира добавлением бифидобактерий. Позже появились ацидофилин с ацидофильной палочкой и термофильным стрептококком, «Наринэ», который изготавливался

с помощью ферментации молока чистыми культурами молочнокислых бактерий штамма N. V. Ер 317/402, выделенных армянским микробиологом Л.А. Ерзинкяном (а.с. СССР, №163573, 1964 г). Официально штамм депонирован в Республиканском центре депонирования микробов НАН Армении.

В настоящее время на российском потребительском рынке имеется широкий ассортимент продуктов, содержащих различные пробиотические штаммы бифидобактерий или лактобацилл. Наиболее известны как оказывающие доказанное положительное влияние на организм и разрешенные к использованию в продуктах детского питания *Bifidobacterium lactis* BB12; *Bifidobacterium longum* BB536; *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (LGG); *Lactobacillus casei* DN-114 001; *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938. Уже более 100 лет в кисломолочных продуктах используется *Lactobacillus acidophilus*.

Bifidobacterium BB12 (*B. lactis*), *L. rhamnosus*, *L. reuteri* разрешены к использованию в питании детей с рождения, с 6 мес — *B. longum*. Использование продуктов питания, обогащенных BB12, способствует доминированию бифидобактерий в кишечнике у детей, увеличивает синтез SIgA. Добавление *B. lactis* (BB12) влияет на целостность кишечного барьера и иммунитет, снижает проницаемость слизистой оболочки кишечника, улучшает пищеварение, снижает выраженность аллергического воспаления, дает гипополипидемический эффект, контролирует уровень глюкозы в крови. Имеются сведения о противоопухолевом эффекте BB12. Они также оказывают протективный эффект против острой диареи [5], усиливают иммунный ответ после вакцинации [6], снижают риск респираторных инфекций у младенцев [7], улучшают функцию кишечника [8].

Штаммы *B. lactis* (BB12) для продуктов детского питания и биологически активных добавок производятся лабораторией Ch.Hansen (Дания). Штамм *B. lactis* (BB12) выделен в 1986 г., не содержит плазмид и имеет статус безопасных GRAS (Generally recognized as safe).

L. rhamnosus (LGG) продуцируют вещества, угнетающие рост широкого спектра бактерий (*Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*), но не ингибируют рост других лактобактерий [9]. LGG вырабатывает биоактивные пептиды, гидролизующие белок коровьего молока, и таким образом снижает аллергическое воспаление у людей с непереносимостью лактозы [10]. LGG снимает воспалительные реакции в желудочно-кишечном тракте у здоровых и гиперчувствительных к молоку людей [11].

L. acidophilus, или ацидофильная молочнокислая палочка — нормальный обитатель кишечника человека, особенно ребенка. Из всех лактобактерий ацидофильная молочнокислая палочка является одной из наиболее изученных. *L. acidophilus* ферментирует лактозу до молочной кислоты, подавляет рост эше-

рихий и других патогенных/условно патогенных микробов, в том числе *Helicobacter pylori*, дополняет терапию кишечных инфекций [12]. Использование *L. acidophilus* способствует значительному снижению уровня триглицеридов [13], свинца [14]. *L. acidophilus* играют важную роль в синтезе витаминов группы В и витамина К, а также обладает высоким уровнем колонизационной способности, желче- и антибиотикоустойчивости [15].

К функциональным продуктам питания относятся такие, которые в своем составе содержат пребиотики — частично или полностью неперевариваемые ингредиенты пищи. Они способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке. К наиболее распространенным и часто используемым в питании детей относятся олигосахариды (крупы, кукуруза, цикорий, фасоль, горох, лук-порей, молочные продукты), инулин (топинамбур, артишок, одуванчик). Лактулоза и лактитол обычно используются в составе лекарственных препаратов.

Инулин представляет собой полисахарид, построенный из остатков фруктозы, поэтому такие полисахариды называют растительными фруктанами. Так как инулин легко растворяется в горячей воде и выпадает в осадок при охлаждении, он может быть экстрагирован водой из подземных частей многих растений (артишока, девясила, одуванчика, цикория, фасоли и др.), в которых он накапливается в качестве запасного углевода. Корни одуванчика к осени накапливают до 40% инулина. Интересная особенность инулина как пребиотика состоит в том, что он не влияет на рост бифидофлоры в случае нормального ее содержания, но стимулирует ее рост при уменьшении титра. Инулин и фруктоолигосахариды не расщепляются под действием пищеварительных ферментов. В толстой кишке они селективно превращаются под действием полезной бифидофлоры в биомассу бифидобактерий (40%), газы (10%), короткоцепочечные жирные кислоты и молочную кислоту (50%).

В результате употребления инулина и фруктоолигосахаридов наблюдаются следующие эффекты:

- эффект диетического волокна;
- пребиотический эффект;
- улучшение усвоения кальция.

Эффект диетического волокна выражается в том, что инулин выводит из организма метаболиты пищи и вредные вещества, соли тяжелых металлов, а также способствует регуляции физиологических процессов в органах пищеварения, снижению массы тела и уровня глюкозы в крови. Ежедневное употребление с пищей инулина и фруктоолигосахаридов способствует увеличению массы стула [16]. Ежедневный прием инулина приводит к учащению стула с 1,5 до 7,3 раза в неделю у пожилых женщин [17]. Инулин

оказывает положительное действие на состояние пациентов с сахарным диабетом, предупреждая энергетический голод тканей и одновременно снижая чувство голода. Фруктоолигосахариды не влияют на уровень глюкозы и инсулина в крови, что очень актуально для диабетического питания. Показано, что регулярное включение в рацион инулина и фруктоолигосахаридов уменьшает риск возникновения атеросклеротических изменений и, возможно, предотвращая развитие сахарного диабета 2-го типа.

Механизм пребиотического эффекта связан с расщеплением инулина в толстой кишке. В результате образуются короткоцепочечные жирные кислоты и лактат. На этом фоне значительно снижается рН, повышается растворимость кальция, а значит, и его доступность для диффузии через слизистую оболочку кишечника.

На фоне употребления инулина отмечается значительное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови, содержания липидов у лиц с незначительной гиперлипидемией, соответственно, уменьшение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В соответствии с рекомендациями, приведенными в Национальной программе вскармливания детей первого года жизни в РФ, в питании ребенка целесообразно использовать продукты и блюда прикорма промышленного производства, которые изготавливают из высококачественного сырья, соответствуют строгим гигиеническим требованиям к показателям безопасности, имеют гарантированный химический состав, в том числе витаминный, независимо от сезона, необходимую степень измельчения. Кроме того, современные продукты прикорма промышленного выпуска обогащаются биологически активными компонентами, такими как витамины, минеральные вещества, пре- и пробиотики, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3) и др., что придает им функциональные свойства.

Еще 15–20 лет назад кисломолочные продукты за счет своего особого состава, легкоусвояемого белка, жиров, витаминов и минеральных веществ широко назначались детям без ограничения возраста. Порой для коррекции нутритивного статуса, пищеварения кефир и творог использовали в питании с первых месяцев жизни. Позже было доказано, что при употреблении кефира в количестве 400 мл и более в сутки происходит значительная потеря железа с калом, что может способствовать развитию или усугублению железодефицитной анемии. Неадекватный (высокий) уровень белка, минералов и витаминов в кефире не гарантирует сбалансированный рацион детям, а высокая осмолярность кисломолочных продуктов может способствовать избыточной перистальтике кишечника с кишечной коликой и учащенным жидким стулом.

Среди молочных продуктов, традиционно используемых в России, особняком стоит творог.

С одной стороны, он является ценным источником полноценного животного белка и жира, минеральных веществ (кальций, фосфор и др.), а также витаминов А, группы В; с другой стороны, при употреблении его более 40–50 г в сутки или раннем назначении (до 6–8 мес) быстро возникает избыток массы тела, оказывается неблагоприятное влияние на азотистый и минеральный обмен, на пищеварительный тракт и функцию незрелых почек. На фоне употребления творога, особенно в количестве, превышающем допустимое по возрасту, наблюдается манифестация пищевой аллергии к белку коровьего молока. Поэтому творог можно рекомендовать детям по показаниям не ранее 8 мес и в строго ограниченном количестве.

При употреблении кисломолочных продуктов у детей первого полугодия жизни создаются условия для избыточного поступления солей и продукции органических кислот, что увеличивает нагрузку на почки, нарушая их способность выводить ионы водорода. В итоге при регулярном употреблении и раннем введении (в первые 6 мес жизни) кисломолочных неадаптированных продуктов возникает реальный риск развития метаболического ацидоза. Основными клиническими проявлениями метаболического ацидоза у детей служат сонливость, адинамия, нарушение периферической микроциркуляции (бледность, акроцианоз), выраженная одышка, гипертермия, олиго-/анурия, снижение артериального давления, нарушение ритма сердца. На восстановление исходного уровня здоровья уходит много времени и требуется длительная медикаментозная терапия.

Помимо этого, О.К. Нетребенко и соавт. (2009) [18] продемонстрировали, что раннее назначение неадаптированных молочных продуктов в первом полугодии жизни, употребление их в большом объеме неблагоприятно влияет на массу и длину тела, индекс массы тела, инсулинорезистентности, артериального давления, приводя их к высоким значениям, по сравнению с таковыми у детей, получавших материнское молоко. Подобный нутритивный дисбаланс у детей, которые в первом полугодии жизни получали в избыточном количестве неадаптированные молочные продукты, представляет риск формирования ожирения, гипертонической болезни и метаболического синдрома.

В соответствии с этими данными и рекомендациями, приведенными в Национальной программе вскармливания детей первого года жизни в РФ (2009, 2019), неадаптированные молочные продукты (молоко, кефир и т.п., творог) могут быть введены в рацион детей не ранее 8-месячного возраста и в строго регламентированном количестве [19]. До этого времени ребенку показано грудное молоко или в его отсутствие — адаптированные молочные смеси, в том числе адаптированные кисломолочные смеси,

которые при регулярном использовании и в объеме суточной потребности не оказывают неблагоприятного действия на здоровье ребенка первых месяцев жизни.

В зависимости от консистенции детских кисломолочных продуктов выделяют жидкие формы (напитки), пастообразные и сухие адаптированные кисломолочные смеси. Современная промышленность для детского питания изготавливает как кисломолочные продукты, так и сухие смеси (пресные), обогащенные пробиотиками. К ним относят:

- жидкие адаптированные кисломолочные смеси;
- сухие адаптированные кисломолочные смеси;
- сухие адаптированные смеси, обогащенные пробиотиками (пресные);
- жидкие неадаптированные кисломолочные продукты — различные виды кефира (детские кефир, биокефир, бификефир), а также детские йогурты, биолакт, ацидофилин, «Наринэ» и т.п.;
- различные виды детского творога.

Адаптированные кисломолочные смеси могут вводиться в рацион детей с первых месяцев жизни в качестве основного продукта питания. Кефир и другие кисломолочные продукты, приготовленные на основе цельного молока, не могут и не должны использоваться в качестве заменителей грудного молока в питании грудных детей.

Многие представители старшего поколения помнят кисломолочный продукт ацидофилин, для сквашивания которого использовалась ацидофильная палочка. По аналогии с ацидофилином в настоящее время появился кисломолочный продукт нового поколения — биолакт, предназначенный для питания детей раннего возраста. По сути это питьевой кисломолочный продукт, который стоит в одном ряду с детскими йогуртом, кефиром и предназначен для детей раннего возраста. По закваске он ближе к йогурту, так как при его изготовлении для сквашивания используются молочнокислые бактерии, а не грибки, как в кефире.

Биолакт, детский йогурт, детский кефир обладают всеми полезными свойствами, присущими кисломолочным продуктам, благодаря молочной кислоте, которую вырабатывают заквасочные микроорганизмы. Важно, что молочная кислота стимулирует аппетит и работу кишечника в целом. В состав этих продуктов входит легко усвояемый кальций, необходимый для формирования костей скелета, дентина и эмали зубов. Кисломолочные напитки для детей раннего возраста богаты белком с высокой биологической ценностью. Такой белок отличается высоким содержанием незаменимых аминокислот, необходимых для нормального роста и развития. Ребенок может получить их только с пищей. Молочный белок, который содержится в кисломолочном продукте, переваривается и усваивается организмом ребенка легче, чем белок цельного коровьего молока. По вку-

совым ощущениям биолакт и йогурт имеют более мягкий, нежный и не кислый вкус, кефир — более острый и кислый.

В последние годы принципиально изменилась технология изготовления творога, предназначенного для детского питания. При этом производство творога ультрафильтрацией стало одним из наиболее эффективных методов его изготовления. При традиционном способе производства сцеживается большое количество сыворотки, которая составляет 80–90% первоначального объема сырья. Вместе с ней вымывается часть жира и большое количество сывороточных белков, а сама структура творога получается суховатой. Ультрафильтрация творога позволяет сократить потери, увеличить выход готового продукта и сделать его физиологически более ценным для ребенка. Различные объемы фасовки творога позволяют регламентировать дозу этого продукта и не создавать возможные условия для избыточного употребления и риска развития заболеваний.

Введенные в состав биолакта ацидофильные лактобактерии, в состав йогурта и творога — бифидобактерии «Бифидобактерии BB-12 (BB-12™ и CHR. HANSEN BB-12® принадлежат Chr. Hansen A/S) (АО «ПРОГРЕСС») позволяют отнести данные продукты к функциональным и рекомендовать как здоровым детям для профилактики заболеваний, так и детям с различной патологией в комплексе терапии. Например, в процессе изготовления питьевых йогуртов «ФрутоНяня» используется содружество молочнокислых организмов *S. thermophilus* и пробиотика FD DVS nutrish® La-5® (*L. acidophilus*); кроме того, они обогащаются инулином.

Исследование питьевых йогуртов «ФрутоНяня», обогащенных инулином и бифидобактериями BB-12®, у детей от 8 до 18 мес было проведено Обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов в 2018 г. и подтвердило, что ежедневное употребление йогуртов детьми старше 8 мес жизни дает следующие эффекты:

- улучшает пищеварение, нормализуя моторику, способствуя комфортному пищеварению;
- нормализует состав микрофлоры после антибактериальной терапии;
- укрепляет иммунитет, стимулируя синтез таких защитных факторов, как SIgA и лизоцим;
- помогает формированию правильного микробиома, способствуя пищеварению и поддержанию защитных сил организма;
- содержит природный кальций для правильного формирования костей, зубов;
- обогащает рацион пищевыми волокнами, органическими кислотами, помогает знакомству с новыми вкусами и формированию правильных пищевых привычек.

Питьевые йогурты «ФрутоНяня» рекомендовано включать в ежедневные рационы детей старше 8 мес:

- с функциональными расстройствами нарушениями желудочно-кишечного тракта (запорами);
- с выявленными нарушениями состава микрофлоры кишечника и для профилактики этих нарушений (дисбиозов);
- входящих в диспансерную группу часто и длительно болеющих детей;
- в острый период респираторных инфекций, а также на этапе реконвалесценции [20].

Таким образом, кисломолочные продукты обладают многочисленными положительными свойствами. Введение про- и пребиотиков в состав делает их продуктами функционального питания, позволяющими при регулярном использовании защитить организм от различных заболеваний и обеспечить пищеварительный комфорт, стабильную работу многих органов и систем (иммунной, костной, сердечно-сосудистой и др.) как у здоровых детей, так и детей с различной патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kurmann J.A., Rasic J.L., Kroger M. Encyclopedia of Fermented Fresh Milk Products: an international inventory of fermented milk, cream, buttermilk, whey, and related products. Springer Verlag, 1992; 368.
2. Национальный союз производителей молока. Информационное агентство MilkNews. Перспективы развития молочного рынка России. <http://www.dairynews.ru/news-image/2018/August/20180820/belov3.pdf> ссылка актуальна на 4.04.2019 [National dairy producers union (SOYUZMOLOKO). News agency MilkNews. Prospects of development of the Russian dairy market <http://www.dairynews.ru/news-image/2018/August/20180820/belov3.pdf>. (in Russ.)].
3. Тутельян В.А., Конь И.Я. Руководство по детскому питанию. М.: Медицинское информационное агентство, 2017; 777. [Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. Guidance on baby food. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2017; 777. (in Russ.)].
4. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Захарова И.Н., Рославцева Е.А., Скворцова В.А., Звонкова Н.Г., Лукьянова О.Л. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста. Вопросы современной педиатрии 2014; 13(1): 89–95. [Borovik T.E., Ladodo K.S., Zakharova I.N., Roslavtseva E.A., Skvortsova V.A., Zvonkova N.G., Lukoyanova O.L. Sour milk foodstuff in infants diet. Voprosy sovremennoy pediatrii 2014; 13(1): 89–95. (in Russ.)].
5. Chouraqui J., Van L., Fichot M. Acidified milk formula supplemented with Bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings. J Pediatr Gastroenterol 2004; 38: 288–292.
6. Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C., Capetti A., Jespersen L., Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12® and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr 2012; 107(6):876–84. DOI: 10.1017/S000711451100420X
7. Tiapale T., Pienikakkinen K., Isolauri E., Larsen C., Brockmann E., Alanen P. et al. Bifidobacterium animalis sub lacteis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. Br J Nutr 2011; 105: 409–416. DOI: 10.1017/S0007114510003685
8. Pitkälä K.H., Strandberg T.E., Finne-Soveri U.H., Ouwehand A.C., Poussa T., Salminen S. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. J Nutr Health Aging 2007; 11: 305–311.
9. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from a human Lactobacillus strain. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31(8): 1231–1233.
10. Peltö L., Isolauri E., Lilius E.M., Nuutila J., Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. Clin Exp Allergy 1998; 28: 1474–1479.
11. Ruseler-van Embden J.G.H., van Lieshout L.M.C., Gosselink M.J., Marteau P. Inability of Lactobacillus casei Strain GG, L. acidophilus, and Bifidobacterium bifidum to Degrade Intestinal Mucus Glycoproteins. Scand J Gastroenterol 1995; 30(7): 675–680.
12. Мельникова И.Ю. Клинические исследования терапевтической и профилактической эффективности пробиотика Витафлор производства ГосНИИ особо чистых биопрепаратов Минздрава РФ. Отчет. ГОУ ДПО МАНПО. СПб., 2004; 37. [Melnikova I.Y. Clinical trial in therapeutic and prophylactic efficacy of Vitaflor probiotic. The report. GOU DPO MANPO. Saint-Petersburg, 2004; 37. (in Russ.)].
13. Li Z., Jin H., Oh S.Y., Ji G.E. Anti-obese effects of two Lactobacilli and two Bifidobacteria on ICR mice fed on a high fat diet. Biochem Biophys Res Commun 2016; 480(2): 222–227. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.031
14. Zanjani S.Y., Eskandari M.R., Kamali K., Mohseni M. The effect of probiotic bacteria (Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis) on the accumulation of lead in rat brains. Environ Sci Pollut Res Int 2017; 24(2): 1700–1705. DOI: 10.1007/s11356-016-7946-9
15. Бехтерева М.К., Иванова В.В., Мухина Н.В. Кисломолочные продукты в питании детей: профилактические и лечебные возможности использования. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(2): 22–29. [Bekhtereva M.K., Ivanova V.V., Mukhina N.V. Fermented dairy products in children's diet: Preventive and therapeutic possibilities of their use. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(2): 22–29. (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-22-29
16. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995; 125(6): 1401–1412.
17. Klessen S., Sykura B., Zunft H.J., Blant M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and habit in elderly constipated persons. Am J Clin Nutr 1997; 65: 1397–1402.
18. Нетребенко О.К., Дурмашкина А.П., Лукушкина Е.Ф. Питание и рост грудного ребенка: отдаленные последствия и связь с заболеваниями. Педиатрия 2009; 88(5): 69–76. [Netrebenko O.K., Durmashkina A.P., Lukushkina E.F. Nutrition and growth of a baby: long-term consequences and connection with diseases. Pediatria 2009; 88(5): 69–76. (in Russ.)].
19. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е издание, перераб. и доп.). М.: СПР, 2019; 235. [The national program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation (4th edition, revised and supplemented). Moscow: SPR, 2019; 235. (in Russ.)].

20. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волынец Г.В., Кошкар-
ова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты про-
спективного сравнительного открытого рандомизи-
рованного исследования по изучению эффективности
йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками,
у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии 2019;

17(1): 29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V.,
Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The re-
sults of a prospective comparative openlabel randomised study
of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified
yogurt in small children after an acute respiratory infection.
Voprosy detskoj dietologii (Pediatric Nutrition) 2019; 17(1):
29–37. (in Russ.)].

Поступила: 16.05.19

Received on: 2019.05.19

Статья публикуется при поддержке АО "ПРОГРЕСС"

The article was made with the support of PROGRESS JSC

Конфликт интересов:

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного
возможного конфликта интересов, о которых необхо-
димо сообщить.*

Conflict of interest:

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

Памяти Майи Сергеевны Игнатовой

18 августа 2019 г. на 90-м году жизни скоропостижно скончалась Майя Сергеевна Игнатова, выдающийся ученый, талантливый врач и наш бесценный учитель.

Майя Сергеевна родилась в 1929 г. в Ростове-на-Дону в семье врача. После окончания Львовского медицинского института она проходила ординатуру и аспирантуру по педиатрии в Московском ЦИУВ (1953–1959), где с успехом защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Активность неспецифической антигиста-луронидазы при ревматизме у детей». С 1961 г. Майя Сергеевна работала на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей под руководством акад. Г.Н. Сперанского, сначала ассистентом клиники старшего возраста, затем — доцентом. В 1968 г. ею была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Патогенетические основы терапии гломерулонефрита у детей». С 1970 г. жизнь и работа Майи Сергеевны связана с МНИИ педиатрии и детской хирургии Министерства Здравоохранения РСФСР и возглавляемым ею отделом нефрологии. При активном участии Майи Сергеевны в отечественную педиатрическую нефрологию было внедрено морфобиоптическое исследование почек, включающее методы иммуногистохимии и электронной микроскопии. Вместе с проф. Ю.Е. Вельтишевым Майя Сергеевна положила начало изучению врожденных и наследственных болезней почек, результатом которого было появление первой в мире монографии «Врожденные и наследственные болезни почек у детей» (1978). Любознательность, гибкость ума, способность выслушивать альтернативную точку зрения всегда были особенностью Майи Сергеевны. Удивительная способность проф. М.С. Игнатовой выделять перспективные направления исследований и успешно развивать их привела к внедрению в педиатрическую отечественную нефрологию новых методов терапии, включая использование цитостатиков и афферентных методов лечения у больных с гломерулонефритом.

Майя Сергеевна является автором более 600 научных работ, в т.ч. широко известных монографий по нефрологии. Многие нефрологи и врачи других специальностей в СССР, России и других странах учились детской нефрологии по ее научным трудам и книгам. Профессор, заслуженный деятель науки РФ Майя Сергеевна Игнатова активно популяризовала новейшие медицинские знания, проводя циклы усовершенствования по детской нефрологии во всех концах страны (Архангельск, Калуга, Ижевск, Иркутск, Пермь, Сочи, и т.д.), а также в Казахстане, Грузии, Азербайджане. Ее лекции по нефрологии с интересом слушали в Польше, Венгрии, Великобритании, Индии, США, Перу и др. странах. Многие видные деятели современной нефрологии считают



себя учениками и последователями Майи Сергеевны. Под ее руководством было защищено более 10-ти докторских и 20-ти кандидатских диссертаций, неоценим ее вклад в рецензирование научных трудов. Она являлась членом редколлегии и редакционных Советов ряда отечественных и зарубежных журналов.

В 1967 г. вместе с Ю.Е. Вельтишевым и М.П. Матвеевым М.С. Игнатова стояла у истоков зарождения Европейской ассоциации педиатров-нефрологов, включающей в себя на тот момент 40 представителей из 20 стран Европы. В последующие годы Майя Сергеевна принимала активное участие в работе консультативных советов международных нефрологических обществ, а также была членом Президиума Правления Всесоюзного Общества нефрологов. В 1997 г. вместе с единомышленниками она основала Российское общество педиатров-нефрологов «Творческое Объединение детских нефрологов», долгое время являясь его Президентом.

До последнего времени М.С. Игнатова продолжала научную и консультативную работу в родном отделе, помогала молодым ученым и ученикам. Последние 5 лет практически ежегодно выходили ее научные труды — монографии и руководства для врачей. Широкую известность получила одна из последних ее книг — «Наследственные болезни органов мочевой системы у детей». Майя Сергеевна Игнатова стала одним из первых лауреатов Премии по педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева (2015).

Коллектив института, отдела наследственных и приобретенных болезней почек, многочисленные ученики и соратники, все, кто знал Майю Сергеевну, скорбят о ее кончине, выражают соболезнование родным и близким в связи с горькой утратой.

Памяти Антонины Георгиевны Грачевой (1928 -2019)

В июле 2019 года на 91-м году ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации Грачева Антонина Георгиевна.

А.Г. Грачева родилась 1 декабря 1928 г. на Смоленщине. В 1952 г. окончила Смоленский государственный медицинский институт. Обучалась в клинической ординатуре на кафедре детских болезней, после окончания которой работала в ЦРБ Красинского района Смоленской области, а далее — в поликлиническом объединении детской больницы № 1 г. Смоленска, медицинском училище.

В 1963 г. Антонина Георгиевна окончила аспирантуру на кафедре детских болезней СГМИ под руководством Заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора А.Т. Петряевой и в этом же году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Функциональные нарушения пищеварительной системы при пневмонии у детей». В 1972 г. состоялась защита докторской диссертации — «Изменения в содержании некоторых витаминов и активности ферментов и роль аллергии при пневмонии у детей». В 1974 г. А.Г. Грачевой было присвоено ученое звание профессора. С 1969 по 1980 г. она заведовала кафедрой факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Смоленского государственного медицинского института. Антонина Георгиевна воспитала многих учеников, щедро и бескорыстно передавая им свой богатый опыт. Под ее руководством было защищено 7 диссертаций, в том числе 2 докторские. Все эти годы она возглавляла областное педиатрическое общество.

С 1980 г. по 1989 г. А. Г. Грачева — Заместитель Министра здравоохранения России.

Обладея большими организаторскими способностями, высоким профессионализмом, научным и творческим кругозором А.Г. Грачева направляла свои знания и опыт на поиск резервов по совершенствованию функционирования основных звеньев педиатрических учреждений и, прежде всего, амбулаторно — поликлинической службы.

По инициативе А.Г. Грачевой в Российской Федерации были созданы кафедры поликлинической педиатрии.

Важным этапом в жизни Антонины Георгиевны был переход на должность профессора кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской



академии последиplomного образования, где ее опыт, дар педагога оказались особенно востребованными в работе с курсантами (врачами детских поликлиник, дошкольных учреждений, скорой помощи и др.). Коллектив кафедры РМАПО при активной роли Антонины Георгиевны сумел организовать ежегодные семинары для руководителей поликлинических кафедр России.

А.Г. Грачева активно выступала с трибун съездов и конференций, на страницах всероссийских педиатрических журналов, «Медицинской газеты». По проблемам охраны материнства и детства ею было опубликовано 175 работ.

Активная деятельность А.Г. Грачевой была достойно оценена — в 2003 г. ей присвоено звание «Заслуженный работник высшей школы РФ», в 2007 г. Антонина Георгиевна избрана Почетным профессором Смоленской государственной медицинской академии, в 2008 г. — Почетным профессором Научного центра здоровья детей РАМН.

Педиатрическая общественность России выражает соболезнование всем родным и близким Антонины Георгиевны Грачевой и скорбят по ушедшему от нас выдающемуся ветерану отечественного детского здравоохранения.

Абисил®

Терпены пихты сибирской

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ



Оказывает выраженное
противовоспалительное,
антибактериальное,
обезболивающее,
ранозаживляющее,
антиэкссудативное
действие^{1,2}

Обладает широким спектром противомикробной
активности в отношении грамположительных и
грамотрицательных бактерий, в том числе и
к антибиотикоустойчивым штаммам^{1,2}



- **НАТУРАЛЬНЫЙ СОСТАВ** (содержит более 300 видов терпенов)^{3,7}
- **ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ В ВИДЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ** носоглотки и верхних дыхательных путей, а также гнойно-воспалительных заболеваний уха: ринит, ринофарингит, фарингит, тонзиллит, ларингит, отит и др., в том числе при начальных признаках простуды и гриппа в составе комплексной терапии, и в период профилактики^{1,5,6}
- **НЕ ОБЛАДАЕТ ТОКСИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ**^{1,3}
- **РЕКОМЕНДОВАН К ПРИМЕНЕНИЮ** во всех возрастных группах, в том числе **У ДЕТЕЙ**^{1,7}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата «Абисил» — Официальный сайт МЗ РФ [Электронный ресурс]. URL: <http://gfrls.rosminzdrav.ru> (по состоянию на 01.04.2017). 2. Аганова Е.Д. Антибактериальная активность препарата «Абисил-1» // Журнал проблем инфекционной патологии. — 2010. — №3. — С.19-20. 3. Лацарус Л.А., Березовская И.В., Рымарцев В.Л., Пиннигина Н.М. Изучение общетоксического действия препарата Абисил® для перорального применения // Российский биотерапевтический журнал. — 2010. — Т.9. — №1. С.39-41. 4. Лацарус Л.А. Применение терпено-содержащего препарата Абисил в лечении и профилактике хирургических инфекций // Российский биотерапевтический журнал. — 2010. — №1. — Т.9. — С.39-41. 5. Закирова А.М., Фетисова Т.Г., Рашитов Л.Ф., Рашитов Э.Л. Опыт использования природных терпеноидов для профилактики и лечения заболеваний респираторного тракта в дошкольном возрасте // Лечащий врач. Выпуск: Педиатрия, 2018. — №1. — С. — 42-45. 6. Закирова А.М., Фетисова Т.Г., Рашитов Л.Ф., Салахутдинов Р.И., Рашитова Э.Л. Применение комплекса природных терпеноидов в качестве профилактики острых респираторных заболеваний у дошкольников // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28052> (дата обращения: 25.09.2018). 7. Лацарус Л.А., Пиннигина А.Ф., Пиннигина Н.М. Абисил: опыт и показания клинического применения. — М. — 2010. — 46 С.

8 800 234-83-04
www.initium-pharm.com



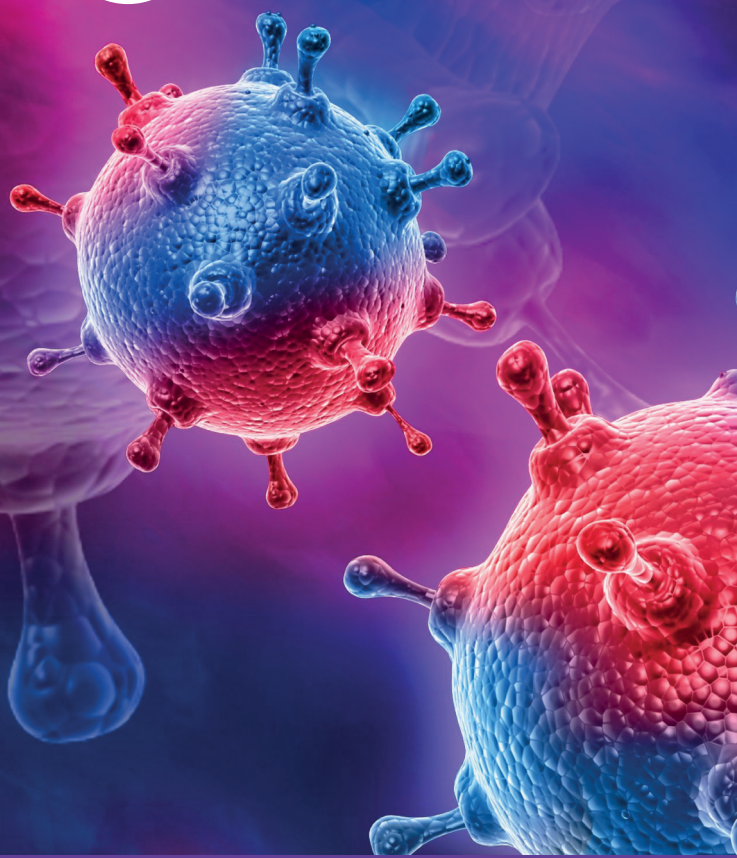
Реклама. ABS 2017/10

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1



XVIII

Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы
инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

12–14 декабря, 2019

Рэдиссон Славянская
Гостиница и Деловой Центр
Москва, Площадь Европы, 2

Навстречу XVIII Конгрессу детских инфекционистов России с международным участием

XVIII Конгресс детских инфекционистов России с международным участием посвящен актуальным вопросам инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Пройденный нами путь доказал необходимость проведения такого форума, созданного 17 лет назад Ассоциацией педиатров-инфекционистов. Ликвидация и значительное снижение распространенности многих заболеваний, наблюдаемые сегодня, являются следствием достижений зарубежной и отечественной науки. С этих позиций наш Конгресс с участием ученых многих стран способствует решению очередных задач в области инфектологии, обмену опытом, осуществлению профессиональной консолидации, укреплению и развитию профессиональных связей между специалистами по лечению и профилактике инфекционных болезней.

Основной целью Конгресса является повышение качества и доступности оказываемой врачами-педиатрами специализированной медицинской помощи детскому населению за счет углубления их знаний по всем направлениям инфектологии, проведения дискуссий и мастер-классов ведущими детскими инфекционистами России.

Сегодня профессия педиатра с углубленным знанием инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей является одной из самых востребованных в оказании современной медицинской помощи детям и подросткам.

Ждем Вас на Конгрессе и надеемся на его успешное проведение и Ваше активное участие в его работе.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНГРЕССА

Учайкин Василий Федорович
президент Ассоциации
педиатров-инфекционистов,
академик РАН, профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНГРЕССА

Шамшева Ольга Васильевна
заведующая кафедрой инфекционных болезней
у детей ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.м.н., профессор,
исполнительный директор Ассоциации
педиатров-инфекционистов



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



МЕДИ Экспо

Подробная информация на сайте: mediexpo.ru



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 акушеров России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



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!

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 моле 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: моле 50 лет)

С. 27 По результатам рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического испытания правастатина у детей старше 8 лет и подростков с АДПП отмечен положительный эффект от приема препарата в виде уменьшения общего объема почек, индекса массы левого желудочка и микроальбуминурии. (Следует читать: двойного слепого плацебо-контролируемого...)

Редакция приносит свои извинения авторам статьи!