



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 64

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2019

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 № 543
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, ФГБНУ 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
Генпе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Запруднов А.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия
Вялова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габдулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
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
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
Узнова 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)

5.2019

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
Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia
Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Yu., MD, PhD, 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'sky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
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
Gbulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark
Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia
Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepur'naya M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

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

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

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

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

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers
Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers
Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 543

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ЮБИЛЕЙ

Длин Владимир Викторович (к 65-летию)

ПЕРЕДОВАЯ

Кобринский Б.А.

Переходные состояния в неврологии (нейроконти-
нуум) детского возраста

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Геппе Н.А., Озерская И.В., Колосова Н.Г.

Новые возможности профилактики и лечения острых
респираторных вирусных инфекций у детей. Местные
факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Николаева Е.А., Боченков С.В., Данцев И.С.,
Курамагомедова Р.Г., Блохина М.А., Забродина А.Р.,
Харабадзе М.Н.

Структура наследственных заболеваний у детей, госпи-
тализированных в специализированную клинику

Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю.,
Малышклина А.И., Харламова Н.В.

Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших
угрозу прерывания беременности

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А.

Взаимосвязь результатов ультразвукового краниаль-
ного исследования — нейросонографии — с исходами
психомоторного развития детей, рожденных глубоко-
недоношенными

Ваземиллер О.А., Ваганов А.А., Голубенко Н.К.,
Аксанова Р.Х., Салмина А.Б., Емельянчик Е.Ю.

Диагностика повреждения миокарда у недоношенных
детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неона-
тальном периоде

Хасанова С.С., Камилова А.Т., Ахмедова Д.И.

Активность фекальной эластазы у недоношенных детей

Рахманова И.В., Сичинава Л.Г., Лебедева С.Ю.

Слуховая функция у детей из двойни от спонтанной
и индуцированной беременности

Батошаргалова Б.Ц., Дьякова С.Э., Петрова Н.В.,
Мизерницкий Ю.Л., Зинченко Р.А.

Ассоциация полиморфизмов генов NO-синтаз и арги-
назы, клинико-лабораторных и функциональных по-
казателей с уровнем оксида азота в выдыхаемом возду-
хе у детей, больных бронхиальной астмой

Вольнец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А.

Наследственная тирозинемия 1-го типа у детей

Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Сухоруков В.С.,
Гончарова О.В., Камелденнова Д.Б.

Проявления митохондриальной дисфункции у детей
с дисплазией соединительной ткани и хроническим га-
стродуоденитом

Летифов Г.М., Бойко Н.В., Стагниева И.В.,
Лукашевич Ю.Н.

Эффективность вакцинопрофилактики пневмокок-
ковой инфекции и динамика заболеваемости острым
средним отитом у детей

ANNIVERSARY

7 Dlin Vladimir Viktorovich (to the 65th anniversary)

EDITORIAL

8 Kobrinskii B.A.

Transitional states in child neurology (neurocontinuum)

LITERATURE REVIEW

14 Geppe N.A., Ozerskaya I.V., Kolosova N.G.

New methods of prevention and treatment of acute respi-
ratory viral infections in children. Local protection factors
of the respiratory mucosa

ORIGINAL ARTICLES

21 Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Dantsev I.S.,
Kuramagomedova R.G., Blokhina M.A., Zabrodina A.R.,
Kharabadze M.N.

The structure of hereditary diseases in children hospitalized
in a specialized clinic

27 Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu.,
Malyshkina A.I., Kharlamova N.V.

The health of children born to mothers who have had a
threat of abortion

33 Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A.

Relationship of the cranial ultrasound results — neuroso-
nography — with the outcomes of psychomotor development
of very premature infants

38 Vazemiller O.A., Vaganov A.A., Golubenko N.K.,
Aksanova R.Kh., Salmina A.B., Emelyanchik E.Yu.

Diagnostics of myocardial damage in premature newborns
with transient heart disease in the early neonatal period

44 Khasanova S.S., Kamilova A.T., Akhmedova D.I.

Fecal elastase activity in premature children

49 Rakhmanova I.V., Sichinava L.G., Lebedeva S.Yu.

Hearing function in twins from spontaneous and induced
pregnancy

55 Batozhargalova B.T., Diakova S.E., Petrova N.V.,
Mizernitsky Yu.L., Zinchenko R.A.

Association of polymorphisms of NO synthases and arginase
genes, clinical, laboratory and functional indicators with the
level of nitrogen oxide in exhaled air in children with bron-
chial asthma

69 Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A.

Hereditary tyrosinemia type 1 in children

84 Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Sukhorukov V.S.,
Goncharova O.V., Kameldenova D.B.

Manifestations of mitochondrial dysfunction in children with
connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis

91 Letifov G.M., Boiko N.V., Stagnieva I.V.,
Lukashevich Yu.N.

The effectiveness of pneumococcal vaccination and dynamics
of acute otitis media incidence in children

Самсонова Т.В., Назаров С.Б.

Диагностическое значение компьютерной стабилόμε-
трии при двигательных нарушениях у детей первого
года жизни

97 Samsonova T.V., Nazarov S.B.

Diagnostic value of computer stabilometry in children with
movement disorders in their first twelve months of life

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Абухамда А.Ф.

Неонатальный несахарный диабет у палестинского но-
ворожденного

101 Abuhamda A.F.

Neonatal Diabetes Insipidus in a Palestinian Newborn

Сафонова М.П., Сипягина А.Е., Балева Л.С., Канивец И.В.
Случай редкой генетической мутации при синдроме
Вольфа–Хиршхорна у ребенка из семьи облученных
в результате аварии на Чернобыльской АЭС родителей

104 Safonova M.P., Sipyagina A.E., Baleva L.S., Kanivets I.V.

The case of rare genetic mutation in a child with the Wolf–
Hirschhorn syndrome from the family irradiated during the
Chernobyl accident

Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю.,
Мошнегуц С.В.

Клинический случай редкого нейродегенеративного
заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ре-
бенка 15 лет

109 Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Galieva G.Yu.,
Moschnegootz S.V.

Clinical case of a rare neurodegenerative disease with iron
accumulation in the brain, type 4, in a 15-year-old child

Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Маркова К.В.,
Вильниц А.А., Пульман Н.Ф.

Клинические случаи менингококковой инфекции, вы-
званной *Neisseria meningitidis* серогруппы W

114 Skripchenko N.V., Karev V.E., Markova K.V., Vilnits A.A.,
Pulman N.F.

Clinical cases of meningococcal infection caused by *Neisse-
ria meningitidis* serogroup W

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FOR THE PRACTITIONER

Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л.

Первичная цилиарная дискинезия: современные под-
ходы к диагностике и терапии

123 Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitskiy Yu.L.

Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diag-
nostics and treatment

Егиян Н.С., Катаргина Л.А., Круглова Т.Б.,
Арестова Н.Н.

Роль педиатра в лечении детей с врожденными ката-
рактами

134 Egiyan N.S., Katargina L.A., Kruglova T.B.,
Arestova N.N.

The role of the pediatrician in the treatment of children with
congenital cataracts

Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нefeldова Ж.В.,
Тимофеева Е.П., Черепанова М.И.

Организация вскармливания детей с хроническими на-
рушениями питания

140 Panasenko L.M., Kartseva T.V., Nefedova J.V.,
Timofeeva E.P., Cherepanova M.I.

Feeding of children with chronic nutritional disorders

К XVI РОССИЙСКОМУ КОНГРЕССУ «ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

TO THE XVI RUSSIAN CONGRESS «PEDIATRICS AND PEDIATRIC SURGERY IN THE PRIVOLZHISKY FEDERAL DISTRICT»

ПЕРЕДОВАЯ

EDITORIAL

Волгина С.Я., Николаева Е.А., Соколов А.А.,
Копишинская С.В., Гамирова Р.Г., Халматова Б.Т.

Проблемы детей с редкими болезнями: этические, со-
циальные, психологические и медицинские аспекты

149 Volgina S.Ya., Nikolaeva E.A., Sokolov A.A.,
Kopishinskaya S.V., Gamirova R.G., Khalmatova B.T.

Children with rare diseases: ethical, social, psychological
and medical issues

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Гамирова Р.Г., Афави З., Гамирова Р.Р., Горобец Е.А.,
Прусаков В.Ф., Волгина С.Я.

Дефицит транспортера глюкозы I типа и ассоцииро-
ванные с ним состояния у детей

155 Gamirova R.G., Afawi Z., Gamirova R.R., Gorobets E.A.,
Prusakov V.F., Volgina S.Ya.

Glucose Transporter 1 deficiency and associated conditions
in children

Волгина С.Я., Садыкова Д.И., Николаева Е.А.,
Паламарчук Е.И.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
у детей с синдромом Гурлера

159 Volgina S.Ya., Sadykova D.I., Nikolaeva E.A.,
Palamarchuk E.I.

The hematopoietic stem cell transplantation in children
with Hurler syndrome

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шайдуллина М.Р., Султанова А.С., Хабибуллина Д.А.,
Замалова А.Н.

Распространенность различных клинических форм
заболевания и вариантов мутаций гена CYP21A2
при врожденной дисфункции коры надпочечников
у детей и подростков в Республике Татарстан

Баялиева А.Ж., Зиганшин И.М., Бабинцева А.А.

Анализ респираторной терапии новорожденных с эк-
стремально низкой массой тела при рождении

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Любин С.А.,
Донцова Н.В., Королева П.В., Кошкина А.Д., Хасанова Г.Р.

Клинико-эпидемиологические особенности и орган-
ная дисфункция при неонатальном сепсисе

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С.,
Сагеева В.Э., Камашева Г.Р., Алатырев Е.Ю.

Менингиты у детей раннего возраста.

Критерии ранней диагностики

Нурмеев И.Н., Зыкова М.А., Миrolубов Л.М.

Возможности одномоментного радикального удаления
лимфангиом у детей.

Результаты проспективного когортного исследования
в параллельных группах

Садыкова Д.И., Хабибрахманова З.Р., Шакирова А.Р.,
Сафина Л.З.

Особенности нутритивного статуса у детей с врожден-
ными пороками сердца

Макарова Т.П., Сукало А.В., Козыро И.А.,
Мельникова Ю.С., Фирсова Н.Н., Поладова Л.В.,
Тюленева М.О.

Характеристика системной красной волчанки и люпус
нефрита у детей в Республике Беларусь и Республике
Татарстан

Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А., Аюпова В.А.

Оценка антропометрических показателей и компо-
нентного состава тела у детей с детским церебральным
параличом

Рылова Н.В., Жолинский А.В., Биктимирова А.А.

Метаболизм карнитина и максимальное потребление
кислорода у юных спортсменов

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Хабибрахманова З.Р.,
Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Печерица О.Г., Малов А.А.
Семейный случай рестриктивной кардиомиопатии

Камалова А.А., Шакирова А.Р., Шайдуллина М.Р.,
Чеминава Л.Д., Ганиева Л.Б., Бадретдинова А.Н.,
Саефов С.С.

Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG

Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Черезова К.А.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит у новорож-
денного ребенка

Николаева И.В., Анохин В.А., Шайхиева Г.С.,
Гатауллин М.Р., Урманчеева Ю.Р.

Менингококковый менингит, осложненный субду-
ральной эмпиемой и эпидуритом у грудного ребенка

ORIGINAL ARTICLES

165 Shaydullina M.R., Sultanova A.S., Khabibullina D.A.,
Zamalova A.N.

The prevalence of various clinical forms of the disease and
variants of CYP21A2 gene mutations in congenital adrenal
cortical dysfunction in children and adolescents in the Re-
public of Tatarstan

171 Bayalieva A.Zh., Ziganshin I.M., Babintseva A.A.

Analysis of the respiratory therapy in newborns with ex-
tremely low body weight at birth

176 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Lubin S.A.,
Dontsova N.V., Koroleva P.V., Koshkina A.D., Khasanova G.R.

Clinical and epidemiological features and organ dysfunc-
tion in newborns with neonatal sepsis

183 Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S.,
Sagieva V.E., Kamasheva G.R., Alatyrev E.Yu.

Meningitis in children of early age.

Criteria for early diagnostics

189 Nurmeev I.N., Zyкова M.A., Mirolubov L.M.

Momentary radical removal of lymphangioma in children.
The results of prospective cohort study in parallel groups

194 Sadykova D.I., Khabibrakhmanova Z.R., Shakirova A.R.,
Safina L.Z.

The features of nutritional status in children with congenital
heart disease

199 Makarova T.P., Sukalo A.V., Kazyro I.A.,
Melnikova Yu.S., Firsova N.N., Poladova L.V.,
Tyuleneva M.O.

Characteristics of systemic lupus erythematosus and lupus
nephritis in children in the Republic of Belarus and the Re-
public of Tatarstan

204 Rakhmaeva R.F., Kamalova A.A., Ayupova V.A.

Evaluation of anthropometric parameters and body compo-
sition in children with cerebral palsy

209 Rylova N.V., Zholinsky A.V., Biktimirova A.A.

Carnitine metabolism and maximum oxygen consumption
in young athletes

CLINICAL CASES

215 Sadykova D.I., Sabirova D.R., Khabibrakhmanova Z.R.,
Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., Pecheritsa O.G., Malov A.A.
The clinical case of familial restrictive cardiomyopathy

220 Kamalova A.A., Shakirova A.R., Shaydullina M.R.,
Cheminava L.D., Ganieva L.B., Badretdinova A.N.,
Saetov S.S.

Congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG

226 Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Cherezova K.A.

Idiopathic fibrosing alveolitis in a newborn

230 Nicolaeva I.V., Anokhin V.A., Shaykhieva G.S.,
Gataullin M.R., Urmancheeva Yu.R.

Meningococcal meningitis complicated by subdural empy-
ema and epiduritis in an infant

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А.

Латероторакальная экзантема и герпетические инфекции у детей

235 *Fatkullina G.R., Anokhin V.A.*

Laterothoracic exanthema and herpes infections in children

Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Солдатова Е.Е.,
Ахмадуллина Л.И.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит у детей

241 *Makarova T.P., Samoilova N.V., Soldatova E.E.,
Akhmadullina L.I.*

Rapidly progressing glomerulonephritis in children

ОБМЕН ОПЫТОМ

EXPERIENCE EXCHANGE

Миролюбов Л.М.

Казанский вариант классификации врожденных пороков сердца Джона Кирклина

246 *Mirolubov L.M.*

Kazan version of the classification of congenital heart defects of John Kirklin

Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д.,
Галиуллина А.Ф.

Неврологические осложнения острых средних отитов у детей

250 *Andreeva I.G., Mamleev R.N., Evdokimova A.D.,
Galiullina A.F.*

Neurological complications of acute otitis media in children

Владимир Викторович Длин (к 65-летию со дня рождения)

5 октября 2019 г. отмечает свой юбилей профессор, доктор медицинских наук Владимир Викторович Длин. Владимир Викторович родился в г. Дрогобыче Львовской области (Украина) в семье врачей (мать — педиатр, областной кардиоревматолог; отец — терапевт, военный врач). После окончания с отличием педиатрического факультета Ивановского государственного медицинского института Владимир Викторович работал в соматическом отделении Красногорской детской больницы Московской области, а в 1978 г. стал районным детским нефрологом. Его первыми учителями были выдающиеся педиатры и пионеры детской нефрологии профессора Ю.Е. Вельтишев, профессора М.С. Игнатова (отделение нефрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ), профессора В.И. Наумова (НИИ педиатрии РАМН), профессора Л.Т. Тебloeва (кафедра ФУВ Московского медицинского стоматологического института).

В 1986 г. Владимир Викторович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническое значение ферментурии при заболеваниях почек у детей», в 1993 г. — докторскую диссертацию на тему «Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии». Начиная с 1981 г. вся профессиональная и творческая судьба В.В. Длин неразрывно связана с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ (ныне НИКИ педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтишева РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Владимир Викторович прошел путь от врача-ординатора отделения нефрологии до руководителя отдела наследственных и приобретенных болезней почек (с 2006 г.), заместителя директора Института по научной работе (2008–2016 гг.), исполняющего обязанности директора Института (с 2016 г. по настоящее время). Владимир Викторович — заместитель главного редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», член редколлегии журнала «Клиническая нефрология», член комиссии Росздравнадзора по доклиническому и клиническому исследованию лекарственных препаратов, эксперт педиатрической комиссии Фармкомитета



Минздрава РФ. С 2012 г. В.В. Длин возглавляет Межрегиональную общественную организацию «Творческое объединение детских нефрологов», объединяющую врачей-специалистов 50 регионов страны; представляет Россию в международных нефрологических обществах ESPN и IPNA. На протяжении 20 лет Владимир Викторович является организатором крупнейшего в стране педиатрического конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», российских нефрологических форумов, российских и международных нефрологических школ. Под его руководством защищено 11 кандидатских и 2 докторские диссертации. Он автор более 600 опубликованных работ, в том числе 14 монографий и руководств для врачей, более 100 глав в различных руководствах и справочниках для врачей, 10 методических писем и пособий для врачей, более 10 изобретений и более 60 публикаций за рубежом.

За вклад в развитие отечественной медицины, многолетний добросовестный труд и достижения в области здравоохранения Владимиру Викторовичу было присвоено звание «Заслуженный врач РФ», он награжден медалями, значком «Отличник здравоохранения».

Сотрудники отдела наследственных заболеваний почек и всего Института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева, многочисленные ученики, друзья и соратники, а также редколлегия нашего журнала сердечно поздравляют Владимира Викторовича с юбилеем и желают крепкого здоровья, процветания и успехов в многогранной научной деятельности!

Переходные состояния в неврологии (нейроконинуум) детского возраста

Б.А. Кобринский

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Transitional states in child neurology (neurocontinuum)

B.A. Kobrinskii

Federal Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia;
 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Статья посвящена актуальной для педиатрии и детской психоневрологии проблеме переходных состояний, опирающихся на общую концепцию континуума переходных состояний организма от вариантов нормы до тяжелых хронических заболеваний. Рассматриваются пограничные психоневрологические нарушения, связанные с митохондриальной дисфункцией, разнообразными генетическими дефектами. Значительное место уделено судорожным состояниям и эпилепсии. Расстройства аутистического спектра анализируются как совокупность нозологий и в сочетании с эпилепсией. Предлагается понятие квазиконтинуума когнитивного развития в спектре детского аутизма. Представлены переходы разных форм истерии. Приведены данные о сходстве этиологии нарушений координации и детского церебрального паралича, которые можно рассматривать как единый континуальный процесс. В качестве возможных методов подразделения континуума на отдельные формы представлены работы по так называемым сигнальным признакам и модель динамики для оценки переходных состояний во времени, а также использование операторов для определения значения факторов, характеризующих переходные состояния.

Ключевые слова: дети, континуум патологических процессов, детская психоневрология, переходные состояния, квазиконтинуум динамических изменений, математические модели, наследственно обусловленные дефекты, митохондриальные болезни.

Для цитирования: Кобринский Б.А. Переходные состояния в неврологии (нейроконинуум) детского возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 8–13. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–8–13

The article is devoted to the issue of transitional states in child psychoneurology, based on the general concept of a continuum of transitional states from normal variants to severe chronic diseases. The article discusses borderline psychoneurology disorders associated with mitochondrial dysfunction and various genetic defects. A significant passage is devoted to convulsive states and epilepsy. The autism spectrum analyzed both as an aggregate of nosologies and in combination with epilepsy. The author proposes the concept of quasicontinuum of cognitive development in the spectrum of child autism. There are presented the transitions of various forms of hysteria. Also the authors provide the data on the similar etiology of impaired coordination and cerebral palsy, which can be considered as a single continual process. As possible methods of dividing the continuum into separate forms there are works on the so-called signal features and a dynamics model for estimating time limits of transition states, also the operators to determine the value of factors characterizing transition states, are presented.

Key words: children, continuum of pathological processes, children's psychoneurology, transitional states, quasicontinuum of dynamic changes, mathematical models, hereditary defects, mitochondrial disorders.

For citation: Kobrinskii B.A. Transitional states in child neurology (neurocontinuum). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 8–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–8–13

Континуум (от лат. continuum – непрерывное) – это постепенное развитие патологического процесса, которое условно подразделяется на этапы, что позволяет характеризовать не всегда четкие переходы от одного состояния к другому. В основе этого лежат изменения, происходящие на разных уровнях – от молекулярно-генетического, биохимического и далее в область клинических проявлений.

© Кобринский Б.А., 2019

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., зав. отделом систем поддержки принятия клинических решений Института проблем искусственного интеллекта ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,
 ORCID: 0000-0002-3459-8851

e-mail: kba_05@mail.ru

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

Общая концепция континуума развивающегося организма [1, 2] в качестве одной из важнейших составляющих предполагает анализ и оценку нейродинамических и психодинамических показателей в возрастном аспекте, что обусловлено синергетическим (т.е. совместным) эффектом генотипических факторов (в рамках индивидуальной нормы реакции с учетом этнических особенностей) и влияния микро- и макросреды обитания (включая социальное окружение). При этом следует иметь в виду, что общая тенденция формирования с возрастом типичных связей между свойствами нервной системы и психодинамическими особенностями личности заключается в усилении и учащении одно- и многозначных связей, в развитии инвариантных нелинейных отношений типа параболической зависимости. Одновременно с возрастом обнаруживается увеличение количества корреляций между нейропсиходинамиче-

скими свойствами: одно и то же нейродинамическое свойство коррелирует со все большим количеством психодинамических, что указывает на увеличение много-многозначных связей. Тот же тип разноуровневых связей обнаруживается и при сопоставлении психодинамических особенностей (темперамента) и свойств личности. Между тем зависимость темперамента от конституционального типа является хотя и однозначной, но не взаимно-однозначной, как отмечает В.С. Мерлин [3].

Внешние воздействия нарастают с возрастом, их влияние накладывается на молекулярно-генетический базис организма, что может приводить к формированию многообразных отклонений от нормы, вплоть до хронических заболеваний. Это может быть представлено в виде ряда «кривых», соответствующих разному уровню состояния здоровья в пренатальном периоде и при рождении, по которым индивидиум «движется» слева направо в процессе жизни (см. рисунок). Данный процесс определяется переходом от продолжающегося в раннем возрасте негативного воздействия пре- и перинатальных факторов к усиливающемуся с каждым годом жизни воздействию окружающей среды, появлению новых стрессорных факторов в микро- и макроокружении ребенка дома, в детском саду, школе и т.д.

В пренатальном так же периоде необходимо учитывать влияние на мозг плода внешних факторов, которое может приводить к практически незаметным вначале, но проявляющимся в дальнейшем изменениям или уже

в период внешнего воздействия происходит смещение по кривой континуума в область клинически манифестной патологии. Например, в отношении радиоактивности наиболее радиочувствительным периодом беременности является срок 8–15 нед. Облучение плода в дозе 1 Гр приводит к тяжелой умственной недостаточности в 45% случаев [4].

Митохондриальная патология и генетические дефекты

Неполный детерминизм формирует картину континуума. Болезнь развивается при определенных условиях, не всегда, но с определенной степенью вероятности. Соответственно проявление наследственного неврологического заболевания зависит от пенетрантности, а при генетически обусловленных метаболических болезнях накопления постепенно развиваются патологические симптомы, проявляясь нередко с момента рождения ребенка.

В последнее время все большее внимание уделяется изучению нарушений высшей нервной деятельности и возникающим на этой основе пограничным психоневрологическим нарушениям (расстройства психологического развития и поведения), связанным с митохондриальной дисфункцией, искажающей нормальный ход сложных процессов формирования головного мозга [5]. Митохондрии связываются с клеткой посредством митохондриальных ретроградных сигнальных путей, которые позволяют органелле контролировать транскрипцию ядерного гена.

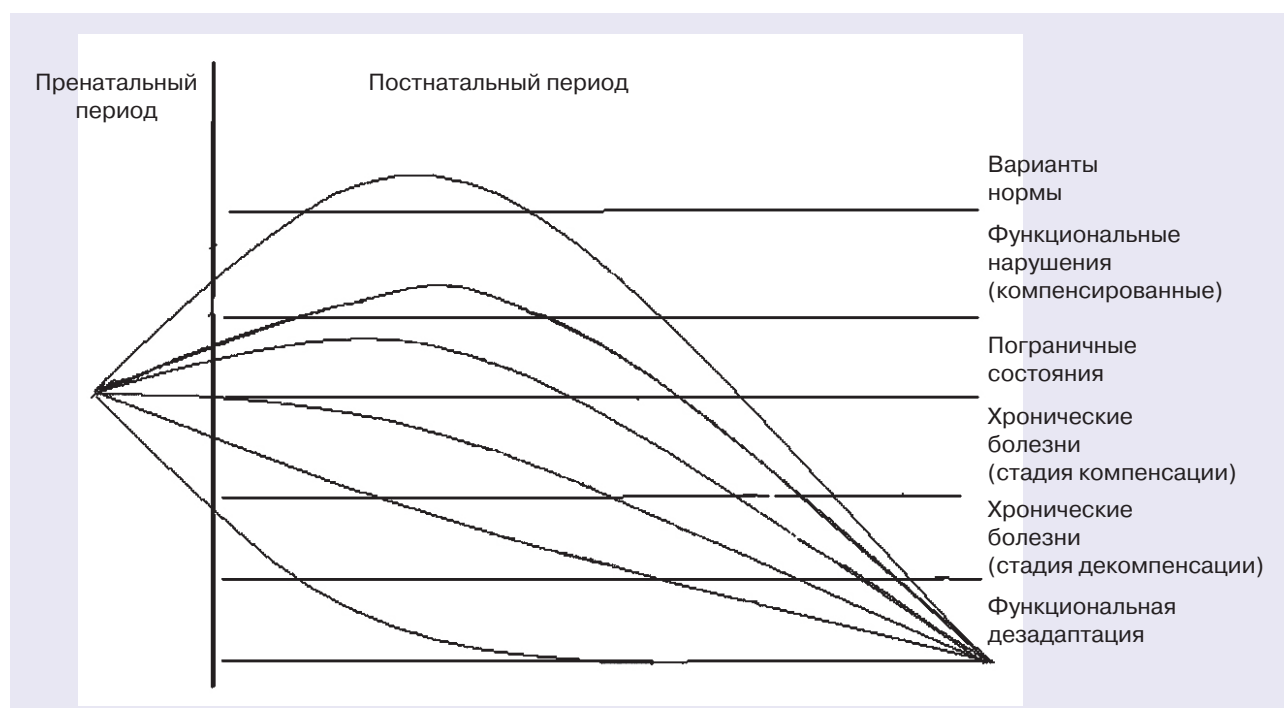


Рисунок. Кривые переходных состояний организма (вертикальная ось соответствует различным уровням здоровья при рождении, горизонтальная — ось времени).

Figure. Curves of transitional states of the organism (the vertical axis corresponds to different levels of health at birth, the horizontal — the time axis).

Нейрональные митохондриальные ретроградные сигнальные пути были идентифицированы в модельных системах болезней [6]. Нарушения энергетических процессов (митохондриальная дисфункция) выявляются при различных психических болезнях на разных этапах их развития [7]. L.L. Altschuler и соавт. [8] еще в 1995 г. отметили частое повышение плотности белого вещества (на магнитно-резонансных томограммах), постоянно сопровождающего биполярные нарушения и депрессию с поздним дебютом, что можно рассматривать как возможный вариант переходного состояния от донозологического изменения к клинически выраженной патологии.

В качестве переходных состояний неврологического квазиконтинуума как следствие различий в мутациях гена можно условно рассматривать неспецифичную неврологическую симптоматику при синдроме Мартина—Белла (синдром ломкой X-хромосомы). Пренатальная диагностика этого синдрома показала, что среди женщин с экспансией в гене *FMRI* с числом повторов 60–80 риск полной мутации составил 4,8% (один плод с мозаицизмом), а риск экспансии премутационного аллеля в полную мутацию для тех плодов, у которых выявлена премутация, был равен 14%. Риск полной мутации у носителей с числом повторов 81–100 составил 61,5%, а риск перехода премутационного аллеля в полную мутацию — 89%. Плоды у матерей с полной мутацией наследовали ее в 64% случаев. При наличии 40–59 повторов у плодов не было найдено полных мутаций. Риск полной мутации был также низким у лиц с числом повторов 60–80, но резко возрастал после 80 повторов [9].

Судорожные состояния

На основе общих принципов переходных состояний организма [1] была сформулирована частная концепция континуума судорожных состояний и эпилепсии [10]. Подход с позиций континуума позволяет обосновать стратегию профилактики и терапии эпилепсий на разных этапах. Как правило, у детей эпилепсия является следствием трансформации предшествующих судорожных пароксизмов (неонатальные судороги, фебрильные судороги) или результатом генных дефектов, детерминирующих развитие ряда картированных в настоящее время форм (ювенильная миоклоническая эпилепсия, аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами и др.). Возрастная эволюция эпилепсии определяется взаимодействием факторов риска, структурными и биохимическими особенностями развивающегося мозга, процессов его созревания. Эпилептический континуум при генерализованных парциальных эпилепсиях имеет, как правило, прогрессирующее течение и нередко сопровождается инвалидизацией больных. Анализ состояний, предшествующих формированию выраженной эпилепсии, и вариантов их течения позволяет представить следующие переходные стадии

судорожных состояний и эпилепсий: 1) эпилептические паттерны на электроэнцефалограмме в отсутствие клинических проявлений и «немые» структурные изменения мозга; 2) пограничные судорожные состояния (неонатальные судороги, фебрильные судороги); 3) эпилепсия в стадии компенсации (полный контроль приступов в отсутствие нервно-психических и интеллектуальных нарушений); 4) эпилепсия в I стадии декомпенсации (невозможность полного контроля приступов в отсутствие нервно-психических и интеллектуальных нарушений или их умеренной выраженности); 5) эпилепсия во II стадии декомпенсации (невозможность полного контроля приступов, сочетающихся с выраженными нервно-психическими и интеллектуальными нарушениями). Смена состояний определяется взаимодействием факторов риска, воздействующих в пре-, интра- и постнатальном периодах развития. Морфологический континуум кортикальных дисплазий включает переходы от микродисгенезий, совместимых с нормальным интеллектуальным и двигательным развитием, до тяжелых аномалий коры головного мозга, определяющих резистентность эпилепсии к противосудорожным препаратам при детском церебральном параличе (ДЦП).

Для эпилепсии при ДЦП характерен широкий спектр изменений — от доброкачественных форм с поздним началом, редкими приступами и нормальным интеллектом до «катастрофических» форм синдрома Веста с ранним началом, частыми приступами и умственной отсталостью [11].

В 2017 г. Международная лига против эпилепсии (International League Against Epilepsy — ILAE) опубликовала объединенную классификацию судорог и эпилепсий. Система классификации ILAE от 2017 г. [12] основана на недавно сформулированных дефинициях судорог и эпилепсии. Классификация приступов начинается с определения того, являются ли их начальные проявления очаговыми или обобщенными. Фокальные пароксизмы классифицируются в соответствии с наиболее выраженными двигательными или немоторными особенностями приступа и трансформируется ли очаговый пароксизм до двусторонних тонико-клонических судорог. Аналогичным образом генерализованные приступы классифицируются по моторным или немоторным проявлениям эпилепсии и могут быть классифицированы как очаговые или генерализованные [13]. Это соответствует принципам описанных выше переходных судорожных состояний. Конечной формой эволюции большинства форм эпилептических энцефалопатий младенческого и раннего возраста является синдром Марканды—Блюме—Отахара [14].

В то же время концептуальный подход к эпилепсии должен рассматриваться более широко и включать как состояния, предшествующие развитию эпилепсии, так и возрастную эволюцию заболевания. Е.В. Шмидт и Ф.В. Бассин [15] обращали внимание, что гли-

альный рубец, оказывающий давление на мозговую ткань, может в одних случаях привести к возникновению посттравматической эпилепсии, в других — десятилетиями провоцировать только биоэлектрические проявления эпилепсии (характерные изменения на электроэнцефалограмме), в-третьих, может остаться неактивным.

В качестве аналогии авторы [15] приводили пример длительно сохраняющегося высокого артериального давления, которое может обусловить развитие тяжелых сосудистых мозговых расстройств типа кризов и инсультов, а может устойчиво выступать как фон относительно упорядоченной мозговой деятельности, не дающей срывов в условиях даже значительных функциональных нагрузок. Это следует иметь в виду и педиатрам в связи с резким омоложением инсульта, который в настоящее время встречается и у детей разного возраста [16]. В связи с важностью выявления предболезненных состояний Е.В. Шмидт и Ф.В. Бассин [15] считали целесообразным обследование массовых контингентов, направленное на выявление лиц, у которых можно предполагать расстройства мозгового кровообращения еще в самой начальной, субклинической фазе развития.

Эпилепсия и аутизм

В работе Е.Д. Белоусовой и Н.Н. Заваденко [17] обсуждаются различные возможные аспекты взаимосвязи эпилепсии и аутизма. С одной стороны, имеется следствие одного и того же генетического расстройства или раннего церебрального повреждения, с другой — влияние эпилептического процесса на функционирование мозговых сетей, вовлеченных в развитие общения и социального поведения, что проявляется как аутизм. Исходя из этого можно предположить, что интерференция континуумов эпилепсии и аутизма может сопровождаться эмерджентностью прогрессирования аутизма под влиянием эпиактивности (т.е. возникновением изменений, не характерных для одного из заболеваний в отдельности, но появляющихся при сочетанном проявлении двух нозологий).

Расстройство аутистического спектра представляет собой гетерогенное состояние с различными вариантами клинической картины, многообразной этиологией и рядом сопутствующих заболеваний, которые влияют на течение болезни. Выраженный генетический компонент взаимодействует с различными факторами окружающей среды [18]. Проведенное автором исследование позволило идентифицировать вовлеченные в патогенез перекрывающиеся нейробиологические пути.

Генетическая гетерогенность аутистического спектра ярко отражена в клинической картине аутизма, характеризующейся совокупностью рано появляющегося дефицита социальной коммуникации и нарушений в сенсорно-моторном пове-

дении [19]. Своеобразный квазиконтинуум интеллектуального развития в спектре детского аутизма может быть представлен на основе исследования IQ: от нормального и даже повышенного уровня когнитивного развития при синдроме Аспергера, через среднюю степень интеллектуального развития при синдроме Каннера и до выраженной умственной отсталости при тяжелой форме аутизма [20]. Отмечая широкий диапазон клинических изменений аутистического спектра включает также трансформирующиеся во времени характеристики, формирующие еще более сложную картину этой патологии [21]. Неврологические нарушения, представленные вначале замедленным и дисгармоничным психомоторным развитием, проявляются затем разной степенью двигательных расстройств — от дисгармоничных движений и моторных «маньеризмов» (нарушения связи движений с поведением и эмоциональным откликом на ситуацию), до кататонических стереотипий с нарушениями координации движений и праксиса [22].

Континуум истерии

«Цепочка» личностной истерической характеристики представлена следующим образом: «здоровый истерик» — акцентуированная — невротическая — препсихопатическая — психопатическая личность. В клиническом плане истерия как самостоятельная нозологическая единица представляет собой плавный переход от непатологических («аклинических») и малодифференцированных, слабо выраженных форм патологии (психогенные, характерологические реакции) к стойким, конституционально обусловленным состояниям [23].

Нарушения координации и ДЦП

Современный диагностический процесс рассматривает ДЦП и нарушение координации как отдельные расстройства, хотя некоторые авторы предполагают, что эти два фактора связаны с непрерывным двигательным нарушением. J. Williams и соавт. [24] обращают внимание, что последние данные об общих пре-, пери- и неонатальных факторах риска и неврологических механизмах обоих расстройств являются центральными для прояснения этой дискуссии и указывают на потенциальное сходство в их этиологии. И хотя нейрофизиологические данные противоречивы, имеются сведения о частичном совпадении микро- и макроструктурных аномалий в выборках детей с нарушениями координации, подвергшихся пре- и перинатальным воздействиям, что позволяет предположить наличие лишь различающихся подгрупп. В то же время, по мнению авторов, нельзя сделать однозначные выводы о континууме ДЦП и нарушений координации у детей до тех пор, пока не будут получены четкие результаты нейровизуализации и экспериментальных исследований.

Отмечено [25], что многие факторы риска нарушений координации движений обычно встречаются в связи с преждевременными родами (например, при близнецовости, наличии инфекции, мужского пола, инсульта или судорог у матерей), и поэтому неудивительно, что существует значительное совпадение между факторами риска, о которых сообщается у недоношенных с координационными расстройствами и ДЦП.

Сигнальные признаки и анализ динамики патологии

В интеллектуальной системе выявления закономерностей и принятия диагностических и психокоррекционных решений с целью улучшения психологического здоровья детей на 154 испытуемых с использованием специальных тестов были выявлены подмножества так называемых сигнальных признаков первого рода, указывающих на возможность перехода из здорового состояния в предневроз, из предневроза — в невроз и обратно, а также сигнальные признаки второго рода для ряда индивидуумов. Изменение сигнальных признаков указывает на возможность перехода объектов из одного состояния в другое [26].

В исследовании В.В. Емельянова и соавт. [27] рассматривается способность динамической модели отражать темпорально-логические концепты знаний, т.е. изменение понятий или характеристик во времени. Авторы указывают на три основных темпоральных концепта, или понятия: 1) временная продолжительность, характеризующая присутствие определенного свойства или признака исследуемого процесса на определенном интервале времени; 2) очередность,

что характеризует порядок следования событий во времени; 3) одновременность, выражающая совпадение событий во времени. Все три понятия имеют место в континууме переходных состояний в организме человека в процессе возрастных и/или патологических изменений на разных уровнях (апоптоз, изменение биохимических процессов, субклинические изменения на донозологическом этапе и т.д.). Вопрос заключается в возможностях современной медицины выявлять динамику происходящих процессов и обнаруживать ранние отклонения, которые служат первыми сигналами будущих более серьезных проблем в здоровье пациентов.

Операторы как логические связки можно использовать для определения переходных состояний в организме на основе выявленных ранее или новых факторов (показателей), а также при прекращении их действия (например, перинатальных факторов) с возрастом ребенка, как это было установлено в отношении медико-технологических или лечебно-диагностических процессов [28].

Заключение

Переходные состояния в неврологии, характеризующиеся отрицательной клинической динамикой в отсутствие необходимых профилактических и/или лечебных мероприятий, имеются при различных заболеваниях. Понимание этих процессов и характера происходящих изменений может способствовать направленной терапии. Математические модели демонстрируют возможность выявления динамически изменяющихся ситуаций и оценку характера протекающих процессов.

ЛИТЕРАТУРА(REFERENCES)

1. *Kobrin B.* Concept of the continuum of intermediate states of development: Risk factors in child health. *Medical Audit News* 1995; 5(2): 21–22.
2. *Кобринский Б.А.* Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. Москва — Берлин: DIRECT-MEDIA, 2016; 220. [Kobrin B.A. The continuum of the body transition states and the monitoring of the children's health dynamics. Moscow — Berlin: DIRECT-MEDIA, 2016; 220 (in Russ.)] DOI: 10.23681/434737
3. *Мерлин В.С.* Психология индивидуальности. М.: Институт практической психологии, Воронеж: МОДЭК, 1996; 448. [Merlin V.S. Psychology of individuality. Moscow: Institut prakticheskoi psikhologii, Voronezh: MODEK, 1996; 448 (in Russ.)]
4. *Vos O.* Effects and consequences of prenatal irradiation. *Bollettino della Societa Italiana di Biologia Sperimentale (J Biol Res)* 1989; 65(6): 481–500.
5. *Сухорук В.С.* Очерки митохондриальной патологии. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays on mitochondrial pathology. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2011; 288 (in Russ.)]
6. *Hunt R.J., Bateman J.M.* Mitochondrial retrograde signaling in the nervous system. *FEBS Letters* 2018; 592: 5: 663–678. DOI: 10.1002/1873-3468.12890
7. *Gardner A., Boles R.G.* Is a «Mitochondrial Psychiatry» in the Future? A Review. *Curr Psych Rev* 2005; 1(3): 255–271.
8. *Altschuler L.L., Curran J.G., Hauser P., Mimitz J., Denicoff K., Post R.* T-2 hyperintensities in bipolar disorder; magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psych* 1995; 152(8): 1139–1144.
9. *Kallinen J., Heinonen S., Mannerman A., Ryyanen M.* Prenatal diagnosis of fragile X syndrome and the risk of expansion of a premutation. *Clin Genet* 2000; 58(2): 111–115.
10. *Кобринский Б.А., Темин П.А., Никанорова М.Ю.* Вопросы организации лечебно-профилактической помощи детям с судорожными синдромами, эпилепсией, риском их развития с позиций эпилептического континуума. Вестник практической неврологии 1999; 4: 199–203. [Kobrin B.A., Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Questions of the organization of therapeutic and preventive care for children with convulsive syndromes, epilepsy, risk of their development from the standpoint of the epileptic continuum. Vestnik prakticheskoi nevrologii 1999; 4: 199–203 (in Russ.)]
11. *Белосова Е.Д., Темин П.А., Ермаков А.Ю., Крапивкин А.И., Перминов В.С.* Шизэнцефалия в сочетании с инфантильными спазмами. Вестник практической неврологии 1998; 4: 203–206. [Belousova E.D., Temin P.A., Ermakov A.Yu., Kravivkin A.I., Perminov V.C. Schizencephaly in combination with infantile spasms. Vestnik prakticheskoi nevrologii 1998; 4: 203–206.

- aly combined with infantile spasms. *Vestnik prakticheskoi neurologii* 1998; 4: 203–206 (in Russ.)]
12. International League Against Epilepsy. Operational Classification of Seizure Types 2017. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/operational-classification-2017>.
13. Pack A.M. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2019; 25(2): 306–321.
14. Холин А.А., Ильина Е.С., Лемешко И.Д., Михайлова С.В., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков на ЭЭГ – первое описание синдрома в отечественной литературе. *Русский журнал детской неврологии* 2009; 4(3): 17–32. [Holin A.A., Il'ina E.S., Lemeshko I.D., Mihajlova S.V., Muhin K.Yu., Petruhin A.C. Severe epilepsy with multiple independent spike foci on EEG – the first description of the syndrome in the domestic literature. *Russkii zhurnal detskoi neurologii* 2009; 4(3): 17–32 (in Russ.)]
15. Шмидт Е.В., Бассин Ф.В. Проблема «предболезни» (о скрытых начальных фазах заболеваний мозга). Методологические аспекты науки о мозге. Под ред. О.С. Андрианова, Г.Х. Шингарова. М.: Медицина, 1983; 192–203. [Shmidt E.V., Bassin F.V. The problem of «pre-disorder» (about the hidden initial phases of brain diseases). *Methodological aspects of the science of the brain*. O.S. Andrianova, G.H. Shingarova (eds.). Moscow: Meditsina, 1983; 192–203 (in Russ.)]
16. Amlie-Lefond C. Evaluation and Acute Management of Ischemic Stroke in Infants and Children. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2018; 24 (1 Child Neurology): 150–170. DOI: 10.1212/CON.0000000000000559
17. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н. Эпилепсия и расстройства аутистического спектра у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018 (Спецвыпуски); 118(5): 80–85. [Belousova E.D., Zavadenko N.N. Epilepsy and autism spectrum disorders in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2018 (Special Issues); 118(5): 80–85 (in Russ.)]
18. Baumer N., Spence S.J. Evaluation and Management of the Child With Autism Spectrum Disorder. *Child Neurol* 2018; 24(1): 248–275. DOI: 10.1212/CON.0000000000000578
19. Lord C., Elsabbagh M., Baird G., Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* 2018; 392(10146): 508–520. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2
20. Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А. Психологические исследования аутизма. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. Под ред. Н.В. Симашковой. М.: Авторская академия, 2013; 78–111. [Zvereva N.V., Koval'-Zajcev A.A. Psychological studies of autism. Disorders of autism spectrum in children. Scientific and practical guide. N.V. Simashkova (ed.). Moscow: Avtorskaya akademiya, 2013; 78–111 (in Russ.)]
21. Faras H., Ateeqi N.A., Tidmarsh L. Autism spectrum disorders. *Ann Saudi Med* 2010; 30(4): 295–300. DOI: 10.4103/0256-4947.65261
22. Заваденко Н.Н. Неврологические нарушения при РАС. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. Под ред. Н.В. Симашковой. М.: Авторская академия, 2013; 174–195. [Zavadenko N.N. Neurological changes with DAS (Disorders of Autism Spectrum). Disorders of autism spectrum in children. Scientific and practical guide. N.V. Simashkova (ed.). Moscow: Avtorskaya akademiya, 2013; 174–195 (in Russ.)]
23. Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. «Истерическая болезнь»: современные аспекты нозологической специфичности и психосоматических соотношений. Психические расстройства в общей медицине 2006; 1(1): 16–22. [Semke V.Ya., Belokrylova M.F. «Hysterical disease»: modern aspects of nosological specificity and psychosomatic relationships. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine* 2006; 1(1): 16–22 (in Russ.)]
24. Williams J., Hyde Ch., Spittle A. Developmental Coordination Disorder and Cerebral Palsy: Is There a Continuum? *Current Developmental Disorders Reports* 2014; 1(2): 118–124. DOI 10.1007/s40474-014-0009-3
25. Zwicker J.G., Yoon S.W., MacKay M., Petrie-Thomas J., Rogers M., Synnes A.R. Perinatal and neonatal predictors of developmental coordination disorder in very low birthweight children. *Arch Dis Childh* 2013; 98: 118–122. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302268
26. Yankovskaya A.E., Ametov R.V. Subsystem of Signal Features Revealing Based on Test Methods of Pattern Recognition. 8th International Conference on Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies (PRIA-8-2007). Yoshkar-Ola, 2007; 3: 20–23.
27. Емельянов В.В., Ковалев С.М., Колоденкова А.Е. Динамические продукты и нечетко-темпоральные модели знаний. Мягкие измерения и вычисления 2018; 12(13): 60–65. [Emel'yanov V.V., Kovalev S.M., Kolodenkova A.E. Dynamic products and fuzzy-temporal knowledge models. *Myagkie izmereniya i vychisleniya* 2018; 12(13): 60–65 (in Russ.)]
28. Назаренко Г.И., Осипов Г.С. Основы теории медицинских технологических процессов. Ч.1. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005; 144. [Nazarenko G.I., Osipov G.S. The basis of the theory of medical technological processes. Part 1. Moscow: FIZMATLIT, 2005; 144 (in Russ.)]

Поступила: 26.06.19

Received on: 2019.06.26

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей

Н.А. Геппе, И.В. Озерская, Н.Г. Колосова

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

New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa

N.A. Geppe, I.V. Oserskaya, N.G. Kolosova

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

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний у детей. Отделяемое из носа, заложенность носа и затруднение носового дыхания — типичные и самые беспокоящие симптомы ОРВИ. Местные защитные факторы слизистой оболочки респираторного тракта (эпителиальный барьер, мукоцилиарный клиренс, антимикробные пептиды, иммуноглобулин А, микробиота) препятствуют проникновению возбудителей респираторных инфекций. Поддержание физиологического состояния слизистой оболочки играет важную роль в предотвращении ОРВИ у детей. В основе лечения ОРВИ у детей лежат обеспечение ухода и поддерживающие мероприятия. Орошение полости носа солевыми растворами способствует удалению слизи, механическому очищению, стимулирует мукоцилиарный клиренс, уменьшает отек слизистой оболочки и снижает потребность в применении деконгестантов. Новое средство для орошения полости носа назальный спрей «АкваЛор протект» содержит 45% морской воды со слабогипертонической концентрацией солей (1,5%) и экстракт бурых водорослей *Ascophillum nodosum*. Основные полисахариды бурых водорослей фукоидан и аскофиллан обладают широким спектром биологической активности, в том числе противовоспалительным и противовирусным свойствами. Добавление экстракта бурых водорослей к солевому раствору может способствовать повышению эффективности ирригационной терапии при лечении и профилактике ОРВИ у детей.

Ключевые слова: дети, ОРВИ, слизистая оболочка носа, местные защитные факторы, солевые растворы.

Для цитирования: Геппе Н.А., Озерская И.В., Колосова Н.Г. Новые возможности профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Местные факторы защиты слизистой оболочки дыхательных путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 14–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20

Acute respiratory viral infections (ARVI) are the most common diseases among children. The typical and most disturbing symptoms of ARVI are nasal discharge, nasal congestion and difficulty in nasal breathing. Local protective factors of the respiratory mucosa (epithelial barrier, mucociliary clearance, antimicrobial peptides, immunoglobulin A, microbiota) prevent the penetration of respiratory infections. To prevent ARVI in children it is important to maintain the physiological state of the mucous membrane. ARVI treatment in children is based on care and supportive activities. By irrigating nasal cavity with saline one removes mucus, mechanical impurities, stimulates mucociliary clearance, reduces swelling of the mucous membrane and need for decongestants. The new nasal spray Aqualor Protect contains 45% of sea water with a slightly hypertonic concentration of salts (1.5%) and *Ascophillum nodosum* brown algae extract. The main polysaccharides of brown algae - fucoidan and ascofillan - have a wide range of biological actions, including anti-inflammatory and antiviral properties. The extract of brown algae added to saline helps to increase the effectiveness of irrigation therapy in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections in children.

Key words: children, ARVI, nasal mucosa, local protective factors, saline solutions.

For citation: Geppe N.A., Oserskaya I.V., Kolosova N.G. New methods of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children. Local protection factors of the respiratory mucosa. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64(5): 14–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-14-20

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) возникают у детей чрезвычайно часто, занимая первое место в структуре острых инфекционных заболеваний [1]. В Российской Федерации за 2018 г. было зарегистрировано 22 085 400 случаев ОРВИ у детей, что соответствует заболеваемости 75 391,66 на 100 тыс. [2]. Дети

болеют ОРВИ в 3,5 раза чаще, чем взрослые. Наиболее распространенными возбудителями ОРВИ являются представители семейства риновирусов, насчитывающего более 100 серотипов [3]. Отделяемое из носа, заложенность носа и затруднение носового дыхания — типичные и самые беспокоящие симптомы ОРВИ.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0003-0547-3686
e-mail: geppe@mail.ru

Озерская Ирина Владимировна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет),
ORCID: 0000-0001-6062-5334

Колосова Наталья Георгиевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
ORCID: 0000-0001-5071-9302

119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1

Входными воротами для возбудителей ОРВИ служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей. В норме слизистая оболочка респираторного тракта представляет собой непроницаемый барьер на пути возбудителей респираторных инфекций, что обусловлено наличием местных защитных факторов, врожденного и адаптивного иммунитета [4]. Однако при массивном инфицировании, высокой патогенности возбудителя, снижении иммунитета барьерная функция слизистой оболочки нарушается, что может привести к развитию инфекции. Поддержание физиологического состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей играет важную роль в предотвращении ОРВИ у детей.

Местные факторы защиты слизистой оболочки респираторного тракта. Защитные факторы слизистой оболочки можно условно разделить на механические, химические и биологические. К первым следует отнести сам эпителиальный барьер, представленный реснитчатыми эпителиоцитами, соединенными плотными межклеточными контактами [5]. Большую роль в механическом очищении слизистой оболочки респираторного тракта играют также мукоцилиарный клиренс и турбулентный поток воздуха при кашле и чихании [4]. К химическим факторам относятся ферменты слезной жидкости (лизоцим) и антимикробные пептиды, содержащиеся в слизи — α - и β -дефензины, кателицидин, лактоферрин, а также иммуноглобулин А [6]. К биологическим факторам защиты относится нормальная микробиота [7]. Кроме того, в защите слизистой оболочки респираторного тракта активное участие принимает лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой — MALT (mucosa associated lymphoid tissue). В собственной пластинке слизистой оболочки (lamina propria) локализуются иммунные клетки: дендритные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы [7].

Эпителий активно участвует в иммунных реакциях путем активного транспорта иммуноглобулинов к просвету дыхательных путей, а также за счет взаимодействия с иммунными клетками [5, 8]. Респираторный эпителий синтезирует цитокины, взаимодействующие с дендритными (антигенпредставляющими) клетками, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами [9].

Дефензины — это пептиды с широким спектром антимикробной активности (противовирусной, антибактериальной, противогрибковой, антипротозойной) [10, 11]. Будучи самыми распространенными антимикробными пептидами человека, дефензины играют важную роль в обеспечении врожденного иммунитета [12]. β -Дефензины также обеспечивают поддержание динамического равновесия микробиоты слизистых оболочек [10]. Кателицидин синтезируется нейтрофилами, макрофагами, эпителиальными клетками в ответ на инфекцию и не только обладает

противомикробной активностью, но и индуцирует апоптоз клеток [13].

Нормальная микробиота слизистой оболочки респираторного тракта, в состав которой входят не только бактерии, но и вирусы, грибы, археи, играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза и защите от инфекций. Она способствует подавлению роста и размножения потенциально патогенных микроорганизмов. Микробиота также стимулирует синтез противомикробных пептидов и иммуноглобулинов класса А, что необходимо для реализации врожденного иммунитета [7].

В целом наблюдается корреляция между микробиомом верхних и нижних дыхательных путей и ротовой полости. Общими микроорганизмами для носоглотки, ротовой полости и нижних дыхательных путей являются представители *Lactococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Streptococcus*. Кроме того, были выявлены общие микроорганизмы, характерные для микробиоты носоглотки и кожи — *Corynebacteriaceae*, *Propionobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*. Основными микроорганизмами всего респираторного тракта за исключением передних отделов носа считаются *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*. Микробиота передних отделов носа имеет больше общего с микробиотой кожи [14]. Установлена тесная взаимосвязь микробиоты респираторного и желудочно-кишечного тракта [15].

Для носовой полости детей младше 2 лет характерны бактерии рода *Moraxella*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*. Выделяют различные варианты нормальной микробиоты с преобладанием того или иного микроорганизма. Микробиота меняется с возрастом и зависит от внешних факторов, например, от вида вскармливания. У детей на исключительно грудном вскармливании в носовой полости преобладают бактерии рода *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, в то время как у детей на искусственном вскармливании — *Staphylococcus*. Эти различия переходящи и исчезают к 6 мес жизни. Однако неясно, какое влияние оказывают такие транзитные различия на развитие иммунной системы и восприимчивость к респираторным заболеваниям, а также какие долгосрочные последствия имеют эти транзитные различия [16].

На состав микробиоты влияет также путь родоразрешения. Показано, что у детей, родившихся через естественные родовые пути, уже через 24 ч после рождения в носовой полости начинает формироваться нормальная микробиота, устанавливаясь к 1-й неделе жизни. У детей, рожденных путем кесарева сечения, сроки формирования микробиоты существенно удлинены. Однако эти небольшие различия в микробиоте в зависимости от пути родоразрешения также переходящи и исчезают к 6 нед жизни. К основным микроорганизмам, выделяемым из носовой полости в день родов независимо от спо-

соба родоразрешения, относятся *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. В течение первых 6 нед жизни постепенно уменьшается количество *Lactobacillus* и *Propionibacterium*, а количество *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium* увеличивается [16].

Паттерн бактериальной колонизации в течение первых месяцев жизни может играть роль в стабильности назальной микробиоты. Было показано, что ранняя колонизация преимущественно *Moraxella*, *Corynebacterium* и *Dolosigranulum* приводит к более стабильной микробиоте в течение первых 2 лет жизни. Напротив, преобладание *Haemophilus* и *Streptococcus* приводит к формированию менее стабильной микробиоты. Однако стабильность назальной микробиоты — условное понятие, так как постоянно изменяется ее состав, даже в зависимости от времени года [16].

В настоящее время существует гипотеза, что ОРВИ влияют на состав микробиоты верхних дыхательных путей, и микробиота, в свою очередь, тоже влияет на восприимчивость к ОРВИ и их тяжесть. Так, было показано, что варианты микробиоты у детей первого года жизни с преобладанием *Corynebacterium*, *Alloiococcus* (*Dolosigranulum*) и *Staphylococcus* связаны с меньшим риском развития ОРВИ, а варианты микробиоты с преобладанием *Moraxella*, *Streptococcus* и *Haemophilus* — с повышенным риском. Однако данные по исследованию микробиоты и ее связи с ОРВИ несколько противоречивы, что требуют дополнительного изучения [16].

Как только будут решены вопросы о том, что и как влияет на микробиоту и какая микробиота лучше защищает от ОРВИ, появится возможность влиять на ее состав с целью профилактики или лечения ОРВИ. Так, в настоящее время уже используется трансплантация микробиоты желудочно-кишечного тракта для лечения различных заболеваний, например, язвенного колита, болезни Крона и рецидивирующего псевдомембранозного колита [17]. Для других локаций трансплантация микробиоты пока не используется, но работа в этом направлении достаточно перспективна [17, 18]. Для трансплантации микробиоты респираторного тракта могут быть созданы спреи, порошки или суспензии. Появилось такое понятие, как селективная трансплантация микробиоты, которая находится между трансплантацией всей микробиоты (содержащей сотни различных видов микроорганизмов) и использованием пробиотиков (которые содержат лишь один или несколько видов бактерий, характерных для нормальной микробиоты). Цель селективной трансплантации микробиоты состоит в стимуляции образования полноценной нормальной микробиоты [17].

Микробиота формируется в результате взаимодействия с макроорганизмом. Принципиально важны не только и даже не столько конкретные микроорганизмы, сколько взаимодействия между ними и между

макроорганизмом и ими. Поэтому точный состав микробиоты у разных людей различается. Взаимодействия между микроорганизмами формируют стабильную микробиоту, которая необходима для такого защитного механизма от проникновения патогенных микроорганизмов, как колонизационная резистентность. Микробиота оказывает принципиальное влияние на развитие и поддержание как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Во время инфекции происходит разрыв взаимодействий между микробиотой и макроорганизмом, который может быть временным (острая инфекция) или постоянным (хроническая инфекция) [19].

Современные подходы к лечению и профилактике ОРВИ. У детей, как правило, ОРВИ не требуют медикаментозной терапии, за исключением антипиретиков по показаниям [20, 21]. Существенное улучшение обычно наступает у большинства детей через 10–14 дней [22, 23]. Этиотропная противовирусная терапия показана при гриппе. При других респираторных вирусных инфекциях иногда используются противовирусные препараты, активирующие или модулирующие ответную реакцию иммунитета при повторных, частых заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. В рандомизированных исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах не доказана эффективность по сравнению с плацебо таких лекарственных средств для лечения ОРВИ у детей, как антигистаминные препараты. Кроме того, эти средства могут давать серьезные побочные эффекты [20].

Местные деконгестанты (оксиметазолин, ксилометазолин, фенилэфрин) у детей младше 12 лет при ОРВИ в случае длительного и частого использования могут стать причиной носовых кровотечений и эффекта рикошета, при котором назальная обструкция усиливается после отмены сосудосуживающего препарата; существует также риск развития медикаментозного ринита при длительном использовании. У детей старше 12 лет допустимо использование назальных деконгестантов коротким курсом при выраженной заложенности носа [24–27].

В лечении ОРВИ у детей основное место занимает обеспечение ухода и поддерживающие мероприятия. Больному ОРВИ ребенку, безусловно, рекомендуется достаточное питье, что способствует поддержанию увлажненного состояния слизистых оболочек и разжижению секрета [28]. В некоторых исследованиях было показано, что теплое питье ускоряет и облегчает отхождение назального секрета, в том числе за счет сопутствующей ингаляции теплого увлажненного воздуха. Снижение вязкости секрета облегчает мукоцилиарный клиренс [28–30]. Наиболее выраженное влияние на назальный мукоцилиарный клиренс оказывает куриный бульон [29]. Однако в других исследованиях зарегистрировать существенное изменение

назального мукоцилиарного клиренса после употребления теплого питья не удалось. Несмотря на противоречивость данных, употребление теплого питья при ОРВИ улучшает субъективную оценку общего состояния больных и субъективную оценку отхождения назального секрета. Возможно, действие обусловлено эффектом плацебо, а также кратковременными физическими эффектами.

Облегчению симптомов ОРВИ способствует прохладный увлажненный воздух. Возможно использование увлажнителя в помещении, однако необходимо проводить регулярную и тщательную чистку прибора в соответствии с инструкцией производителя. Паровые ингаляции для лечения ОРВИ у детей не рекомендуются в связи с опасностью возникновения ожогов [31]. В рандомизированном исследовании с участием 899 детей старше 3 лет было отмечено, что использование паровых ингаляций не способствовало уменьшению выраженности симптомов ОРВИ [32]. Проведенный в 2017 г. систематический обзор (6 рандомизированных исследований, 387 пациентов), в котором изучали влияние теплого увлажненного воздуха на симптомы ОРВИ, показал противоречивые результаты [33]. ВОЗ не рекомендует использовать паровые ингаляции для лечения кашля и ОРВИ у детей [28].

Орошение полости носа солевыми растворами (иригационная терапия) способствует удалению назального секрета, механическому очищению полости носа, стимулирует мукоцилиарный клиренс и уменьшает отек слизистой оболочки [34, 35]. Систематический обзор, проведенный в 2015 г. по результатам 5 рандомизированных исследований с участием 544 детей и 205 взрослых, показал, что орошение носа солевыми растворами может способствовать облегчению симптомов ОРВИ [36]. В самом большом из включенных в обзор исследований — с участием 401 ребенка от 6 до 10 лет — было показано существенное уменьшение выраженности симптомов (отделяемое из носа, заложенность носа, боль в горле), а также сокращение применения сосудосуживающих средств и длительности симптомов ОРВИ при использовании орошения носа солевыми растворами [36].

Орошение полости носа солевыми растворами может уменьшить или устранить потребность в применении других назальных лекарственных средств, в первую очередь деконгестантов [37]. Орошение слизистой оболочки носа при ОРВИ применяется 3–4 раза в сутки, при необходимости чаще.

Иригационная терапия — безопасный немедикаментозный метод лечения ринита. Однако при неправильной технике или использовании неподходящих растворов может возникать раздражение слизистой оболочки или носовые кровотечения. У детей грудного возраста предпочтительно прибегнуть к солевым растворам в виде капель с последующим удалением

слизи с помощью аспиратора. У детей более старшего возраста можно использовать солевые растворы в форме спрея. Предпочтение следует отдавать средствам с мягким орошающим распылением [38].

Широкому применению иригационной терапии при ОРВИ у детей способствует и позитивное отношение к процедуре оториноларингологов, педиатров, а также родителей пациентов [39].

Иригационная терапия солевыми растворами также показана для профилактики ОРВИ, особенно в период эпидемического подъема заболеваемости: регулярное орошение полости носа снижает риск заболевания ОРВИ [40]. Для профилактики ОРВИ достаточно орошать полость носа 1–2 раза в сутки. Наряду с иригационной терапией снижению заболеваемости ОРВИ у детей способствуют уменьшение контактов, частое мытье рук и вакцинация от гриппа [21].

Эффективность и безопасность солевых растворов, используемых для орошения полости носа, зависит от их осмолярности. Наиболее благоприятное действие на эпителий оказывают изотонические (концентрация минеральных веществ 0,9%) и слабогипертонические (концентрация минеральных веществ 1,5–3%) растворы. Слабогипертонические растворы оказывают более благоприятное действие на мукоцилиарный клиренс, чем изотонические растворы [39]. Растворы с концентрацией солей более 3% не рекомендуются к применению при ОРВИ у детей, так как оказывают раздражающее действие и могут угнетать двигательную активность ресничек цилиарного эпителия.

Свойства солевого раствора определяются не только осмолярностью, но и его минеральным составом. Магний способствует восстановлению эпителия и подавляет воспаление. Калий оказывает противовоспалительное действие. Магний, калий и кальций способствуют нормальному функционированию клеток цилиарного эпителия [39]. В отличие от изотонического раствора натрия хлорида в физиологическом растворе Рингера, помимо ионов натрия и хлора, содержатся ионы калия и кальция. В морской воде, помимо ионов натрия и хлора, содержатся сульфаты, магний, калий, кальций, йод, железо, цинк, селен, медь, марганец, хром и другие элементы.

Вероятно, чем больше содержание морской воды в средстве для орошения полости носа, тем лучше. В рандомизированном слепом исследовании *in vitro* сравнили влияние изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия, 30% раствора морской воды и натуральной неразбавленной морской воды на частоту биения ресничек респираторного эпителия. Растворы морской воды, особенно неразбавленной, существенно увеличивали частоту биения ресничек по сравнению с изотоническим (0,9%) раствором хлорида натрия, а также ускоряли заживление поврежденного эпителия [41].

Предпочтительней готовые аптечные формы солевых растворов, так как они стерильны и обладают стандартизированным составом. Однако можно приготовить солевой раствор в домашних условиях с поваренной или морской солью и кипяченой водой. Для приготовления солевых растворов в домашних условиях не следует использовать водопроводную воду из-за риска развития амёбного менингоэнцефалита [35].

В настоящее время на фармацевтическом рынке доступно большое число различных средств, предназначенных для орошения полости носа. Они различаются как по составу (изотонический раствор NaCl, восстановленный солевой раствор, натуральная морская вода, 30% раствор морской воды), так и по осмолярности (гипотонические, изотонические, слабогипертонические). Имеются также различные устройства доставки (назальные капли, спрей, устройства для промывания). В 2018 г. на российском рынке появилось новое средство для орошения полости носа — назальный спрей «Аквалор протект» («ИС ЛАБ», Франция), разрешенный к применению у детей с 6 мес. Средство содержит 45% морской воды и относится к слабогипертоническим растворам (концентрация минеральных солей 15 г/л, что соответствует 1,5%). Специальная конструкция распылителя позволяет бережно орошать слизистую оболочку носа, не повреждая ее. Устройство флакона и дозатора «Аквалор протект» предотвращает контаминацию раствора, что позволяет не использовать в составе консерванты*.

Отличительной особенностью «Аквалор протект» от других средств для орошения полости носа состоит в наличии в составе экстракта бурых водорослей *Ascophyllum nodosum*. Экстракт бурых водорослей способствует регенерации эпителия и уменьшению воспаления.

В последнее время отмечается повышенный интерес к биологически активным свойствам бурых

водорослей. Основным полисахаридом в составе бурых водорослей является фукоидан [42]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на мышах обнаружены иммуномодулирующие, антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства фукоидана [42–44]. В исследованиях на мышах показано, что фукоидан способствует созреванию дендритных клеток [45]. Противовирусное действие фукоидана связано с предотвращением прикрепления вирусов к поверхности клетки и дальнейшего проникновения их в клетку путем взаимодействия с положительно заряженными доменами гликопротеинов вирусной оболочки [43].

В настоящее время активно изучаются иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства фукоидана. Показано, что фукоидан способен снижать воспалительный ответ респираторного эпителия при вирусных инфекциях. Это обосновывает целесообразность его применения для профилактики или лечения ОРВИ. Солевые растворы, содержащие фукоидан, не только способствуют механическому очищению полости носа, но и оказывают противовоспалительное действие [46].

Кроме фукоидана, в бурых водорослях содержится и другой полисахарид — аскофиллан, который в исследованиях на мышах также показал иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства [45, 47, 48].

Таким образом, добавление биологически активных компонентов к солевым растворам для орошения полости носа, в частности экстракта бурых водорослей, может повышать эффективность ирригационной терапии. Такие растворы способствуют поддержанию физиологического состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей, обеспечивая надежное функционирование местных защитных факторов, что обеспечивает предотвращение респираторных инфекций. При развившемся инфекционном процессе применение солевых растворов с экстрактом бурых водорослей может способствовать более быстрому восстановлению эпителия за счет противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств.

* Инструкция по применению медицинского изделия «Средство для орошения полости носа “Аквалор протект”».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Российский статистический ежегодник. 2018: Стат. сб./Росстат. М., 2018; 694. [Russian statistical yearbook. 2018: Stat.SB./Rosstat. M., 2018; 694 (in Russ.)]
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2018 г. https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 ссылка активна на 06.07.19. [Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Infectious morbidity in the Russian Federation in January–December 2018 [https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/stat-](https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277)
3. Heikkinen T., Järvinen A. The common cold. Lancet 2003; 361(9351): 51.
4. Озерская И.В., Генне Н.А., Малявина У.С. Функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой. Доктор.Ру. Педиатрия 2017; 5(144): 16–20. [Ozerskaya I.V., Genne N.A., Malyavina U.S. Functional state of the ciliary epithelium of the upper respiratory tract in children with bronchial asthma. Doctor.Ru. Pediatrics 2017; 5(144): 16–20 (in Russ.)]
5. Озерская И.В., Генне Н.А., Малявина У.С. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной аст-

- мой и аллергическим ринитом. Доктор.Ру 2018; 11(155): 50–56. [Ozerskaya I.V., Geppe N.Ah. Malyavina U.S. Features of respiratory epithelium in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. Doctor.Ru 2018; 11 (155): 50–56 (in Russ.)]
6. *Ganesan S., Comstock A.T., Sajjan U.S.* Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers* 2013; 1: e24997
7. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие. Под ред. С.А. Ляликова, Н.М. Тихона. Минск: Вышэйшая школа, 2015; 366. [Clinical immunology and Allergology. Editors S.A. Lyalikov, N.M. Tikhon. Minsk: Vysheishaya shkola, 2015; 366 (in Russ.)]
8. *Swindle E.J., Collins J.E., Davies D.E.* Breakdown in epithelial barrier function in patients with asthma: Identification of novel therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 23–34. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.037
9. *Himi T., Takano K., Ogasawara N., Go M., Kurose M., Koizumi J. et al.* Mucosal immune barrier and antigenpresenting system in human nasal epithelial cells. *Adv Otorhinolaryngol* 2011; 72: 28–30. DOI: 10.1159/000324590
10. *Meade K.G., O'Farrelly C.* β -Defensins: Farming the Microbiome for Homeostasis and Health. *Front Immunol* 2019; 9: 3072. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03072
11. *Park M.S., Kim J.I., Lee I., Park S., Bae J.Y., Park M.S.* Towards the Application of Human Defensins as Antivirals. *Biomol Ther* 2018; 26(3): 242–254. DOI: 10.4062/biomolther.2017.172
12. *Wilson S.S., Wiens M.E., Smith J.G.* Antiviral Mechanisms of Human Defensins. *J Mol Biol* 2013; 425(24): 4965–4980. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.09.038
13. Мишланов В.Ю. Дефензины и другие противомикробные пептиды: роль нарушений белоксинтезирующей способности нейтрофилов в патогенезе заболеваний органов дыхания. Пульмонология 2014; 3: 104–112. [Michlanov V.Yu. Defensins and other antimicrobial peptides: the role of violations of the protein-synthesizing ability of neutrophils in the pathogenesis of respiratory diseases. *Pul'monologiya (Pulmonology)* 2014; 3: 104–112 (in Russ.)]
14. *Hanshewa A.S., Jetté M.E., Rosen S.P., Thibeault S.L.* Integrating the microbiota of the respiratory tract with the unified airway model. *Respir Med* 2017; 126: 68–74. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.019
15. *Grier A., McDavid A., Wang B., Qiu X., Java J., Bandyopadhyay S. et al.* Neonatal gut and respiratory microbiota: coordinated development through time and space. *Microbiome* 2018; 6(1): 193. DOI: 10.1186/s40168-018-0566-5
16. *Bomar L., Brugger S.D., Lemon K.P.* Bacterial Microbiota of the Nasal Passages Across the Span of Human Life. *Curr Opin Microbiol* 2018; 41: 8–14. DOI: 10.1016/j.mib.2017.10.023.
17. *Zhang F., Cui B., He X., Nie Y., Wu K., Fan D.* Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell* 2018; 9(5): 462–473. DOI: 10.1007/s13238-018-0541-8
18. *Hoffmann D.E., Palumbo F.B., Ravel J., Rowthorn V., von Rosenvinge E.* A proposed definition of microbiota transplantation for regulatory purposes. *Gut Microbes* 2017; 8(3): 208–213. DOI: 10.1080/19490976.2017.1293223
19. *Hand T.W.* The role of the microbiota in shaping infectious immunity. *Trends Immunol* 2016; 37(10): 647–658. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.007
20. *Sharfstein J.M., North M., Serwint J.R.* Over the counter but no longer under the radar--pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med* 2007; 357(23): 2321. DOI: 10.1056/NEJMp0707400
21. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ОРВИ, 2018; https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi2018.pdf [Acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Federal clinical guidelines for the care of children with ARVI, 2018; 33. https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi2018.pdf (in Russ.)]
22. *Hay A.D., Wilson A.D.* The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002; 52(478): 401.
23. *Pappas D.E., Hendley J.O., Hayden F.G., Winther B.* Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(1): 8.
24. *Smith S.M., Schroeder K., Fahey T.* Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD001831. DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5
25. *Deckx L., De Sutter A.I., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L.* Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD009612. DOI: 10.1002/14651858.CD009612.pub2
26. *Nordt S.P., Vivero L.E., Cantrell F.L.* Not Just a Drop in the Bucket-Inversion of Oxymetazoline Nasal Decongestant Container Increases Potential for Severe Pediatric Poisoning. *J Pediatr* 2016; 168: 240. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.067
27. *Taverner D., Latte J.* Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001953. DOI: 10.1002/14651858.CD001953.pub3
28. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children, 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_FCH_CAH_01.02.pdf
29. *Saketkhou K., Januszkiewicz A., Sackner M.A.* Effects of drinking hot water, cold water, and chicken soup on nasal mucus velocity and nasal airflow resistance. *Chest* 1978; 74(4): 408.
30. *Sanu A., Eccles R.* The effects of a hot drink on nasal airflow and symptoms of common cold and flu. *Rhinology* 2008; 46(4): 271.
31. *Ebrahim M.K., Bang R.L., Lari A.R.* Scald accidents during water aerosol inhalation in infants. *Burns* 1990; 16(4): 291.
32. *Little P., Moore M., Kelly J., Williamson I., Leydon G., McDermott L. et al.* Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013; 347: f6041. DOI: 10.1136/bmj.f6041
33. *Singh M., Singh M., Jaiswal N., Chauhan A.* Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD001728. DOI: 10.1002/14651858.CD001728.pub6
34. *Achilles N., Mösges R.* Nasal saline irrigations for the symptoms of acute and chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13(2): 229–235. DOI: 10.1007/s11882-013-0339
35. *Succar E.F., Turner J.H., Chandra R.K.* Nasal saline irrigation: a clinical update. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2019; 9: S4–S8. DOI: 10.1002/alr.22330
36. *King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K.P.* Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3
37. *Slapak I., Skoupá J., Strnad P., Horník P.* Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(1): 67. DOI: 10.1001/archoto.2007.19
38. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Ирригационно-элиминационная терапия в лечении ринологической патологии у детей. Медицинский совет 2019; 2: 12–17. [Tulupov D.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Irrigation-elimination therapy in the treatment of rhinological pathology in children. *Medicinskij sovet (Medical Council)* 2019; 2: 12–17 (in Russ.)]

39. *Principi N., Esposito S.* Nasal Irrigation: An Imprecisely Defined Medical Procedure. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 516. DOI: 10.3390/ijerph14050516
40. *Jiao J., Zhang L.* Influence of Intranasal Drugs on Human Nasal Mucociliary Clearance and Ciliary Beat Frequency. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11(3): 306–319. DOI: 10.4168/aair.2019.11.3.306
41. *Bonnomet A., Luczka E., Coraux C., de Gabory L.* Non-diluted seawater enhances nasal ciliary beat frequency and wound repair speed compared to diluted seawater and normal saline. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(10): 1062–1068. DOI: 10.1002/alr.21782
42. *Hsu H.Y., Hwang P.A.* Clinical applications of fucoidan in translational medicine for adjuvant cancer therapy. *Clin Trans Med* 2019; 8: 15. DOI: 10.1186/s40169-019-0234-9
43. *Wang Y., Xing M., Cao Q., Ji A., Liang H., Song S.* Biological Activities of Fucoidan and the Factors Mediating Its Therapeutic Effects: A Review of Recent Studies. *Mar Drugs* 2019; 17: 183. DOI: 10.3390/md17030183
44. *Chen L., Wang Y., Yang H., Li H., Xu W., Chen G. et al.* Physicochemical Characterization, Antioxidant and Immunostimulatory Activities of Sulfated Polysaccharides Extracted from *Ascophyllum nodosum*. *Molecules* 2018; 23: 1912. DOI: 10.3390/molecules23081912
45. *Zhang W., Du J.Y., Jiang Z. I., Kimura T., Oda T., Yu Q., Jin J.O.* Ascophyllan Purified from *Ascophyllum nodosum* Induces Th1 and Tc1 Immune Responses by Promoting Dendritic Cell Maturation. *Mar Drugs* 2014; 12: 4148–4164. DOI: 10.3390/md12074148
46. *Dutot M., Grassin-Delyle S., Salvator H., Brollo M., Rat P., Fagon R. et al.* A marine-sourced fucoidan solution inhibits Toll-like-receptor-3-induced cytokine release by human bronchial epithelial cells. *Int J Biol Macromol* 2019; 130: 429–436. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.113
47. *Zhang W., Kwak M., Park H., B., Okimura T., Oda T., Lee P.C., Jin J.O.* Activation of Human Dendritic Cells by Ascophyllan Purified from *Ascophyllum nodosum*. *Mar Drugs* 2019; 17(1): pii: E66. DOI: 10.3390/md17010066
48. *Zhang W., Okimura T., Oda T., Jin J.-O.* Ascophyllan Induces Activation of Natural Killer Cells in Mice In Vivo and In Vitro. *Mar Drugs*. 2019; 17(4): 197. DOI: 10.3390/md17040197

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

Статья выполнена при поддержке STADA Arzneimittel AG.

The article is supported by STADA Arzneimittel AG.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors have confirmed that there is no other possible conflict of interest to be reported.

Структура наследственных заболеваний у детей, госпитализированных в специализированную клинику

Е.А. Николаева, С.В. Боченков, И.С. Данцев, Р.Г. Курамагомедова, М.А. Блохина, А.Р. Забродина, М.Н. Харабадзе

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

The structure of hereditary diseases in children hospitalized in a specialized clinic

E.A. Nikolaeva, S.V. Bochenkov, I.S. Dantsev, R.G. Kuramagomedova, M.A. Blokhina, A.R. Zabrodina, M.N. Kharabadze

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

Цель: анализ структуры наследственной патологии и результатов генетических исследований у детей в специализированной клинике.

Результаты. В 2018 г. в педиатрическом отделении врожденных и наследственных заболеваний обследованы и получили лечение 1045 детей из 79 регионов Российской Федерации. Пациенты из Москвы и Московской области составили 25%, из других территорий — 75%. По результатам обследования все пациенты были разделены на 2 большие когорты: наследственные заболевания, установленные на основании клинических и лабораторных данных (737 детей; 70%) и недифференцированные патологические состояния, генез которых оставался неясен к моменту выписки из стационара (308 детей; 30%). В когорте наследственных заболеваний наиболее многочисленными (около 100 детей в каждой) были группы пациентов с синдромом Элерса–Данло, несовершенным остеогенезом и гетерогенными редкими генетическими синдромами. От 50 до 70 больных входили в группы рахитоподобных заболеваний, хромосомных синдромов и синдрома Ретта. Другие группы были более малочисленными.

Почти 50% госпитализированных больных нуждались в проведении генетических исследований. Наиболее высокий процент молекулярно-генетически/цитогенетически подтвержденных диагнозов отмечен в группах хромосомных болезней, редких генетических синдромов, лизосомных и митохондриальных заболеваний, синдрома Ретта, аминокислотопатий. Обращало внимание, что у 57 (18%) детей из общей когорты пациентов с наследственными болезнями при генетическом исследовании первичный диагноз не был получен, и это обусловило необходимость применения других методов анализа или биоинформатического пересмотра результатов.

Заключение. Выявлено большое разнообразие генетических заболеваний у детей, нуждающихся в обследовании и лечении в специализированном стационаре. Установлено, что у 1/5 обследованных детей требуется проведение дополнительного генетического тестирования или повторной биоинформатической интерпретации полученных данных.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни, структура заболеваний, специализированная клиника, генетическая диагностика.

Для цитирования: Николаева Е.А., Боченков С.В., Данцев И.С., Курамагомедова Р.Г., Блохина М.А., Забродина А.Р., Харабадзе М.Н. Структура наследственных заболеваний у детей, госпитализированных в специализированную клинику. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 21–26. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–21–26

Purpose: to analyze the structure of hereditary pathology and the results of genetic studies in children in a specialized clinic.

Results. 1045 children from 79 regions of the Russian Federation were examined and treated in the pediatric department of congenital and hereditary diseases in 2018. There were 25% of patients from Moscow and Moscow region and 75% from other territories. After examination all patients were divided into 2 large cohorts: patients with hereditary diseases diagnosed by clinical and laboratory data (737 children; 70%) and patients with undifferentiated pathological conditions with unclear genesis at the time of discharge from the hospital (308 children; 30%). In the cohort of hereditary diseases there were the most numerous (about 100 children in each) groups of patients with Ehlers–Danlos syndrome, imperfect osteogenesis and rare heterogeneous genetic syndromes. The groups of rickets-like diseases, chromosomal syndromes and Rett syndrome included 50–70 patients. Other groups were smaller.

Half of the hospitalized patients required genetic analysis. The highest percentage of molecular genetically / cytogenetically confirmed diagnoses was found in the groups of chromosomal diseases, rare genetic syndromes of lysosomal and mitochondrial diseases, Rett syndrome, and aminoacidopathy. It is worth mentioning that a primary diagnosis was not established during a genetic study in 57 children (18%) children from the general cohort of patients with hereditary diseases, so the researchers used other methods of analysis or bioinformatic revision of the results.

Conclusion: The authors found a large variety of genetic diseases in children requiring examination and treatment in a specialized hospital. 1/5 of the examined children require additional genetic testing or repeated bioinformatic interpretation of the data.

Key words: children, hereditary diseases, structure of diseases, specialized clinic, genetic diagnostics.

For citation: Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Dantsev I.S., Kuramagomedova R.G., Blokhina M.A., Zabrodina A.R., Kharabadze M.N. The structure of hereditary diseases in children hospitalized in a specialized clinic. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(5): 21–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–21–26

Клиническая генетика представляет важную область современной медицины и одно из направлений медицинской науки и практического здравоохранения. Особенно очевидна значимость наследственных заболеваний в общей патологии детского возраста. Известно, что наследственные болезни ответственны более чем за половину случаев детской инвалидности и смертности [1, 2]. Между тем, несмотря на улучшение генетических знаний у врачей и наличие медико-генетических центров (консультаций) во всех субъектах Российской Федерации, установление точного диагноза заболевания нередко затруднено в силу большого количества форм наследственной патологии (более 6000), низкой распространенности отдельных нозологических форм (орфанные болезни), разнообразия и недостаточной специфичности их проявлений. Имеются данные, что 40% больным первоначально устанавливается ошибочный диагноз, и это влечет ненужные медицинские манипуляции; 25% пациентов получают истинный диагноз только после длительного обследования (5–6 лет и более). Подсчитано, что для уточнения природы заболевания, назначения целенаправленного обследования обычно требуется вмешательство не менее 3 клиницистов [3–5]. Вопрос правильного установления диагноза с идентификацией генетической мутации приобретает особую важность в связи с неуклонно расширяющимся спектром наследственных болезней, доступных патогенетическому лечению [6, 7].

В 1970 г. в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии была впервые в нашей стране организована специализированная клиника для детей с подозрением на наследственные заболевания. Основные задачи отделения остаются актуальными и в настоящее время: обследование детей для оценки клинического состояния и вовлечения в патологический

процесс различных органов; установление или уточнение диагноза путем анализа клинических и лабораторных данных (в том числе результатов генетического тестирования); назначение дополнительного обследования; обоснование и проведение патогенетического и симптоматического лечения; выработка рекомендаций для дальнейшего наблюдения; медико-генетическое консультирование.

Цель статьи: анализ структуры наследственной патологии и результатов генетических исследований у детей в специализированной клинике.

Характеристика детей и методов исследования

В 2018 г. в педиатрическом отделении врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева обследованы и получили лечение 1045 детей из 79 регионов Российской Федерации. Пациенты из Москвы и Московской области составили 25%, из других территорий – 75%. Из территорий Центрального, Северо-Кавказского, Приволжского и Южного Федеральных округов были направлены 82% детей. Среди обследованных больных было 26 пар сиблингов; гендерный состав пациентов – 552 мальчика и 493 девочки (соотношение полов – 1,1:1). Возраст госпитализированных детей – от 6 мес до 16 лет.

В отделении осуществляли сбор и анализ родословных пациентов, изучение анамнеза, клиническое обследование с использованием параклинических методов для оценки функционального состояния организма и выявления пороков органов и систем. Лабораторное обследование включало как общепринятые, так и специализированные (в том числе генетические) методы, назначавшиеся по показаниям. Стандартный цитогенетический анализ и молекулярно-цитогенетические исследования – FISH, молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах – проводили в лаборатории молекулярной цитогенетики института. Специализированную биохимическую и ферментную диагностику в большинстве случаев осуществляли в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (МГНЦ, Москва). Молекулярно-генетические исследования – таргетное секвенирование, секвенирование панелей генов и экзонов выполнялись в различных лабораториях (МГНЦ, Фертилаб, Геномед и др.).

По результатам обследования все пациенты были разделены на 2 большие когорты: с наследственными заболеваниями, установленными на основании клинических и лабораторных данных (737 детей; 70%) и с недифференцированными патологическими состояниями, генез которых оставался неясен к моменту выписки ребенка из стационара (308 детей; 30%).

Результаты и обсуждение

Дети с наследственными заболеваниями для дальнейшего анализа были разделены на группы в соответствии с установленными клиническими диагно-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Боченков Сергей Викторович – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Данцев Илья Сергеевич – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Курамагомедова Рабият Газимагомедовна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Блохина Мария Александровна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Забродина Анна Романовна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

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

зами (рис. 1). Наиболее многочисленными (около 100 детей в каждой) были группы пациентов с синдромом Элерса–Данло, несовершенным остеогенезом и гетерогенными редкими генетическими синдромами. От 50 до 75 больных входили в группы рахитоподобных заболеваний, хромосомных синдромов и синдрома Ретта. Наиболее малочисленными (менее 20 детей в каждой) были группы аминокислотопатий/органических ацидезий, митохондриальных заболеваний и болезней обмена углеводов.

Большинство выделенных для научного анализа групп включало генетически гетерогенные формы патологии (см. таблицу). Исключительно гетерогенной была группа редких синдромов, в которую вошли синдромы Ангельмана, Прадера–Вилли, Вильямса, Рубинштейна–Тейби, Сильвера–Рассела, Стокко Дос Сантоса, Коудена, Криста–Сименса–

Турена, Сотоса, сердечно-кожно-лицевой, велокардиофациальный, Флотинг–Харбор, AAA, LEOPARD и др. Более однородными были группа синдрома Ретта (кроме синдрома Ретта включала один случай ретт-подобного фенотипа) и группа нейрофиброматоза, представленного нейрофиброматозом 1-го типа и одним случаем нейрофиброматоза 2-го типа. Группа синдрома Марфана состояла из одной нозологической формы. В таблице не представлены пациенты с хромосомными синдромами, так как эта группа гетерогенных заболеваний нуждается в особом рассмотрении.

Анализ клинических и лабораторных данных показал, что у 54% детей с наследственной патологией диагноз был верифицирован молекулярно-генетическими или молекулярно-цитогенетическими методами (рис. 2). В группе хромосомных синдромов



Рис. 1. Распределение больных ($n=737$) с наследственной патологией по группам заболеваний.

Fig. 1. The distribution of patients ($n=737$) with a hereditary pathology by groups of diseases.

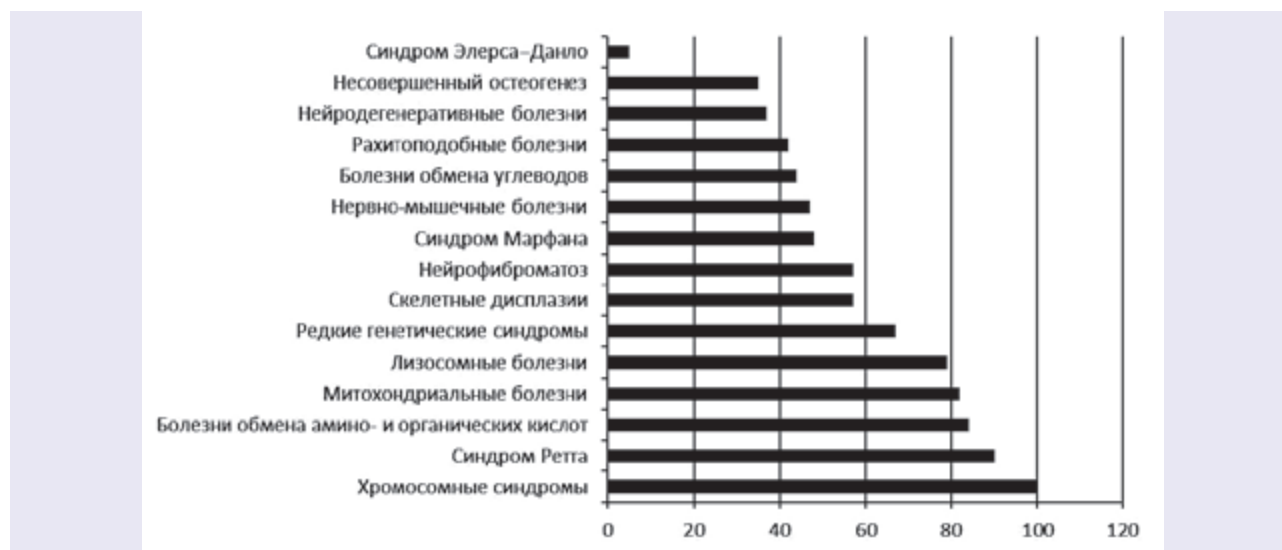


Рис. 2. Частота (%) молекулярно-генетически/цитогенетически подтвержденных диагнозов по группам заболеваний.

Fig. 2. Frequency (%) of molecularly/genetically/cytogenetically confirmed diagnoses by groups of diseases.

диагноз верифицирован цитогенетически/молекулярно-цитогенетически в 100% случаев (это служило критерием для включения пациента в указанную группу). Высока доля генетически подтвержденных

случаев в группах синдрома Ретта, аминокислотопатий/органических ацидезий, митохондриальных и лизосомных болезней, редких генетических синдромов — от 67 до 90%.

Таблица. Структура патологии и результаты молекулярно-генетической диагностики у наблюдавшихся в клинике детей с наследственными заболеваниями (без группы пациентов с хромосомными синдромами)

Table. The structure of the pathology and the results of molecular genetic diagnostics in children with hereditary diseases observed in the clinic (without a group of patients with chromosomal syndromes)

Группа заболеваний	Выявлены мутации генов	Число больных	
		Диагноз подтвержден молекулярно-генетически	При генетическом исследовании диагноз не установлен или требует уточнения
Синдром Элерса–Данло (классический 1-й тип, кифосколиотический 2-й тип, сосудистый тип и др.), <i>n</i> =104	<i>COL5A1, FKBP14, COL3A1</i>	5 (5%)	9
Несовершенный остеогенез (IV тип, VI тип и др.), <i>n</i> =102	<i>COL1A1, COL1A2, SERPINF1</i>	36 (35%)	14
Редкие генетические синдромы, <i>n</i> =99*	<i>SNRPN, CREBBP, SRCAP, SHROOM4, BRAF, AAAS, FMR1, H19, NSD1, PTEN</i> и др.	66 (67%)	4
Рахитоподобные болезни (гипофосфатемический рахит, почечный канальцевый ацидоз, D-зависимый рахит, синдром ДеТони–Дебре–Фанкони), <i>n</i> =67	<i>PHEX, ENPP1, SLC34A3, SLC4A1, CA2, CYP27B1, EHHADH</i>	28 (42%)	12
Синдром Ретта, <i>n</i> =52	<i>MECP2, CDKL5</i>	47 (90%)	2
Скелетные дисплазии (ахондроплазия, черепно-ключичный дизостоз, нарушение гликозилирования II типа, дистальный артрогрипоз, синдромы Билса и Книста, остеодиспластическая геродермия и др.), <i>n</i> =40	<i>FGFR3, RUNX2, TMEM165, MYBPC1, COL2A1, COL10A1, GORAB</i>	23 (57%)	2
Нейрофиброматоз, <i>n</i> =37	<i>NF1, NF2</i>	21 (57%)	2
Лизосомные болезни (мукополисахаридоз I, II, IIIA, IIIC, IVA, VI типов, маннозидоз II типа, муколипидоз II и III типов, болезнь Фабри, гликогеноз II типа), <i>n</i> =33	<i>IDUA, IDS, SGSH, HGSNAT, GALNS, ARSB, MAN2B1, GNPTAB, GLA, GAA</i>	26 (79%)	3
Нервно-мышечные болезни (миопатия Бетлема, спинальная мышечная атрофия с артрогрипозом, миопатия с диспропорцией мышечных волокон, немалиновая миопатия, миодистрофия Дюшенна и др.), <i>n</i> =32	<i>NEB, COL6A1, COL6A3, COL12A1, DYNC1H1, TBCE, RYR1, DMD, MFN2, LAMA2, CHRNE</i>	15 (47%)	4
Нейродегенеративные болезни (болезнь Нимана Пика С, туберозный склероз, спастическая парапарезия, ДОФА-чувствительная дистония, младенческая гипотония III типа и др.), <i>n</i> =27	<i>SNAP29, C19orf12, SPAST, GCH1, SCN2A, USP9X, OPA1, TSC2, TBCK</i>	10 (37%)	2
Синдром Марфана, <i>n</i> =25	<i>FBN1</i>	12 (48%)	
Болезни обмена аминокислот и органических кислот (фенилкетонурия, гомоцистинурия, метилмалоновая ацидемия, глутаровая ацидемия 1-го типа, алкаптонурия), <i>n</i> =19	<i>PHE, PTS, QDPR, CBS, MCEE, GCDH, HGD</i>	16 (84%)	1
Митохондриальные болезни (DARS2-лейкоэнцефалопатия, синдром MERRF**, митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией, митохондриальная энцефаломиопатия с офтальмоплегией и др.), <i>n</i> =17	<i>POLG, DARS2, PDHA1, MTTG, MTTK, MTND1, MTTL1</i>	14 (82%)	
Болезни обмена углеводов, <i>n</i> =9: галактоземия, гликогеноз 0, IX, XI типов	<i>GALT, SLC2A2, PHKA2</i>	4 (44%)	2

Примечание. * Перечень основных синдромов представлен в тексте статьи; ** миоклонус-эпилепсия — рваные красные волокна.

Отмечены низкий охват генетическим обследованием и соответственно очень низкая доля подтвержденных диагнозов (5%) у детей с синдромом Элерса–Данло. Между тем данное заболевание, согласно современной классификации, включает около 20 типов, обусловленных дефектами не менее 15 генов [8]. Определение типа болезни имеет значение для выработки плана медицинского наблюдения за ребенком и генетического консультирования. Среди наблюдавшихся пациентов с синдромом Элерса–Данло нами были диагностированы аутосомно-доминантный классический 1-й тип (ген *COL5A1*), аутосомно-рецессивный кифосколиотический 2-й тип (ген *FKBP14*), аутосомно-доминантный сосудистый тип (ген *COL3A1*). Согласно клиническим данным большинство других пациентов страдали кифосколиотическим типом, однако без генетического исследования достоверно судить о типе болезни не представляется возможным.

Обращало внимание, что у 57 (18%) детей из общей когорты пациентов с наследственными болезнями, представленными в таблице, первоначальное генетическое тестирование не дало значимых результатов и не позволило подтвердить диагноз, установленный на основании клинико-лабораторных критериев. Это могло быть обусловлено рядом факторов, среди которых, на наш взгляд, следует выделить: 1) ошибочный клинический диагноз; 2) неверно выбранный метод генетической диагностики; 3) недостатки биоинформатической интерпретации генетических данных.

Комплексное обследование больных в стационаре с привлечением разных специалистов и оценкой результатов лабораторных анализов обеспечивает правильную трактовку клинического статуса пациента, установление диагноза и определение плана дифференциальной диагностики для исключения фенотипически сходных состояний. Обоснованная уверенность в клиническом диагнозе, как правило, позволяет назначать таргетную диагностику с анализом конкретного гена. В случае недостаточной специфичности клинических проявлений и необходимости дифференцирования со многими схожими заболеваниями предпочтительно применение технологии секвенирования нового поколения — NGS (Next-Generation Sequencing) [9, 10]. При этом во многих случаях целесообразно использовать генетическую панель, включающую несколько десятков или сотен генов, мутации которых могут вызывать заболевания, фенотипически сходные с болезнью пробанда. Однако генетический дефект у обследуемого ребенка может быть очень редким и локализоваться в гене, не вошедшем в избранную панель. Поэтому в отсутствие результата решается вопрос о полноэкзомном/полногеномном секвенировании. Для интерпретации данных, полученных методом NGS, проводится биоинформатический анализ,

который в трудных ситуациях требует пересмотра. Следует учитывать, что экзомное секвенирование имеет ряд ограничений, не позволяя, в частности, выявлять делеции >10–50 пар нуклеотидов [4, 10]. Если генетическое подтверждение диагноза по-прежнему не получено, в каждой конкретной ситуации индивидуально решается вопрос о возможном продолжении молекулярно-генетических исследований другими методами, например путем использования хромосомного микроматричного анализа [11].

В когорте **пациентов с недифференцированными состояниями** 74% составляли дети с нарушениями психоречевого и статико-моторного развития неясного происхождения, у 26% детей имелась дисплазия соединительной ткани. Эти пациенты получали комплексное обследование с оценкой клинического фенотипа и проведением лабораторных анализов для исключения большой группы как наследственных, так и приобретенных заболеваний (в частности, болезней перинатального периода). Однако при выписке из клиники диагноз оставался неуточненным, в том числе из-за отсутствия результатов назначенных лабораторных исследований. После получения необходимых данных осуществлялись оформление дополнительного диагностического заключения и корректировка медицинских рекомендаций.

Всем детям, госпитализированным в клинику, назначалось лечение, направленное на улучшение общего состояния, коррекцию нутритивного статуса, нормализацию функции внутренних органов и др. Большая группа пациентов с наследственными заболеваниями — лизосомными болезнями, аминокислотопатиями/органическими ацидемиями, рахитоподобными заболеваниями, несовершенным остеогенезом и др. — получала патогенетически обоснованную специализированную терапию.

Заключение

Таким образом, отмечена высокая потребность в обследовании и лечении детей с врожденными и наследственными заболеваниями в специализированном отделении многопрофильного медицинского учреждения — 3/4 пациентов направлены на госпитализацию из регионов Российской Федерации (помимо Москвы и области). При этом установлено большое разнообразие нозологических форм наследственных болезней. Показано, что формы патологии генетическими методами подтверждены более чем в 1/2 случаев; это дает возможность избежать диагностических ошибок, позволяет осуществлять полноценный клинико-генетический анализ для выявления генофенотипических корреляций и планировать дальнейшее медицинское наблюдение за ребенком.

В то же время около 1/2 госпитализированных больных нуждается в проведении генетических

исследований высокого уровня, а у 1/5 обследованных детей требуется выполнение дополнительных генетических анализов или повторная интерпретация полученных данных для уточнения значимости выяв-

ленных изменений. Следует подчеркнуть, что молекулярно-генетическое подтверждение диагноза обеспечивает адекватное лечение и консультативную помощь семье больного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. McCandless S.E., Brunger J.W., Cassidy S.B. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 2004; 74(1): 121–127
2. O'Malley M., Hutcheon R.G. Genetic disorders and congenital malformations in pediatric long-term care. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 332–334. DOI: 10.1016/j.jamda.2007.02.008
3. Földvári A., Szy I., Sándor J., Pogány G., Kosztolányi G. Diagnostic delay of rare diseases in Europe and in Hungary. *Orv Hetil* 2012; 153(30): 1185–1190. DOI: 10.1556/OH.2012.29418
4. Zemojtel T., Köhler S., Mackenroth L., Jäger M., Hecht J., Krawitz P., et al. Effective diagnosis of genetic disease by computational phenotype analysis of the disease-associated genome. *Sci Transl Med* 2014; 6(252): 252ra123. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009262
5. Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Yabe H., Suzuki Y., Orii K.E. et al. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs* 2017; 5(4): 295–307. DOI: 10.1080/21678707.2017.129676
6. Van Karnebeek C.D., Shevell M., Zschocke J., Moeschler J.B., Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab* 2014; 111(4): 428–438. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.011
7. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(4): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Modern possibilities of hereditary diseases treatment in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 6–14 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
8. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J., Bloom L. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
9. Stavropoulos D.J., Merico D., Jobling R., Bowdin S., Monfared N., Thiruvahindrapuram B., Nalpathamkalam T. et al. Whole-genome sequencing expands diagnostic utility and improves clinical management in paediatric medicine. *NPJ Genom Med* 2016; 1: 15012. DOI: 10.1038/npgenmed.2015.12
10. Воинова В.Ю., Николаева Е.А., Щербак Н.В., Яблонская М.И. Высокопроизводительное секвенирование ДНК для идентификации генетически детерминированных заболеваний в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(1): 103–109. [Voinova V.Yu., Nikolaeva E.A., Shcherbakova N.V., Yablonskaya M.I. High-performance DNA sequencing to identify genetically determined diseases in pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2019; 64(1): 103–109 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-103-109
11. Юров И.Ю., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярная диагностика редких хромосомных и геномных болезней. В книге: *Редкие болезни у детей*. Под ред. С.Я. Волгиной, И.Ю. Юрова. Казань, 2018; 183–184. [Yurov I.Yu., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G. Molecular diagnosis of rare chromosomal and genomic diseases. In: *Rare diseases in children*. S.Ya. Volgina, I.Yu. Yurov (eds). Kazan', 2018; 183–184 (in Russ.)]

Поступила: 05.08.19

Received on: 2019.08.05

Источник финансирования:

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

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

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

Conflict of interest:

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

Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности

А.В. Смирнова^{1,2}, Н.Ю. Борзова¹, Н.Ю. Сотникова^{1,2}, А.И. Малышкина^{1,2}, Н.В. Харламова¹

¹ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

The health of children born to mothers who have had a threat of abortion

A.V. Smirnova^{1,2}, N.Yu. Borzova¹, N.Yu. Sotnikova^{1,2}, A.I. Malyshkina^{1,2}, N.V. Kharlamova¹

¹Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Угрожающие преждевременные роды — одно из ведущих осложнений гестации, которое определяют высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Рецептор конечных продуктов гликозилирования RAGE рассматривается как важный участник врожденного и адаптивного иммунитета, может регулировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Ведущим провоспалительным цитокином является TNF α , вырабатываемый организмом в ответ на эндотоксин. Основным медиатором, обеспечивающий противовоспалительное действие, выступает TGF β 1.

Цель исследования. Выявить особенности состояния новорожденных после перенесенной их матерями угрозы прерывания беременности в 22–27 нед, особенности содержания sRAGE и цитокинов в сыворотке крови у женщин с угрозой преждевременных родов в зависимости от перинатальной патологии у детей.

Материал и методы. Обследованы 120 беременных женщин в сроки гестации 22–27 нед, из которых сформированы 2 группы — основная (80 женщин с угрозой преждевременных родов) и контрольная (40 женщин с неосложненным течением беременности). В сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание sRAGE, TGF β 1 и TNF α , а также антитела к возбудителям инфекций: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр.

Результаты. Установлено, что угроза прерывания беременности в сроки 22–27 нед повышает риск перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных в 1,5 раза (относительный риск — ОР 1,43; 95% доверительный интервал — ДИ 1,14–1,78). Преждевременные роды после перенесенной угрозы прерывания беременности в 22–27 нед повышают риск перинатального поражения ЦНС более чем в 5 раз (ОР 5,13; 95% ДИ 2,47–10,69), а риск развития внутриутробной инфекции — в 4 раза (ОР 4,08; 95% ДИ 2,54–6,54). Низкое содержание sRAGE в крови у пациенток с угрожающими преждевременными родами в 22–27 нед служит прогностическим критерием развития перинатальных гипоксических поражений ЦНС.

Заключение. Низкое содержание sRAGE в сыворотке крови пациенток с угрожающими преждевременными родами в 22–27 нед служит прогностическим критерием перинатальных гипоксических поражений ЦНС. Снижение концентрации цитокина TGF β 1 в крови у женщин с угрозой прерывания беременности ассоциируются с внутриутробной инфекцией у новорожденных.

Ключевые слова: дети, новорожденные, угрожающие преждевременные роды, перинатальные гипоксические поражения ЦНС, sRAGE, TGF β 1.

Для цитирования: Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Харламова Н.В. Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности. Рос вестн перинатол и педиатр 2019;64:(5): 27–32. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–27–32

The risk of preterm labor is one of the leading complications of gestation which determines the high level of perinatal morbidity and mortality. Receptor for advanced glycation end product RAGE is considered to be an important participant of congenital and adaptive immunity and it can regulate the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines. TNF α is a leading pro-inflammatory cytokine, it is produced in response to endotoxin. TGF β 1 is the main mediator providing anti-inflammatory effect.

Purpose. To identify the features of the health status of newborns after the threat of termination of pregnancy in 22–27 weeks, the content of sRAGE and cytokines in women at risk of preterm labor depending on perinatal pathology in children.

Materials and methods. We examined 120 pregnant women at 22–27 weeks of gestation, they were divided into 2 groups: the main group (80 women at risk of preterm labor) and the control group (40 women with uncomplicated pregnancy). We determined the content of sRAGE, TGF β 1 and TNF α cytokines, and antibodies to *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*, simple herpes virus, cytomegalovirus, the virus of Epstein–Barr in the venous blood serum by ELISA.

Results. The threat of preterm labor at 22–27 weeks increases the risk of perinatal hypoxic lesions of the CNS in newborn 1.5 times (relative risk (RR) 1.43; 95% confidence interval — CI 1.14–1.78). A premature birth, after the threat of preterm labor at 22–27 weeks, increases the risk of perinatal damage to the CNS more than five times (RR 5.13; 95% CI 2.47–10.69), and the risk of intra-uterine infection is increased four times (RR 4.08; 95% CI 2.54–6.54). Low content of sRAGE in patients with threat of premature labor at 22–27 weeks is a predictor of development of perinatal hypoxic lesions of the CNS.

Conclusion. Low content of sRAGE in the blood serum of patients at risk of premature labor at 22–27 weeks is a predictor of development of perinatal hypoxic lesions of the CNS. A decreased concentration of TGF β 1 cytokine in the blood of women at risk of premature birth is associated with intrauterine infection in newborns.

Key words: children, newborn, threat of preterm labor, perinatal hypoxic lesions of the CNS, sRAGE, TGF β 1.

For citation: Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Kharlamova N.V. The health of children born to mothers who have had a threat of abortion. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 27–32 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–27–32

Не вызывает сомнения, что большой вклад в последующий уровень здоровья и качества жизни взрослого человека оказывает его исходное здоровье при рождении. Последнее, в свою очередь, определяется состоянием здоровья матери во время беременности, теми или иными осложнениями гестации и родового процесса. Преждевременные роды — одна из ведущих проблем современного акушерства, так как они в значительной мере определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. В сроки гестации 22–27 нед плод наиболее уязвим, и этот период является важнейшим в формировании и развитии всех органов и структур растущего организма, в первую очередь центральной нервной системы и органов дыхания. Угрожающие преждевременные роды, даже не приводя к разрыву регулярной родовой деятельности и рождению недоношенного ребенка, оказывают существенное неблагоприятное влияние на пролонгированную беременность и развитие плода [3–5].

Роль различных иммунных механизмов в патогенезе развития родовой деятельности и перинатальной патологии по-прежнему остается малоизученной [6, 7]. В последние годы активно исследуется роль рецептора для конечных продуктов гликозилирования RAGE (receptor for advanced glycation end products) и его лигандов в развитии преждевременных родов [9–14]. RAGE — это мультилигандовый поверхностный клеточный рецептор, представитель суперсемейства иммуноглобулинов. RAGE рассматривается как участник врожденного и адаптивного иммунитета, может индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Изменения экспрессии RAGE и его лигандов наблюдаются при таких заболеваниях, как сахарный диабет, ревматоидный артрит,

артериальная гипертензия. Тем не менее об особенностях его содержания в различных средах организма (сыворотка крови, амниотическая жидкость, плаценте и др.) при осложнениях течения беременности в литературе имеется недостаточно информации [9–11]. Растворимая форма RAGE — sRAGE — является ингибитором патологических эффектов, опосредованных через RAGE, и ее исследование перспективно для изучения при беременности [15–18].

Основным медиатором, вырабатываемым организмом в ответ на эндотоксин, служит фактор некроза опухолей альфа (TNF α). Он способен активировать эндотелиальные клетки и лейкоциты, увеличивает проницаемость эндотелия, цитотоксичность фагоцитов и адгезивные свойства лейкоцитов. TNF α способствует миграции лейкоцитов в зону воспаления и их дегрануляции, что обуславливает повреждение тканей. Ведущим противовоспалительным цитокином выступает трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF β 1), главная функция которого заключается в угнетении выработки цитокинов (в частности, TNF α) T-хелперами и активированными макрофагами [6–9].

Цель исследования: оценить здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности в 22–27 нед гестации; выявить взаимосвязь между содержанием sRAGE и белка S100B, цитокинов TGF β 1 и TNF α в крови женщин с угрозой преждевременных родов в 22–27 нед и перинатальной патологией у новорожденных детей.

Характеристика обследованных групп и методы исследования

Исследования проводили на базе перинатального центра ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Обследованы 120 беременных женщин в сроки гестации 22–27 нед; из них сформированы 2 группы — основная (80 женщин с угрожающими преждевременными родами) и контрольная (40 женщин с неосложненным течением беременности). Ретроспективно в зависимости от срока родоразрешения пациентки основной группы были подразделены на 2 подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 60 женщин со своевременными родами, во 2-ю подгруппу — 20 женщин, родивших преждевременно. Все женщины контрольной группы родили своевременно.

Беременных женщин обследовали однократно в сроки гестации 22–27 нед. В сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание sRAGE, S100B, цитокинов TNF α и TGF β 1, а также антитела к возбудителям инфекций: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр.

Математическую обработку полученных данных проводили по общепринятым методам вариационной

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Смирнова Анастасия Владимировна — к.м.н., асс. кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановской государственной медицинской академии, акушер-гинеколог гинекологической клиники Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-6811-6830
e-mail: anguseva@yandex.ru

Борзова Надежда Юрьевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела акушерства и гинекологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-2247-3963

Сотникова Наталья Юрьевна — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической иммунологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, проф. кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии и иммунологии Ивановской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-0608-0692

Малышкина Анна Ивановна — д.м.н., проф., директор Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-1145-0563

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693

153000 Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. В зависимости от типа распределения данных достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию U (Манна–Уитни) или по критерию t (Стьюдента).

Результаты и обсуждение

Группы женщин достоверно не различались по возрастному составу: средний возраст в контрольной группе составил $26,82 \pm 0,6$ года, в основной группе — $26,57 \pm 0,54$ года, в 1-й подгруппе — $26,64 \pm 0,61$ года, во 2-й подгруппе — $26,35 \pm 1,12$ года ($p > 0,05$ по сравнению с контролем и между подгруппами). При оценке анамнеза обследуемых женщин выявлено, что в основной группе и 2-й подгруппе с преждевременными родами достоверно чаще, чем в контроле, встречались первородящие повторнородящие (32,5 и 33,3% соответственно, в контроле 12,5%; скорректированный ОР* 1,38; 95% ДИ** 1,10–1,74 и скорректированный ОР 1,50; 95% ДИ 1,12–2,00 по сравнению с контролем), с нарушениями менструальной функции (30,0% против 52,5%; скорректированный ОР 1,35; 95% ДИ 1,05–1,74 и соответственно 30,0% против 70,0%; скорректированный ОР 3,05; 95% ДИ 1,36–6,85), хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (12,5% в контрольной группе и 35,0% в основной; скорректированный ОР 1,42; 95% ДИ 1,13–1,78) и кольпитами (17,5 и 56,3%, скорректированный ОР 1,16; 95% ДИ 1,30–2,17), хроническим пиелонефритом (27,5 и 7,5%; $p < 0,05$). Привычное невынашивание (наличие 2 выкидышей и более в анамнезе) также достоверно чаще встречалось в основной группе по сравнению с контролем (18,75% против 0; скорректированный ОР 1,62; 95% ДИ 1,39–1,88). В 1-й подгруппе женщин со своевременными родами привычное невынашивание выявлено у 8 (13,33%), что значительно больше, чем в контрольной группе (0 в контроле против 13,33% в 1-й подгруппе; скорректированный ОР 1,77; 95% ДИ 1,48–2,12). Во 2-й подгруппе с преждевременными родами достоверность различий сохранялась (35,0% против 0; скорректированный ОР 4,08; 95% ДИ 2,54–6,54 для 2-й подгруппы и контроля соответственно). Следует особо отметить, что привычное невынашивание беременности встречалось в обеих подгруппах основной группы, но частота его достоверно выше в 2-й подгруппе женщин, родивших преждевременно (13,3 и 35,0% соответственно для 1-й и 2-й подгрупп; скорректированный ОР 2,63; 95% ДИ 1,09–6,32).

Достоверно чаще в группе беременных с угрожающими преждевременными родами по сравнению с контрольной группой выявлялись мар-

керы активной цитомегаловирусной (8,0 и 32,72%; скорректированный ОР 1,46; 95% ДИ 1,14–1,87) и уреаплазменной (8,0% против 29,09%; скорректированный ОР 1,41; 95% ДИ 1,10–1,82) инфекции. Среди осложнений гестации у беременных основной группы помимо угрозы прерывания достоверно чаще, чем в группе контроля, встречались плацентарная недостаточность (27,5% против 52,5%; скорректированный ОР 1,40; 95% ДИ 1,09–1,80), хроническая внутриутробная гипоксия плода (7,5% против 32,5%; скорректированный ОР 1,51; 95% ДИ 1,22–1,87), синдром задержки роста плода (скорректированный ОР 1,56; 95% ДИ 1,36–1,80).

У всех женщин контрольной группы и 1-й подгруппы основной группы беременность завершилась своевременными родами. Установлено, что 55% женщин 2-й подгруппы родили в 34–36 нед гестации, у 35% произошли ранние (в 28–34 нед), а у 10% — очень ранние преждевременные роды (2 случая в 26–27 нед). При анализе осложнений родов выявлено, что достоверно чаще в 1-й и 2-й подгруппах основной группы по сравнению с контролем выполнялась операция кесарева сечения (35,0, 55,0 и 5,0% соответственно; $p < 0,01$), в то время как большинство женщин контрольной группы рожали через естественные родовые пути (95,0% против 65,0%; $p > 0,05$). Среди показаний к экстренному кесареву сечению в группе пациенток с преждевременными родами ведущее место занимали преждевременная отслойка плаценты, критическое состояние плода и неправильное положение плода. Достоверно чаще по сравнению с контролем у пациенток основной группы (как по подгруппам, так и в целом) встречались преждевременный разрыв плодных оболочек (10,0% в контроле, 28,75% в основной группе, 50,0% во 2-й подгруппе; $p < 0,01$) и длительный безводный промежуток (0 в контроле, 16,25% в основной группе, 13,33% в 1-й подгруппе, 25,0% во 2-й подгруппе; $p < 0,01$).

Средняя масса тела новорожденных у пациенток основной группы, родивших своевременно, достоверно не отличалась от контроля ($3337 \pm 71,5$ и $3397 \pm 65,73$ г; $p > 0,05$), как и рост ($47,7 \pm 1,68$ и $51,5 \pm 0,43$ см соответственно; $p > 0,05$). Средняя масса тела недоношенных новорожденных (2-я подгруппа) составила $1964 \pm 143,61$ г, средний рост — $42,2 \pm 1,68$ см. С массой тела менее 1000 г родились 2 детей (930 и 950 г), с массой до 1500 г — 3, с массой менее 2000 г — 4 ребенка, менее 2500 г — 7 детей, а 4 ребенка родились с массой более 2500 г. Задержка внутриутробного развития была выявлена в 1-й и 2-й подгруппах основной группы у 8,33 и у 5,0% детей соответственно, без достоверных различий между группами и контролем. Средняя оценка по шкале Апгар новорожденных 1-й подгруппы, родившихся доношенными, достоверно не отличалась от оценки в контрольной группе ($8,22 \pm 0,1$ и $8,309 \pm 0,09$ балла; $p > 0,05$), а у недоношенных детей 2-й подгруппы была достоверно ниже ($5,42 \pm 0,42$ балла;

* ОР — относительный риск.

** ДИ — доверительный интервал.

$p < 0,01$ по сравнению с контролем). Средняя оценка по шкале Сильвермана у недоношенных детей составила $3,28 \pm 0,42$ балла; 70% недоношенных новорожденных родились в умеренной асфиксии, 30% — в тяжелой асфиксии.

Практически здоровыми оказались 67,5% детей контрольной группы и 45,0% — в 1-й подгруппе основной группы ($p > 0,05$). В структуре заболеваний детей первое место заняли перинатальные гипоксические поражения ЦНС. В контрольной группе они были выявлены у 4 (10%) детей, в основной группе — у 25 (31,25%; скорректированный ОР 1,43; 95% ДИ 1,14–1,78; $p < 0,01$), а во 2-й подгруппе недоношенных детей — у 65% (скорректированный ОР 5,13; 95% ДИ 2,47–10,68; $p < 0,01$). Достоверно чаще по сравнению с контролем в основной группе в целом и 2-й подгруппе основной группы выявлялась церебральная ишемия II степени (25,0%; скорректированный ОР 1,49; 95% ДИ 1,21–1,82; $p < 0,01$; 65,0 и 5,0% соответственно; $p < 0,01$). Перинатальные поражения ЦНС геморрагического характера также достоверно чаще диагностировались у детей основной группы и 2-й подгруппы по сравнению с контролем (16,25, 55,0 и 2,5% соответственно; $p < 0,05$).

Как следует из полученных результатов исследования, собственно угроза прерывания беременности в сроки 22–27 нед повышает риск перинатальных гипоксических поражений ЦНС практически в 1,5 раза по сравнению с неосложненным течением беременности (ОР 1,43; 95% ДИ 1,14–1,78). Преждевременные роды после перенесенной угрозы прерывания беременности в 22–27 нед повышают риск перинатального поражения ЦНС более чем в 5 раз (ОР 5,13; 95% ДИ 2,47–10,69), а риск развития внутриутробной инфекции — в 4 раза (ОР 4,08; 95% ДИ 2,54–6,54). Таким образом, угроза прерывания беременности в сроки 22–27 нед — прогностически значимый фактор в развитии перинатальных гипоксических поражений ЦНС и внутриутробного инфицирования.

Респираторный дистресс-синдром выявлен только у недоношенных детей — у 40%, инфекционно-воспалительные заболевания — у 35%. Неонатальная желтуха наблюдалась у детей из всех групп: у 7,5% — в контроле, у 8,33 и 35,0% — в 1-й и во 2-й подгруппах соответственно, однако только у недоношенных детей этот показатель достоверно отличался от контрольной группы ($p < 0,01$). Сравнивая между собой новорожденных двух подгрупп основной группы, можно заключить, что у недоношенных детей перинатальное поражение ЦНС, респираторный дистресс-синдром, внутриутробная пневмония, неонатальная желтуха встречались достоверно чаще ($p < 0,01$); это в первую очередь обусловлено их малым гестационным возрастом и незрелостью физиологических систем.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ содержания sRAGE, S100B, цитокинов TNF α и TGF β 1 в сыворотке периферической

венозной крови беременных с угрожающими преждевременными родами в сроки гестации 22–27 нед в зависимости от состояния здоровья их детей при рождении и в раннем неонатальном периоде. Нами не выявлено взаимосвязи между содержанием S100B и цитокина TNF α в сыворотке крови беременных с угрозой преждевременных родов и перинатальной патологией у детей в раннем неонатальном периоде. Содержание в сыворотке крови противовоспалительного цитокина TGF β 1 у женщин основной группы, родивших детей с внутриутробной инфекцией, было достоверно ниже, чем у пациенток этой же группы, родивших здоровых детей ($27736,5 \pm 14232$ и $390331 \pm 23828,1$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Средний уровень sRAGE в сыворотке крови беременных женщин с угрозой преждевременных родов в 22–27 нед, родивших детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС, был достоверно ниже, чем у женщин этой же группы, но родивших практически здоровых детей ($519,62 \pm 50,67$ и $746,44 \pm 48,56$ пг/мл соответственно; $p < 0,01$). На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования перинатального поражения ЦНС у новорожденных (патент РФ №2542463 МПК G 01N 33/53; 2013). Беременным женщинам с угрожающими преждевременными родами в сроки гестации 22–27 нед показано определение содержания sRAGE в периферической венозной крови; при его уровне 659,5 пг/мл или менее прогнозируют перинатальное гипоксическое поражение ЦНС у новорожденных с точностью 75,6% [19, 20].

В настоящее время в открытых базах данных имеется небольшое число сообщений об особенностях содержания в крови RAGE и его лигандов при различных осложнениях гестации и патологии новорожденных [20–25]. В работе М. Constantine и соавт. (2011) [21] сообщается о снижении содержания sRAGE в пуповинной крови детей (рожденных на 24–31 недели гестации у матерей с высоким риском перинатальной патологии), у которых впоследствии развился детский церебральный паралич или произошла смерть в течение первого года жизни. С. Buhimschi и соавт. (2009) [12] выявили снижение уровня sRAGE в пуповинной крови детей, рожденных на сроке гестации 23–37 нед от матерей с угрожающими преждевременными родами (в том числе с преждевременным разрывом плодных оболочек) и внутриамниотической инфекцией по данным амниоцентеза. Н.У. Lu и соавт. (2017) [17] сообщили о снижении концентрации sRAGE в пуповинной крови у детей с тяжелым поражением ЦНС, родившихся в сроке до 34 нед гестации. Кроме того, имеются данные о повышении уровня одного из лигандов RAGE белка — HMGB1 у женщин с хориоамнионитом и преждевременными родами [25] и снижении содержания sRAGE в крови у новорожденных с сепсисом [22].

Обобщая результаты проведенного исследования, можно предположить, что при воздействии повреждающих агентов (в частности, инфекции) при беременности происходит повышение уровня молекул, ассоциированных с повреждением (DAMPs), и конечных продуктов гликозилирования (AGE's), которые активируют мембраносвязанный RAGE (mRAGE). Связывание последнего с лигандами ведет к активации ядерного фактора κ B, что обуславливает усиление продукции провоспалительных цитокинов. Сывороточный sRAGE может действовать как внеклеточный рецептор-ловушка (decoy receptor) для связывания DAMPs и других лигандов и в противоположность самому RAGE ингибирует миграцию лейкоцитов и инактивирует продукты гликозилирования. В условиях патологически сниженного уровня sRAGE утрачивается один из естественных защитных механизмов, что вызывает преждевременное развязывание родовой деятельности и рождение недоношенного ребенка с внутриутробным инфицированием и перинатальными поражениями ЦНС [11, 12].

Заключение

Таким образом, риск рождения недоношенных новорожденных при угрозе очень ранних преждевременных родов ассоциируется с наличием у их матерей

нарушений менструальной функции различного генеза (ОР 3,05), привычного невынашивания беременности (ОР 4,08), истмико-цервикальной недостаточности (ОР 3,50), воспалительных заболеваний органов малого таза (ОР 2,4) и неспецифического кольпита (ОР 3,24), хронического пиелонефрита (ОР 2,25). Это свидетельствует о высоком уровне инфицированности матерей, что, вероятно, приводит к досрочному прерыванию беременности и высокой перинатальной заболеваемости.

Перенесенная угроза преждевременных родов в 22–27 нед повышает риск перинатальных гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных детей почти в 1,5 раза и более чем в 5 раз у недоношенных. Низкое содержание sRAGE в сыворотке крови у пациенток с угрожающими преждевременными родами в 22–27 нед служит прогностическим критерием перинатальных гипоксических поражений ЦНС, а низкие концентрации цитокина TGF β 1 ассоциируются с внутриутробной инфекцией у новорожденных. Раннее прогнозирование патологии новорожденных позволяет формировать группы высокого риска и проводить необходимые профилактические мероприятия еще в антенатальном периоде, тем самым улучшая перинатальные исходы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010; 536. [Sidel'nikova V.M., Suhikh G.T. Miscarriage: a Guide for practicing physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2010; 536 (in Russ.)]
2. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Карташов Д.Д. Современные методы лечения при преждевременных родах. Российский вестник акушера-гинеколога 2009; 2: 29–34. [Makarov O.V., Gankovskaja L.V., Bahareva I.V., Kuznetsov P.A., Kartashov D.D. Modern methods of treatment in preterm labor. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2009; 2: 29–34 (in Russ.)]
3. Темина Л.Б., Кольцова Н.С., Малина Л.И., Шишкова Т.М. Особенности формирования здоровья детей с перинатальными поражениями ЦНС. В сборнике: Специализированная медицинская помощь детям: клинические, научные и организационные аспекты. Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию педиатрической службы Самарской области и 25-летию педиатрического корпуса СОКБ им М.И. Калинина. Под ред. Д.В. Печурова, Л.И. Захаровой. Самара, 2015; 171–176. [Temina L.B., Kol'tsova N.S., Malina L.I., Shishkova T.M. In: Specialized medical care for children: clinical, scientific and organizational aspects Materials of scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the pediatric service of the Samara region and the 25th anniversary of the pediatric corps named after M.I. Kalinin, D.V. Pechukurov, L.I. Zakharova (eds.). Samara, 2015; 171–176 (in Russ.)]
4. Гаджимурадова Н.Д., Филькина О.М., Пыхтина Л.А., Шанина Т.Г. Особенности формирования здоровья детей с перинатальными поражениями ЦНС, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Пермь, 2015; 26–29. [Gadzhimuradova N.D., Fil'kina O.M., Pyhtina L.A., Shanina T.G. Features of formation of health of children with perinatal Central nervous system lesions, born after in vitro fertilization. In: Topical issues of Pediatrics. Materials of the interregional scientific-practical conference with international participation. Perm', 2015; 26–29 (in Russ.)]
5. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Тарасова М.Н. Цитокиновый статус новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Вестник уральской медицинской академической науки 2012; 4(41): 182–183. [Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Tarasova M.N. Cytokine profile in newborns with perinatal lesions of CNS. Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki 2012; 4(41): 182–183 (in Russ.)]
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008; 552. [Ketlinskii S.A., Simbircev A.S. Cytokines. SPb: Foliant, 2008; 552 (in Russ.)]
7. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., Дегтярева М.В. Цитокины и преждевременные роды. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2001; 4: 72–76. [Volodin N.N., Rumyantsev A.G., Vladimirskaia E.B., Degtyareva M.V. Cytokines and preterm birth. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2001; 4: 72–76. (in Russ.)]
8. Колобова А.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю. Содержание sRAGE и белка S100B при угрожающих преждевременных родах 22–27 недель. Российский иммунологический журнал 2013; 7(2–3): 313. [Kolobova A.V., Sotnikova N.Yu., Borzova N.Yu. The contents of protein S100B and sRAGE in threatening preterm births 22 to 27 weeks. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal 2013; 7(2–3): 313 (in Russ.)]

9. Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И. Особенности содержания растворимой формы рецептора для конечных продуктов гликозилирования при очень ранних угрожающих преждевременных родах. *Акушерство и гинекология* 2017; 10: 35–39. [Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Malysheva A.I. Features of the content of the soluble form of the receptor for glycation end products at very early threatening premature. *Akusherstvo i ginekologiya* 2017; 10: 35–39 (in Russ.)]
10. Malysheva A., Kolobova A., Sotnikova N., Borzova N. The content of SRAGE and S100 B protein in serum of women with uncomplicated and complicated by threatening preterm labor pregnancy. *J Perinat Med* 2013; 41: 767.
11. Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R., Tang D., Amin N., Im J. et al. RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products), RAGE Ligands, and their role in Cancer and Inflammation. *J Transl Med* 2009; 7: 17. DOI: 10.1186/1479-5876-7-17
12. Buhimschi C.S., Baumbusch M.A., Dulay A.T., Oliver E.A., Lee S., Zhao G. et al. Characterization of RAGE, HMGB1, and S100 β in Inflammation-Induced Preterm Birth and Fetal Tissue Injury. *Am J Pathol* 2009; 175(3): 958–975. DOI: 10.2353/ajpath.2009.090156
13. Hajek Z., Germanova A., Koucky M., Zima T., Kopecky P., Vitkova M. et al. Detection of fetomanernal infection/inflammation by the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE): result of a pilot study. *J Perinat Med* 2008; 36(5): 399–404. DOI: 10.1515/JPM.2008.107
14. Germanova A., Koucky M., Hajek Z., Parizek A., Zima T., Kalasova M. Soluble receptor for advanced glycation end products in physiological and pathological pregnancy. *Clin Biochim* 2010; 43(4–5): 442–446. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.11.002
15. Noguchi T., Sado T., Naruse K., Shigetomi H., Onogi A., Haruta S. et al. Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation end products in preterm birth. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 490406. DOI: 10.1155/2010/490406
16. Gaens K.H., Ferreira I., van der Kallen C.J., van Greevenbroek M.M., Blaak E.E., Feskens E.J. et al. Association of polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating RAGE levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 5174–5180. DOI: 10.1371/journal.pone.0043734
17. Lu H.Y., Ma J.L., Shan J.Y., Zhang J., Wang Q.X., Zhang Q. High-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end products in preterm infants with brain injury. *World J Pediatr* 2017; 13(3): 228–235. DOI: 10.1007/s12519-016-0077-z
18. Baumbusch M.A., Buhimschi C.S., Oliver E.A., Zhao G., Thung S., Rood K., Buhimschi I.A. High Mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes. *Cytokine* 2016; 81: 82–87. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.02.013
19. Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Колобова А.В. Способ прогнозирования перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных. Патент РФ № 2542463 МПК G 01N33/53; 2013. [Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Kolobova A.V. The method of predicting perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system in newborns. Patent RU № 2542463 MPK G 01N33/53; 2013 (in Russ.)]
20. Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Бойко Е.Л. Метод прогнозирования перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64(2): 89–93. [Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Malysheva A.I., Bojko E.L. Method for predicting perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system in newborns. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2019; 64(2): 89–93 (in Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-2-89-93
21. Constantine M.M., Weiner S.J., Rouse D.J., Hirtz D.G., Varnier M.W., Spong C.Y. et al. Umbilical cord blood biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death. *Int J Dev Neurosci* 2011; 28(9): 917–922. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.06.009
22. Zolakov B., Zolakov V., Hatok J., Matasova K., Nosal S., Zibolen M. Soluble receptor for advanced glycation end products in late-onset neonatal infection. *Bratisl Lek Listy* 2016; 117(1): 15–18.
23. Garcia-Salido A., Oñoro G., Melen G.J., Gómez-Piña V., Serrano-González A., Ramírez-Orellana M., Casado-Flores J. Serum sRAGE as a potential biomarker for pediatric bronchiolitis: a pilot study. *Lung* 2015; 193(1): 19–23. DOI: 10.1007/s00408-014-9663-9
24. Rogers L.K., Graf A.E., Bhatia A., Leonhart K.L., Oza-Frank R. Associations between maternal and infant morbidities and sRAGE within the first week of life in extremely preterm infants. *PLoS One* 2013; 8(12): e82537. DOI: 10.1371/journal.pone.0082537
25. Thomas W., Seidenspinner S., Kawczyńska-Leda N., Wirbelauer J., Szymankiewicz M., Speer C.P. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in tracheobronchial aspirate fluid and cord blood of very low birth weight infants with chorioamnionitis and funisitis. *Early Hum Dev* 2010; 86(9): 593–598. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.07.013

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

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

Взаимосвязь результатов ультразвукового краниального исследования — нейросонографии — с исходами психомоторного развития детей, рожденных глубоконедоношенными

Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская

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

Relationship of the cranial ultrasound results — neurosonography — with the outcomes of psychomotor development of very premature infants

E.S. Sakharova, E.S. Keshishyan, G.A. Alyamovskaya

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

Статья посвящена анализу результатов нейросонографии в сопоставлении с клиническими данными о неврологическом состоянии детей, рожденных недоношенными с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Ретроспективно оценивали результаты исследований в неонатальном стационаре и амбулаторно в более поздние сроки. В 1-й группе ультразвуковое исследование головного мозга проводили каждый месяц независимо от клинического состояния и динамики результатов, а во 2-й группе — только по показаниям — в случае ухудшения неврологического статуса или снижения темпов прироста психомоторных навыков. Неврологический исход сопоставляли с выявленными в неонатальном периоде внутричерепными повреждениями (внутрижелудочковыми кровоизлияниями, перивентрикулярной лейкомаляцией и др.). Было установлено, что в отсутствие клинико-лабораторных признаков неврологического неблагополучия постоянный ультразвуковой контроль не требовался, так как результаты исследования, в том числе при отклонении показателей от нормы, не влияли на тактику терапии. Лечение требовалось лишь при наличии клинических симптомов неврологического дефицита.

Ключевые слова: недоношенные дети, внутричерепные повреждения, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, нейросонография, последующее наблюдение.

Для цитирования: Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Взаимосвязь результатов ультразвукового краниального исследования — нейросонографии — с исходами психомоторного развития детей, рожденных глубоконедоношенными. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 33–37. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-33-37

This article analyzes the neurosonography results and compares with neurological symptoms in premature infants with very low and extremely low birth weight. The authors retrospectively assessed the cranial ultrasound results from neonatal intensive care units and outpatient hospitals. Group 1: monthly cranial ultrasound despite of clinical symptoms and psychomotor development; Group 2: only according to indications - in case of deterioration of neurological status or a decrease in the psychomotor skills development. The neurological outcome was compared with intracranial lesions identified in the neonatal period (intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia etc.). It was found that continuous ultrasound monitoring was not required in the absence of clinical and laboratory signs of neurological distress, since the results of the study, including deviation from the norm, did not affect the treatment tactics. Only presence of clinical symptoms required treatment.

Key words: premature infants, intracranial damages, intraventricular haemorrhage, periventricular leukomalacia, neurosonography, follow-up.

For citation: Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Relationship of cranial ultrasound results — neurosonography — with developmental outcomes in very premature infants. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(5): 33–37 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-33-37

Ведущими причинами заболеваемости и смертности у новорожденных являются внутричерепные кровоизлияния и ишемия мозга, частота встречаемости которых составляет 15–20%. Высокий риск церебральных поражений с формированием неврологического дефицита — двигательных нарушений и умственной отсталости (12–32%) — у детей,

рожденных глубоконедоношенными [1]. Недоношенные дети, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, нуждаются в ранней диагностике внутричерепных повреждений с помощью максимально доступной и точной техники нейровизуализации с определением времени, природы и локализации повреждений

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Сахарова Елена Станиславовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова
esaharov@yandex.ru

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского кли-

нического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID 0000-0001-6268-7782

Алямовская Галина Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)
ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

головного мозга, приводящих к отдаленным нарушениям психомоторного развития. Это необходимо для совершенствования тактики выхаживания.

Для визуализации головного мозга наиболее часто используется нейросонография — наиболее простой в техническом и экономическом плане метод, что обуславливает его повсеместную распространенность и доступностью применения. Преимущество заключается в портативности аппаратуры и мобильности используемой аппаратуры, что позволяет обследовать пациента в момент обращения, в том числе в отделениях интенсивной терапии.

Воспроизведение четкой картины головного мозга преследует две цели: первая, практическая, — выявить структурные повреждения, и вторая, теоретическая, — достоверно определить специфические признаки, которые позволят прогнозировать заболевания нервной системы в дальнейшем. В связи с этим частота исследования и продолжительность периода динамического наблюдения, во время которого следует повторно проводить нейросонографию, представляют спорный вопрос. Комитет по качеству стандартов Американской академии неврологии и Практический комитет детского неврологического общества (The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society) рекомендуют проведение исследования на 7–14-е сутки жизни, а также в 40 нед постменструального возраста [1].

Предполагается, что ребенок в клинически стабильном состоянии не нуждается в повторном нейросонографическом обследовании в случае, если у него есть 2 однотипных результата исследования в течение 7 дней, хотя детям, родившимся ранее 25 нед, необходимо дополнительное проведение нейросонографии перед выпиской из неонатального стационара. Вместе с тем находки L.S. De Vries и соавт. [2] и исследования EPIPAGE [3] показали, что нейросонография более чувствительна к диагностике повреждений головного мозга при частом ее проведении. Вполне обоснованным представляется выполнение нейросонографии еженедельно с рождения до 32 нед постменструального возраста с обязательным контролем в 36–40 нед постменструального возраста. Однако эти рекомендации относятся, безусловно, только к детям в стабильном состоянии; при ухудшении состояния пациенты нуждаются в проведении исследования по индивидуальному плану [4].

В нашей стране нет четких рекомендаций, регламентирующих частоту этого исследования. Нередко детям с выявленными повреждениями нейросонографию проводят каждый месяц в течение первого года жизни. Мнения о целесообразности подобной тактики также противоречивы и нуждаются в дальнейшем изучении в связи с тем, что ультразвуковая картина в постнеонатальном периоде может не совпадать с клиническими данными. Частота

неблагоприятных неврологических последствий внутричерепных повреждений у детей, рожденных недоношенными, высока [1], поэтому в настоящее время в отечественной педиатрии существует тенденция к раннему и часто превентивному лечению, направленному на профилактику отклонений психомоторного развития [5].

Осуществлено большое количество исследований взаимосвязи структурных нарушений головного мозга с формированием неврологического дефицита [2–4]. Однако сравнение данных затруднено в связи с различными факторами, из которых наиболее значимыми являются следующие: 1) время и частота проведения исследования; 2) чувствительность используемого ультразвукового оборудования; 3) технические шкалы для нейросонографов; 4) период динамического наблюдения за пациентом (большинство неявных неврологических аномалий, как правило, не диагностируется в раннем возрасте). Поэтому, несмотря на длительность применения и распространенность метода нейросонографии в педиатрической практике, частота исследования, продолжительность периода наблюдения и диагностическая значимость выявленных изменений требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: сопоставление результатов и кратности проведения нейросонографии в постнеонатальном амбулаторном периоде с исходами психомоторного развития.

Характеристика детей, методология исследования и шкалы измерений

Исследование проведено в Центре коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева. Обследованы 1535 детей, рожденных недоношенными и распределенных в две репрезентативные группы. Пациенты наблюдались с рождения на протяжении 24 мес скорректированного возраста. Всем детям нейросонография проводилась в неонатальном стационаре в первые 3 дня жизни, затем через каждые 7–10 дней в зависимости от состояния по достижении 40 нед постменструального возраста (согласно выпискам из стационаров I и II этапов выхаживания). В дальнейшем исследование выполнялось амбулаторно в более поздние сроки с использованием ультразвукового аппарата экспертного класса Voluson 730 по стандартной методике.

В постнеонатальном периоде детям 1-й группы ($n=924$) нейросонография проводилась независимо от клинического состояния каждый месяц в течение первого года жизни. Во 2-й группе ($n=1411$) пациентам в клинически стабильном состоянии исследование осуществляли при первом обращении в лечебное учреждение (а именно в Центр коррекции развития детей раннего возраста); в случае получения 2 однотипных результатов и нормальном варианте психо-

моторного развития дальнейший контроль показателей нейросонографии прекращался, но при наличии отклонений в неврологическом статусе исследование проводилось по индивидуальному плану.

Оценку показателей психомоторного развития и неврологического статуса осуществляли по оценочной шкале CAT/CLAMS — The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale, A.J. Capute (Университет Джонса Хопкинса, 1984) с поправкой на скорректированный возраст — разницу фактического возраста и недостающих до полных 37 нед гестации.

Критерии диагнозов перинатальных поражений центральной нервной системы в неонатальном периоде и их исходов соответствовали классификации, утвержденной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и Рекомендациям SCPE Working group (2000) [6]. Формирование тяжести двигательных нарушений оценивали в зависимости от степени тяжести внутричерепного поражения и разницы подхода к медицинскому сопровождению (учитывали частоту и длительность проведения нейросонографии и терапии).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Microsoft Excel (версия 2010 г.) и Statistica-10 for Windows фирмы Stat Soft.

Результаты и обсуждение

Изучение структуры неонатальной заболеваемости показало, что обследованные пациенты имели осложненный период неонатальной адаптации: все дети родились в асфиксии, о чем свидетельствует оценка по шкале Апгар (на 1-й минуте $5,2 \pm 0,7$ балла и $5,0 \pm 0,8$ балла, на 5-й минуте $6,4 \pm 0,9$ и $6,9 \pm 0,3$ балла в 1-й и 2-й группе соответственно; $p=0,6$).

Средние показатели гестационного возраста и физического развития у детей 2-й группы были ниже (гестационный возраст $32,6 \pm 0,3$ и $30,1 \pm 0,5$ нед в 1-й и 2-й группах; масса тела $1775,6 \pm 13,9$ и $1546,5 \pm 12,3$ г; длина тела $39,0 \pm 0,1$ и $36,4 \pm 0,2$ см; окружность головы $31,2 \pm 0,1$ и $29,5 \pm 0,4$ см соответственно; $p=0,001$) за счет большего числа глубоко-недоношенных новорожденных (с экстремально низкой массой тела при рождении 6 и 16,6%; с очень низкой массой тела при рождении 27,6 и 42% в 1-й

и 2-й группах соответственно; $p=0,001$). Статистически значимых различий по полу не было. Тяжесть состояния при рождении у всех пациентов определялась выраженностью респираторного дисстресс-синдрома и угнетением центральной нервной системы (у 93,5 и 92,4% соответственно; $p=0,6$) на фоне морфологической незрелости организма, в связи с чем проводилась интенсивная терапия, направленная на стабилизацию жизненно важных функций.

Высокий процент перенесенной церебральной ишемии отмечался у детей обеих групп (98,5 и 92,4% соответственно; частота внутрижелудочковых кровоизлияний 1–2-й степени 50,1 и 48,4%; 3-й степени — 18,3 и 17,9%; перивентрикулярной лейкомаляции — 11,3 и 9,8% в 1-й и 2-й группах соответственно; $p=0,06$), что доказывает высокую частоту формирования данной патологии в незрелой мозговой ткани (табл. 1).

По данным ультразвукового исследования, стойкое повышение эхогенности паренхимы, наличие полостей и мелких множественных кист, расположенных перивентрикулярно, в сочетании с увеличением размеров желудочков мозга отмечались у детей со сформировавшимися двигательными нарушениями в 61,6 и 59,4% случаев в 1-й и 2-й группах при внутрижелудочковых кровоизлияниях 3–4-й степени, в 97,7 и 97,9% соответственно при кистозной форме перивентрикулярной лейкомаляции. Отсутствие повреждения белого вещества по данным нейросонографии отмечалось только у 2,3 и 2,1% детей с задержкой психомоторного развития в 1-й и 2-й группах соответственно. Дополнительное обследование пациентов с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) подтвердило наличие у них перивентрикулярной лейкомаляции (табл. 2). Таким образом, наши данные, как и результаты большинства клинических исследований, подтверждают взаимосвязь между структурными нарушениями, обнаруженными при нейросонографии, и двигательными расстройствами, которые сформировались впоследствии [2–4, 7].

С учетом того, что ультразвуковая картина не различалась в группах, как и реализация у них неврологической патологии к возрасту 12 мес, мы провели анализ значимости частоты исследований в течение первого года жизни. При индивидуальном анализе

Таблица 1. Внутричерепные повреждения у глубоконедоношенных детей, выявленные при проведении нейросонографии, абс. (%)
Table 1. Intracranial damages in very premature infants, that were detected in cranial ultrasound assessment, number (%)

Данные нейросонографии	1-я группа (n=924)	2-я группа (n=1411)	p
Церебральная ишемия 1–3-й степени	910 (98,5 %)	1304 (92,4%)	0,06
ВЖК 1–2-й степени	462 (50,1%)	683 (48,4%)	0,06
ВЖК 3–4-й степени	169 (18,3 %)	252 (17,9%)	0,06
ПВЛ, кистозная форма	104 (11,3%)	138 (9,8%)	0,06

Примечание. N — число элементов в выборке; p — уровень статистической значимости (при $p \leq 0,05$ — гипотеза о равенстве отклоняется, т.е. не равны; при $p > 0,05$ гипотеза о равенстве не отвергается, т.е. равны). ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция.

Таблица 2. Итоги неврологического развития у глубоко недоношенных детей в зависимости от внутричерепных изменений, выявленных при проведении нейросонографии, абс. (%)

Table 2. Neurodevelopmental outcomes in dependence of intracranial damages in very premature infants, that were detected in cranial ultrasound assessment, number (%)

Показатели нейросонографии	Итоги неврологического развития				
	группы	ДЦП	p	норма	p
ВЖК 1–2-й степени	1-я (n=462)	49 (10,6%)	0,06	413 (89,4%)	0,06
	2-я (n=669)	62 (9,2 %)		607 (90,8 %)	
ВЖК 3–4-й степени	1-я (n=169)	104 (61,6 %)	0,06	65 (38,4 %)	0,06
	2-я (n=126)	75 (59,4%)		51 (40,6%)	
ПВЛ, кистозная форма	1-я (n=104)	102 (97,7%)	0,06	2 (2,3%)	0,06
	2-я (n=138)	134 (97,9%)		3 (2,1%)	

Примечание. n – число элементов в выборке; p – уровень статистической значимости (при $p \leq 0,05$ – гипотеза о равенстве отклоняется, т.е. не равны; при $p > 0,05$ гипотеза о равенстве не отвергается, т.е. равны). ДЦП – детский церебральный паралич; ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

выяснилось, что у некоторых детей при тяжелом поражении ЦНС мог отмечаться стабильный прирост психомоторных навыков и двигательные нарушения легкой и среднетяжелой степени, что соответствовало лучшим параметрам развития к 12 и 24 мес скорректированного возраста. Вместе с тем данные, которые мы получили при осуществлении нейросонографии после 40–44 нед постконцептуальной жизни у этих младенцев, не отличались от таковых у детей, имевших более выраженные нарушения двигательного акта и познавательного развития. Например, в случае кистозной дегенерации мозга величины кист сохранялись или убывали в размере, но эти изменения не влияли на тактику медицинского сопровождения.

С 2008 г. мы проводили нейросонографию в соответствии с рекомендациями Американской академии неврологии и практического комитета детского неврологического общества [1]: в отсутствие изменений на предшествующих нейросонограммах повторное обследование осуществляли только при появлении у ребенка неврологической симптоматики и отставании в психомоторном развитии (на 3 возрастных срока и более). Опыт наблюдения клинически стабильных младенцев, демонстрирующих прирост навыков психомоторного развития, соответствующий скорректированному возрасту (что отражало функциональное состояние нервной системы ребенка), показал отсутствие необходимости в частых повторных обследованиях в связи с их малой информативностью в плане влияния на лечебную и реабилитационную тактики.

В отсутствие клинических признаков внутричерепной гипертензии постоянного контроля динамики размеров боковых желудочков мозга не требовалось, так как их дилатация расценивалась как нормотензивная и отражала процесс компенсации вентрикуломегалии. Это умозаключение является крайне важным, так как обосновывает отсутствие показаний

к назначению дегидратационной терапии только по результатам обследования. По нашему мнению, которое поддерживается большинством мировых школ детской неврологии, основополагающей является оценка неврологического неблагополучия, в то время как функциональная методика лишь подтверждает или опровергает предполагаемую причину болезни [2–4, 7, 8].

На основании изложенного были определены следующие показания к проведению нейросонографии:

- в плановом порядке
 - дети с церебральной ишемией, дети с гестационным возрастом менее 32 нед: 1-е исследование – в 1–4 сут жизни; 2-е исследование – 10–14 сут жизни; 3-е исследование – 4–8 нед жизни (36–40 нед постконцептуального возраста);
 - дети, не имеющие проблем в неонатальном периоде – в возрасте 1 мес для исключения редких патологий, не проявляющихся клинически (опухоль, пороки развития);
 - в экстренном порядке – при ухудшении неврологического состояния ребенка, появлении пронзительного крика, угнетения сознания, судорог, задержки психомоторного развития.

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии проводятся в отсутствие изменений на нейросонограмме у детей с патологическими клиническими проявлениями неврологического дефицита – стойкие патологические мышечный тонус и рефлексы, отсутствие прироста психомоторных навыков в соответствии с допустимыми сроками по скорректированному (для недоношенных) или фактическому (для доношенных) возрасту.

Заключение

Ультразвуковое нейросонографическое исследование – метод выбора для обследования пациентов с повышенным риском внутричерепных повреждений. Нейросонография в качестве скрининга тре-

буется всем детям с массой тела при рождении менее 1500 г, поскольку при высокой частоте повреждения головного мозга они имеют «стертую» клиническую картину, а изменение показателей нейросонографии являются независимыми факторами риска развития неврологических нарушений (двигательных расстройств и умственной отсталости). После стабилизации ультразвуковой картины повторное исследование целесообразно проводить в случае жалоб родителей на эпизоды замирания и необычные движения, нарушение сна, частые периоды немотивированного крика у ребенка, замедление у него прироста навыков психомоторного развития и патологические изменения в неврологическом статусе. При формировании двигательных расстройств и изменений специфических когнитивных функций у недоношенных

детей с условно «нормальными» результатами нейросонографии показаны компьютерная томография, магнитно-резонансная томография головного мозга, так как указанные методы обладают большей чувствительностью в обнаружении эффектов гипоксии/ишемии, оценке распространенности повреждения белого вещества мозга и наличия кровоизлияний [8–10].

Следствием неоправданно высокой частоты обследования оказались большие сроки ожидания услуги пациентами; превышение нагрузки в работе педиатра и врача ультразвуковой диагностики; усиление стресса у детей и родителей, повышенные финансовые затраты лечебно-профилактического учреждения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Ment L.R., Bada H.S., Barnes P.* Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurol* 2002; 58(12): 1726–1738.
2. *De Vries L.S., Van Haastert I.L., Rademaker K.J., Koopman C., Groenendaal F.* Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *Pediatr* 2004; 144(6): 815–820.
3. *Brenner D.J., Doll R., Goodhead D.T.* Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(24): 13761–13766.
4. *Whitelaw A., Cherian S., Thoresen M., Pople I.* Posthaemorrhagic ventricular dilatation: new mechanisms and new treatment. *Acta Paediatr* 2004; 93(444): 11–14.
5. *Wheater M., Rennie J.M.* Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low- birth weight infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(6): 364–367.
6. SCPE Working group. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 816–824.
7. *Volpe J.J.* Intracranial hemorrhage: subdural, primary subarachnoid, intracerebellar, intraventricular (term infant), and miscellaneous. In: J. Volpe (ed.) *Neurology of the Newborn*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987; 282–310.
8. *Lindenburg R., Freytag E.* Morphology of brain lesion from blunt traumatic early in infancy. *Arch Pathol* 1969; 89: 298–305.
9. *Блют Э.И.* Ультразвуковая диагностика. Практическое решение клинических проблем. Т. 4. М.: Медицинская литература, 2016; 486–503. [Blyut E.I. *Ultrasound diagnostics. A practical solution to clinical problems*. V.4. Moscow: Meditsinskaya literature, 2016; 486–503 (in Russ.)]
10. *Perlman J.M., Mc Menamin J., Volpe J.* Fluctuating cerebral blood flow velocity in respiratory distress syndrome: relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 1983; 309: 204–209.

Поступила: 11.06.19

Received on: 2019.06.11

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Диагностика повреждения миокарда у недоношенных детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неонатальном периоде

О.А. Ваземиллер¹, А.А. Ваганов², Н.К. Голубенко¹, Р.Х. Аксанова¹, А.Б. Салмина²,
Е.Ю. Емельянчик²

¹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия;

²ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Diagnostics of myocardial damage in premature newborns with transient heart disease in the early neonatal period

O.A. Vazemiller¹, A.A. Vaganov¹, N.K. Golubenko², R. Kh. Aksanova², A.B. Salmina¹,
E.Yu. Emelyanchik¹

¹Krasnoyarsk regional clinical center of maternity and childhood, Krasnoyarsk, Russia;

²Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Цель исследования. Оценка частоты и степени выраженности повреждения миокарда у недоношенных новорожденных с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы. В исследование включены 73 новорожденных ребенка со сроком гестации 31–36 нед с дыхательной недостаточностью и кислородной зависимостью в первые 2 ч жизни. Новорожденные разделены на группы: 1-я – с классическими электрокардиографическими критериями транзиторной ишемии миокарда и повышением уровня тропонина I в крови, 2-я – с электрокардиографическими критериями транзиторной ишемии миокарда и нормальным уровнем тропонина I и 3-я – без изменений на ЭКГ и с нормальным уровнем тропонина I. Всем детям проводились определение газов крови, электрокардиография, определение тропонина I в крови в 1-е и 7-е сутки жизни, оценка продолжительности кислородотерапии.

Результаты. Концентрация тропонина I на 7-е сутки жизни составила в 1-й группе 0,415 [0,222; 0,639] нг/мл, во 2-й – 0,073 [0,051; 0,104] нг/мл и в 3-й – 0,017 [0,006; 0,051] нг/мл. Среди обследованных транзиторная ишемия миокарда была выявлена у 41%, а деструктивные изменения в миокарде – у 21,9%. Анализ газового состава крови в первые 2 ч показал, что у детей 1-й группы было достоверное преобладание уровня оснований. Продолжительность искусственной вентиляции легких у детей 1-й группы составила 56 [3; 96] ч, превышая показатели детей 2-й группы (9 [8; 11]) в 5 раз, а 3-й группы (20,5 [13; 72]) – в 2,5 раза. Максимальную потребность в кислородотерапии через маску испытывали также новорожденные 1-й группы.

Выводы. У недоношенных новорожденных деструктивные изменения в миокарде на фоне транзиторной ишемии миокарда встречаются в 21,9% случаев, у новорожденных с транзиторной ишемией миокарда и деструктивными изменениями отмечаются достоверно более выраженный метаболический ацидоз в первые часы жизни и более длительная потребность в кислородотерапии.

Ключевые слова: новорожденные, деструкция миокарда, транзиторная ишемия миокарда, дыхательная недостаточность, тропонин I, диагностика.

Для цитирования: Ваземиллер О.А., Ваганов А.А., Голубенко Н.К., Аксанова Р.Х., Салмина А.Б., Емельянчик Е.Ю. Диагностика повреждения миокарда у недоношенных детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 38–43. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-38-43

Purpose. To assess frequency and severity of myocardial damage in premature infants with transient myocardial ischemia in the early neonatal period.

Materials and methods. The study includes 73 newborns of a gestational age of 31–36 weeks with respiratory failure and oxygen dependence in the first 2 hours of life. Newborns are divided into groups: Group 1: classic electrocardiographic criteria of transient myocardial ischemia and an increase in the level of troponin I in the blood; Group 2: electrocardiographic criteria for transient myocardial ischemia and a normal level of troponin I; Group 3: no ECG changes and normal troponin I level. We assessed blood gases, conducted electrocardiography, determined troponin I in the blood on the 1st and 7th day of life, assesses duration of oxygen therapy in all the children.

Results. Group I: troponin I concentration on the 7th day of life – 0.415 [0.222; 0.639] ng/ml, Group II – 0.073 [0.051; 0.104] ng/ml and Group III – 0.017 [0.006; 0.051] ng/ml. Transient myocardial ischemia was detected in 41% of examined patients, and destructive myocardial changes – in 21.9%. An analysis of the gas composition of blood in the first 2 hours demonstrated that there was a significant predominance of the level of bases in the children of Group I. The duration of artificial ventilation in children of Group I was 56 [3; 96] hours, exceeding the indicators of children of Group II (9 [8; 11]) by 5 times, and Group III (20.5 [13; 72]) – by 2.5 times. Also newborns in Group I experienced a maximum need for oxygen therapy through a mask.

Conclusion. 21.9% of premature infants experience destructive myocardial changes against the background of transient myocardial ischemia; newborns with transient myocardial ischemia and destructive changes have a significantly more pronounced metabolic acidosis in the first hours of life and a longer need for oxygen therapy.

Key words: newborns, myocardial destruction, transient myocardial ischemia, respiratory failure, troponin I, diagnostics.

For citation: Vazemiller O.A., Vaganov A.A., Golubenko N.K., Aksanova R.Kh., Salmina A.B., Emelyanchik E.Yu. Diagnostics of myocardial damage in premature newborns with transient heart disease in the early neonatal period. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(5): 38–43 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-38-43

Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных детей — одна из дискуссионных проблем неонатологии. Данное состояние является следствием перенесенной перинатальной гипоксии, которая вызывает повреждение кардиомиоцитов различной степени выраженности и нарушения функционального состояния миокарда в результате ограниченного по времени эпизода коронарной гипоперфузии [1]. По мнению ряда авторов, развитие транзиторной ишемии миокарда характеризуется увеличением уровня внутриклеточных миокардиальных ферментов в периферической крови [2, 3], а также различными комбинациями нарушений ритма сердца и/или проводимости [4], снижением эффективности сокращения и/или диастолического расслабления [4, 5]. Однако, несмотря на всеобщее признание данной нозологии (в Международной классификации болезней десятого пересмотра «Преходящая ишемия миокарда у новорожденного» имеет шифр R29.4), клиницисты устанавливают этот диагноз крайне редко. По нашему мнению, это обусловлено неспецифичностью диагностических критериев транзиторной ишемии миокарда, недостаточным пониманием патогенеза и главное — клинического значения данного состояния. Диагностику транзиторной ишемии миокарда затрудняет сходство клинической картины с респираторной патологией (респираторным дистресс-синдромом новорожденного, врожденной пневмонией) [6–8], а также вариабельность течения от субклинического с благоприятным исходом до выраженной сердечной недостаточности [9].

В практике неонатолога своевременное определение объективных признаков гибели кардиомиоцитов очень важно, поскольку связанное

с ней снижение эффективности сокращения миокарда приводит к развитию сердечной недостаточности, которая потенцирует ухудшение гемодинамики головного мозга, вызывает гипоперфузию почек и других жизнеобеспечивающих систем [9]. При этом диагностика поражения сердца у новорожденных детей имеет известные сложности: функции сердца значительно меняются в зависимости от срока гестации, фетальные коммуникации и легочная гипертензия оказывают влияние на структурно-функциональные характеристики сердца. Наконец, выраженное снижение фракции выброса с расширением полостей сердца, по мнению отечественных авторов, отражает декомпенсацию кровообращения, тогда как ранние симптомы поражения миокарда чаще остаются нераспознанными [6].

Это определяет интерес к высокоспецифичному маркеру деструкции кардиомиоцитов тропонину I и его связи с характеристиками перинатальной гипоксии. Тропонин I — структурный белок сократительного аппарата клетки, он связывается с актином в тонких миофиламентах и удерживает весь тропомиозиновый комплекс, а также подавляет связывание актина и миозина в отсутствие ионов Ca^{2+} [10]. Появление тропонина I в крови происходит примерно через 4 ч после ишемического повреждения кардиомиоцитов, после чего молекулы белка циркулируют в периферическом кровотоке около недели. Его присутствие и особенно нарастающая концентрация белка в периферической крови тесно связаны с продолжительностью периода ишемии и продолжающейся деструкцией миокарда [11]. Клиническое значение повышения уровня тропонинов у детей изучается в разных возрастных группах, но максимум внимания привлекают новорожденные, перенесшие острую гипоксию (асфиксию). Исследования уровней тропонина I у новорожденных детей с транзиторной ишемией миокарда проводились А.Т. Shastri и соавт. [12], которые показали динамику уровня тропонина I у доношенных новорожденных в пределах от 0,04 до 0,67 нг/мл соответственно тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Кроме того, различные варианты течения транзиторной ишемии миокарда позволяют предположить, что степень повреждения сердца при этом состоянии также может быть различной, определяя особенности клинической картины и исходы. Таким образом, механизмы повреждения миокарда у новорожденных детей под влиянием гипоксии представляют научно-практический интерес и заслуживают дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучить частоту и степень выраженности повреждения миокарда у недоношенных новорожденных с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Ваземиллер Оксана Александровна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап) Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000-0001-9962-7476
e-mail: oksana.vazemiller@yandex.ru

Голубенко Наталья Константиновна — зав. отделением лабораторной диагностики Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства

Аксанова Рената Халимовна — врач-лаборант Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000-0003-4165-7669

660074 Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а

Ваганов Анатолий Анатольевич — врач-ординатор кафедры педиатрии института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0001-6032-6035

Салмина Алла Борисовна — д.м.н., проф. кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0003-4012-6348

Емельянич Елена Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000-0001-5013-2480

660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Характеристика детей и методы исследования

Набор и наблюдение участников исследования проводили в период с января 2016 г. по июль 2017 г. в отделениях реанимации №3 и патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап), лабораторные исследования — в лаборатории Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета (протокол №66/2015 от 15.12.2015).

Критерии включения в исследование: срок гестации 31–36 нед, дыхательная недостаточность с кислородной зависимостью в первые 2 ч жизни, наличие информированного добровольного согласия законного представителя ребенка на участие в исследовании. Критериями исключения стали врожденные пороки развития, в том числе врожденные пороки сердца, внутриутробные инфекции, врожденные миокардиты, кардиомиопатии, экстремально низкая масса тела при рождении (<1000 г).

Всем детям проводили комплекс исследований: мониторинг клинического статуса с первоначальной оценкой тяжести дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана, определение кислотно-основного состояния крови, электрокардиографию, определение уровня тропонина I в венозной крови.

Всем участникам исследования осуществляли анализ газового состава крови в первые 2 ч жизни. Определяли парциальное напряжение кислорода (pO_2), углекислого газа (pCO_2), уровень бикарбонатов (BE) и pH. Учитывали продолжительность и характер кислородотерапии в раннем неонатальном периоде (первые 7 сут жизни).

Стандартную ЭКГ (12 отведений) выполняли всем детям в 1-е сутки жизни на аппарате SCHILLER AT-101 (Швейцария) с оценкой периода реполяризации по критериям интерпретации неонатальной электрокардиограммы ESC [13]. Диагноз транзи-

торной ишемии миокарда у новорожденных детей устанавливали на основании электрокардиографических критериев, представленных в классификации R. Jedeikin и соавт. (1983) [14].

Образцы венозной крови для определения уровня тропонина I брали в первые 2 ч и на 7-е сутки жизни. Сразу после взятия образец крови центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку (100 мкл) использовали для количественного определения уровня тропонина I с помощью набора реагентов ARCHITECT system Stat Troponin I (США) на анализаторе ARCHITECT ci4100 (США). В основе теста лежит твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ. Аналитическая чувствительность набора согласно инструкции производителя равна 0,0 нг/мл. В качестве контроля использовали набор контрольных образцов Cardiac Markers Plus Control/ Levels 1, 2, 3 («BIO-RAD», США). За диагностический уровень тропонина I принято >0,139 нг/мл [15].

Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica v.10 («StatSoft Inc.», США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Сравнение количественных показателей выполнено с использованием критерия Манна–Уитни. Анализ ассоциации признаков осуществляли путем расчета и оценки значимости коэффициента корреляции Спирмена. Корреляцию считали слабой при коэффициенте корреляции $\leq 0,299$, средней силы — от 0,300 до 0,699, сильной — $\geq 0,700$ [16].

Результаты и обсуждение

В исследование включены 73 недоношенных новорожденных ребенка с проявлениями дыхательной недостаточности и кислородной зависимости в первые 2 ч жизни, которые были разделены на группы: 1-я группа — дети, у которых были выявлены классические электрокардиографические критерии транзиторной ишемии миокарда и в раннем неонатальном

Таблица 1. Характеристика обследованных детей, Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] (составлено авторами)

Table 1. Characteristics of surveyed children, Me [25th percentile; 75th percentile] (compiled by the authors)

Параметры	1-я группа, n=16	2-я группа, n=14	3-я группа, n=43	Критерий Манна–Уитни
Гестационный возраст, нед	32,6 [32; 33,5]	33 [32; 33,5]	33,4 [31,8; 34,3]	$p_{1-3}=0,828$ $p_{1-2}=0,906$ $p_{2-3}=0,549$
Масса тела, г	2060 [1860; 2155]	1960 [1715; 2100]	2070 [1680; 2430]	$p_{1-3}=1,000$ $p_{1-2}=0,602$ $p_{2-3}=0,393$
Длина тела, см	46 [42,7; 48,2]	46 [44; 46,5]	45 [44; 48]	$p_{1-3}=0,984$ $p_{1-2}=0,861$ $p_{2-3}=0,965$
Шкала Сильвермана, баллы	2,5 [2; 4,3]	4 [4; 6]	4 [4; 6]	$p_{1-3}=0,155$ $p_{1-2}=0,258$ $p_{2-3}=0,901$

периоде зарегистрировано повышение уровня тропонина I; 2-я группа — новорожденные, у которых выявлены электрокардиографические критерии транзиторной ишемии миокарда, но с нормальным уровнем тропонина I и 3-я группа — дети без изменений на ЭКГ и с нормальным уровнем тропонина I.

Наблюдаемые были сопоставимы по гестационному возрасту, антропометрическим данным и клиническим проявлениям дыхательной недостаточности при рождении, которая оценивалась по шкале Сильвермана (табл. 1).

Анализ маркера повреждения миокарда в 1-е сутки жизни установил, что среднегрупповые уровни тропонина I в крови не различались: в 1-й группе — 0,009 [0,008; 0,075] нг/мл, во 2-й — 0,008 [0,006; 0,013] нг/мл и в 3-й — 0,011 [0,007; 0,015] нг/мл. Мы связали отсутствие повышения уровня тропонина I в 1-е сутки с ранним забором крови (который проводился в первые 2 ч жизни, одновременно с забором крови на общеклиническое исследование по назначению лечащего врача). По данным литературы, содержание тропонина I повышается через 4 ч после острой ишемии с повреждением кардиомиоцита [11], поэтому признаки деструкции в нашем исследовании были выявлены позже. Анализ тропонина I на 7-е сутки жизни выявил детей с диагностическим уровнем маркера, что позволило создать сопоставимые группы. Средние концентрации тропонина I на 7-е сутки составили: в 1-й группе — 0,415 [0,222; 0,639] нг/мл, во 2-й — 0,073 [0,051; 0,104] нг/мл и в 3-й — 0,017 [0,006; 0,051] нг/мл.

Анализ частоты выявления клинико-электрокардиографических критериев транзиторной ишемии миокарда показал, что среди недоношенных новорожденных детей со сроком гестации 31–36 нед транзиторная ишемия миокарда была обнаружена в 41% случаев, тогда как деструктивные изменения в миокарде выявлялись только у 50% детей с характерными

электрокардиографическими признаками, что составило 21,9% детей в общей группы новорожденных с перинатальной гипоксией.

Анализ кислотно-основного состояния крови в первые 2 ч жизни показал, что единственным отличием детей 1-й группы было достоверное преобладание уровня оснований (табл. 2). Существенных различий между другими показателями газов крови в анализируемых группах установлено не было.

Для оценки клинического значения повышенного уровня тропонина I мы изучили взаимосвязь величины этого показателя, определенного на 7-е сутки жизни, и параметров кислотно-основного состояния крови в первые 2 ч жизни. Установлена обратная корреляция между уровнем оснований (BE) и концентрацией тропонина I в крови ($r=-0,436$; $p=0,037$), т.е. средней силы взаимосвязь между метаболическим ацидозом и маркером повреждения миокарда.

Характер и длительность кислородотерапии — важный показатель тяжести дыхательных нарушений, он также отражает степень недостаточности кровообращения, дифференцировать которые по клиническим симптомам у новорожденных практически невозможно. Проведенный анализ продолжительности кислородотерапии у детей с перинатальной гипоксией выявил существенные различия между группами (см. рисунок). Продолжительность аппаратной искусственной вентиляции легких у детей 1-й группы составила 56 [3; 96] ч, превышая показатели детей 2-й группы (9 [8; 11] ч) в 5 раз, а 3-й группы (20,5 [13; 72] ч) — в 2,5 раза. После применения инвазивных методов вентиляции 75% недоношенных новорожденных 1-й группы, 71,4% 2-й группы и 81% детей 3-й группы получали увлажненный кислород через маску, причем максимальную потребность в кислородотерапии через маску испытывали также недоношенные новорожденные 1-й группы — длительность составила 72 [72; 90] ч.

Таблица 2. Газовый состав крови у недоношенных новорожденных детей с транзиторной ишемией миокарда, Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] (составлено авторами)

Table 2. The gas composition of the blood of premature newborns with transient myocardial ischemia, Me [25th percentile; 75th percentile] (compiled by the authors)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Критерий Манна–Уитни
pH	7,266 [7,21; 7,345]	7,296 [7,26; 7,317]	7,31 [7,274; 7,377]	$p_{1-2}=0,345$ $p_{1-2}=0,953$ $p_{1-3}=0,317$
pO ₂	53,8 [42,4; 57,6]	47,4 [45,1; 54,2]	45,3 [38,6; 51,7]	$p_{1-3}=0,188$ $p_{1-2}=0,862$ $p_{2-3}=0,349$
pCO ₂	45,9 [33,3; 57,4]	52,9 [48,5; 56,5]	45,7 [40,3; 50,8]	$p_{1-3}=0,875$ $p_{1-2}=0,385$ $p_{2-3}=0,067$
BE	-6 [-8,65; -3,2]	-1,9 [-3; -0,6]	-2,6 [-4,7; -1,7]	$p_{1-3}=0,014$ $p_{1-2}=0,042$ $p_{2-3}=0,371$

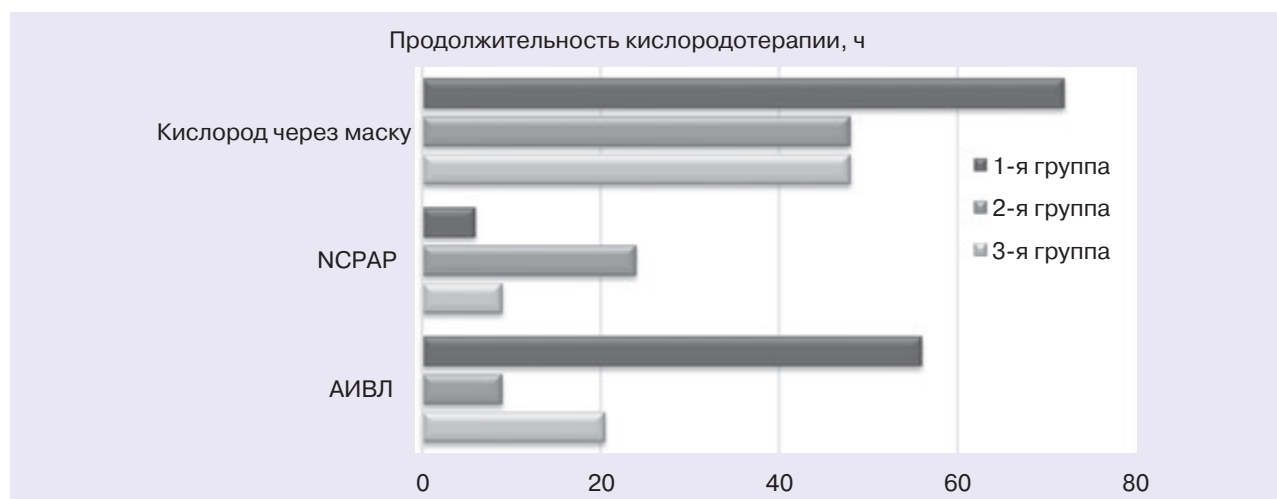


Рисунок. Продолжительность кислородотерапии у обследованных детей (составлено авторами).

АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция легких;

NCPAP – назальная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях.

Figure. Duration of oxygen therapy in the examined children (compiled by the authors)

АИВЛ – hardware artificial ventilation; NCPAP – nasal ventilation with positive airway pressure.

Область применения результатов. Представленные результаты исследования могут быть использованы в клинической практике педиатрами, неонатологами и детскими кардиологами.

Выводы

1. У новорожденных со сроком гестации 31–36 нед, дыхательной недостаточностью и кислородной зависимостью в первые 2 ч жизни электрокардиографические признаки транзиторной ишемии миокарда встречаются в 41% случаев, тогда как деструктивные изменения в миокарде на фоне транзиторной ишемии миокарда – у 21,9% детей.

2. Транзиторная ишемия миокарда с его деструктивными изменениями обеспечивает достоверно

более выраженный метаболический ацидоз в первые часы жизни недоношенных новорожденных детей.

3. Повреждение миокарда на фоне дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных проявляется более выраженной потребностью в кислороде, которая определяет значительно более долгий период кислородотерапии, в 2,5 раза превышающий период искусственной вентиляции легких у детей с транзиторной ишемией миокарда без повреждения миокарда и в 5 раз превышающий период кислородотерапии у пациентов без транзиторной ишемии миокарда.

4. Транзиторная ишемия миокарда – это состояние, требующее детализации функций сердца, мониторинга состояния детей до полного их восстановления, а также изучения вопроса коррекции терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ваземиллер О.А., Васильева Е.М., Карпова Л.Н., Салмина А.Б., Емельянич Е.Ю. Двухлетний катамнез ребенка с транзиторной ишемией миокарда в периоде новорожденности. Сибирское медицинское обозрение 2018; 4(112): 107–110. [Vazemiller O.A., Vasil'eva E.M., Karpova L.N., Salmina A.B., Emel'yanchik E.Yu. Two-year catamnesis of a child with transient myocardial ischemia in the neonatal period. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2018; 4(112): 107–110 (in Russ.)]
2. Сукало А.В., Ткаченко А.К., Хрусталева Е.К., Чичко А.М., Марочкина Е.М. Транзиторные нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2015; 3: 5–11. [Sukalo A.V., Tkachenko A.K., Khrustaleva E.K., Chichko A.M., Marochkina E.M. Transient disorders of the cardiovascular system in newborns. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2015; 3: 5–11 (in Russ.)]
3. Costa S., Zecca E., De Rosa G., De Luca D., Barbato G., Pardeo M. et al. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? Acta Paediatr 2007; 96(2): 181–184. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00104.x
4. Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. ЭКГ-параметры и состояние гемодинамики у недоношенных новорожденных с различным сроком гестации. Фундаментальные исследования 2012; 8: 435–443. [Tarakanova T.D., Kozyreva T.B. ECG parameters and hemodynamic status in premature infants with different gestational age. Fundamental'nye issledovaniya 2012; 8: 435–443 (in Russ.)]
5. Тарасова А.А., Белова Ю.Н., Острейков И.Ф., Подкопаев В.Н. Состояние сердца у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда на фоне кардиотропной терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2013; 58(2): 24–29. [Tarasova A.A., Belova Yu.N., Ostreikov I.F., Podkopaev V.N. Heart condition in newborns with posthypoxic myocardial ischemia on the background of cardiotropic therapy. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2013; 58(2): 24–29 (in Russ.)]

6. Виноградова И.В., Иванов Д.О. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных. Артериальная гипертензия 2013; 19(4): 343–347. [Vinogradova I.V., Ivanov D.O. Transient myocardial ischemia in newborns. Arterial'naya gipertenziya 2013; 19(4): 343–347 (in Russ.)]
7. Мавропуло Т.К., Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Фот А.Ю. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22–27 недель гестации. Детская медицина Северо-Запада 2012; 3(2): 4–13. [Mavropulo T.K., Ivanov D.O., Surkov D.N., Fot A.Ya. Features of emergency and resuscitation care for newborns born at 22–27 weeks of gestation. Detskaya meditsina Severo-Zapada 2012; 3(2): 4–13 (in Russ.)]
8. Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П., Харитоновна Н.А., Лазуренко С.Б. Комплексная этапная реабилитация детей с экстремально низкой массой тела. Вопросы практической педиатрии 2008; 3(5): 60. [Yatsyk G.V., Bombardirova E.P., Kharitonova N.A., Lazurenko S.B. Complex stage rehabilitation in children with extremely low body weight. Voprosy Prakticheskoy Meditsiny 2008; 3(5): 60 (in Russ.)]
9. Montaldo P., Rosso R., Chello G., Giliberti P. Cardiac troponin I concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome at 18 months in newborns with perinatal asphyxia. J Perinatol 2014; 34(4): 292–295. DOI: 10.1038/jp.2014.1
10. Крикунова О.В., Висков Р.В. Сердечные тропонины в практике врача. Москва: МЕДпресс-информ, 2016; 235. [Krikunova O.V., Viskov R.V. Cardiac troponins in medical practice. Moscow: MEDpress-inform, 2016; 235 (in Russ.)]
11. Wallace K., Hausner E., Herman E., Holt G., MacGregor J., Metz A. et al. Serum Troponins as Biomarkers of Drug-Induced Cardiac Toxicity. Toxicol Pathol 2004; 32(1): 106–121. DOI: 10.1080/01926230490261302
12. Shastri A., Samarasekara S., Muniraman H., Clarke P. Cardiac troponin I concentrations in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Acta Paediatr 2011; 101(1): 26–29. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02432.x
13. Schwartz P. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. Eur Heart J 2002; 23(17): 1329–1344. DOI: 10.1053/euhj.2002.3274
14. Jedeikin R., Primhak A., Shenan A.T., Swyer P.R., Rowe R.D. Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. Arch Dis Child 1983; 58(8): 605–611.
15. Caselli C., Cangemi G., Masotti S., Ragusa R., Gennai Iu., Del Ry S. et al. Plasma cardiac troponin I concentrations in healthy neonates, children and adolescents measured with a high sensitive immunoassay method: high sensitive troponin I in pediatric age. Clinica Chimica Acta 2016; 458: 68–71. DOI: 10.1016/j.cca.2016.04.029
16. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении. Наука и здравоохранение 2015; 5: 5–18. [Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatoва M.A. Environmental (correlation) research in health care. Nauka i zdravookhranenie 2015; 5: 5–18 (in Russ.)]

Поступила: 27.06.19

Received on: 2019.06.27

Финансирование исследования выполнено из средств гранта Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «УМНИК».

Funding for the study made of the grant of fund of assistance to development of small forms of enterprises in scientific-technical sphere “NERD.”

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Активность фекальной эластазы у недоношенных детей

С.С. Хасанова¹, А.Т. Камилова², Д.И. Ахмедова²¹Республиканский перинатальный центр Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан;²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Fecal elastase activity in premature children

S.S. Khasanova¹, A.T. Kamilova², D.I. Akhmedova²¹Republican Perinatal Center of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan;²Republican specialized scientific and practical medical center of pediatrics of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Изучена активность фекальной эластазы у 54 недоношенных новорожденных, родившихся в сроках гестации от 22 до 32 нед. Образцы кала собирали в возрасте 13–14 дней. У недоношенных, родившихся в сроки гестации от 22 до 28 нед, к возрасту 2 нед установлена легкой степени недостаточность поджелудочной железы, у недоношенных детей с гестационным возрастом 28–32 нед в этот же возрастной период активность панкреатической эластазы достигала значений доношенных детей. Установлена зависимость между степенью недостаточности поджелудочной железы и гестационным возрастом новорожденных. У недоношенных новорожденных, находившихся на искусственном вскармливании, активность фекальной эластазы была значительно ниже, чем у детей, получавших грудное и смешанное вскармливание. Обоснована необходимость раннего проведения у таких новорожденных заместительной терапии для предупреждения экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Ключевые слова: дети, недоношенные, гестационный возраст, характер вскармливания, фекальная эластаза, недостаточность поджелудочной железы.

Для цитирования: Хасанова С.С., Камилова А.Т., Ахмедова Д.И. Активность фекальной эластазы у недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 44–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-44-48

We studied the activity of fecal elastase in 54 premature newborns of a gestation period of 22–32 weeks. The samples of feces were collected at the age of 13–14 days. Premature children born at gestational age of 22–28 weeks had pancreatic insufficiency of light degree by 2 weeks of age, preterm infants with a gestational age of 28–32 weeks by 2 weeks of age had the values of pancreatic elastase equal to that of full-term children. The authors have established the relationship between the degree of pancreatic insufficiency and the gestational age of newborns. Fecal elastase activity was significantly lower in premature infants who received milk mixtures as compared to breast-fed infants or infants with mixed feeding. The study substantiated the necessity of early replacement therapy in such newborns to prevent exocrine pancreatic insufficiency.

Key words: children, premature, gestational age, the type of feeding, fecal elastase, pancreatic insufficiency.

For citation: Khasanova S.S., Kamilova A.T., Akhmedova D.I. Fecal elastase activity in premature children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 44–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-44-48

Выявление структурной зрелости поджелудочной железы необходимо для оценки ее функции. Известно, что у новорожденного выделяется значительно меньшее количество ферментов поджелудочной железы, чем у детей старшего возраста или взрослых. Ферментативная активность обнаруживается в ткани поджелудочной железы плода уже на сроке до 20 нед гестации, а секреция этого органа начинается с 5-го месяца, причем каждый фермент появляется и развивается индивидуально

в определенный период [1]. Большинство исследований показало, что при рождении уровень протеазы близок к нормальным показателям у взрослых, уровень липазы — очень низкий, а амилаза не обнаруживается [2, 3].

В литературе нет конкретных сведений об онтогенезе эластазы. Имеются немногочисленные противоречивые данные по уровням фекальной эластазы у недоношенных и доношенных новорожденных [4–6]. Вместе с тем особое внимание следует уделять анализу содержания данного фермента в кале у недоношенных младенцев для ранней диагностики недостаточности поджелудочной железы и своевременного введения заместительной терапии для предотвращения развития синдрома мальабсорбции.

Цель исследования: оптимизировать лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы путем исследования уровня фекальной эластазы для профилактики развития синдрома мальабсорбции у недоношенных детей.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Хасанова Саида Сабиловна — к.м.н., зам. дир. Республиканского перинатального центра, ORCID: 0000-0001-9201-1564 e-mail: seid68@mail.ru

700140 Ташкент, Юнус-Абдалский район, ул. Боги-Шамол, д. 223 а

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

Ахмедова Дилором Ильхамовна — д.м.н., проф., директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии

100179 Ташкент, ул. Чимбай 2, пр. Талант, д. 3

Характеристика детей и методы исследования

Образцы кала были собраны у 54 новорожденных: 16 недоношенных детей, гестационный возраст которых составил от 22 до 27 нед (1-я группа), и 38 детей с гестационным возрастом 28–32 нед (2-я группа). В контрольную группу вошли 27 здоровых доношенных детей (гестационный возраст более 37 нед), средняя масса тела которых составила $3262,5 \pm 188,7$ г. Образцы кала были собраны в возрасте 13–14 дней, когда доля энтерального питания составляла более половины суточного объема питания.

Уровень панкреатической эластазы определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA; «ScheBo Tech, Wettengel», Германия) с использованием моноклональных антител против специфических эпитопов поджелудочной железы человека. Концен-

трация фекальной эластазы более 200 мг/г кала свидетельствовала о нормальной функции поджелудочной железы, уровни 100–200 мг/г кала — на умеренную недостаточность поджелудочной железы; тяжелая экзокринная недостаточность органа подтверждалась при уровне менее 100 мг/г кала [7]. Расчеты были произведены с использованием пакета статистических программ StatSoft Statistica-6.

Результаты

Данные о гестационном возрасте детей, массе тела при рождении, паритете и течении беременности и родов и представлены в табл. 1. Несмотря на значительную разницу в массе и длине тела новорожденных в сравниваемых группах, такие отягощающие факторы, как длительность безводного периода, преэклампсия тяжелой степени

Таблица 1. Характеристика обследованных новорожденных
Table 1. Characteristics of the examined newborns

Признак	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=38)	Контрольная группа (n=27)	p
Гестационный возраст, нед $M \pm m$ колебания	$25,9 \pm 0,4$ (22,4–28)	$29,9 \pm 0,1$ (28,3–31,5)	$38,6 \pm 0,6$ (37,2–39,3)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Масса при рождении, г $M \pm m$ колебания	$974 \pm 60,3$ (803–1138)	$1452 \pm 58,5$ (820,0–2106,0)	$3262,5 \pm 188,7$ (2800,0–3960)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Длина при рождении, см $M \pm m$ колебания	$32,4 \pm 0,8$ (27–36)	$36,5 \pm 0,3$ (31–40)	$50,2 \pm 0,7$ (47–53)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Отношение мальчики/девочки, абс. (%)	5 (31,2)/11 (68,8)	17 (44,7)/31 (55,3)	11 (40,7)/16 (59,3)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
От первой беременности, абс. (%)	5 (31,2)	17 (44,7)	13 (48)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
От второй беременности, абс. (%)	3 (18,7)	5 (13,1)	3 (11)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
От третьей и более беременностей, абс. (%)	8 (50)	16 (42,2)	11 (41)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Длительность безводного периода, ч $M \pm m$ колебания	$12,75 \pm 6,69$ (0–96)	$16,61 \pm 7,0$ (0–192)	$3,2 \pm 1,5$ (0–26)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Преэклампсия тяжелой степени у матери, абс. (%)	4 (25)	11 (29)	3 (11)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Не получили антенатальную стероидную профилактику или она была не завершена, абс. (%)	2 (12,5)	11 (29)	—	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Примечание. p_1 — для различий между 1-й группой и здоровыми, p_2 — между 2-й группой и здоровыми, p_3 — между 1-й и 2-й группами.				

достоверно не различались между группами. Антенатальная стероидная профилактика была проведена чаще во 2-й группе, и мы можем предположить отсутствие его влияния на массу тела детей при рождении.

Информация о кормлении и динамике массы тела обследованных детей представлена в табл. 2. Согласно представленным данным такие показатели, как доля энтерального питания в суточном объеме питания, скорость наращивания питания статистически значимо не различались между группами, и, хотя на 5-й день жизни потеря массы тела была достоверно больше в 1-й группе детей, к 14-му дню жизни эта разница нивелировалась.

В процессе исследования установлено (см. рисунок), что у недоношенных новорожденных 1-й группы (гестационный возраст от 22 до 27 нед) к 14-му дню жизни активность фекальной элас-

тазы свидетельствовала о легкой степени недостаточности поджелудочной железы и достоверно отличалась от таковой у здоровых новорожденных ($166,6 \pm 64,5$ мг/г против $329,3 \pm 23,4$ мг/г; $p < 0,05$ соответственно). В то же время во 2-й группе детей (гестационный возраст от 28 до 32 нед) к концу 2-й недели жизни активность панкреатической эластазы была выше и статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя контрольной группы ($278,6 \pm 10,2$ мг/г против $329,3 \pm 23,4$ мг/г; $p > 0,05$).

Частота развития легких и тяжелых форм недостаточности поджелудочной железы у обследованных детей в зависимости от кормления и динамики прироста доли энтерального питания представлена в табл. 3. Выявлена отчетливая связь недостаточности поджелудочной железы с гестационным возрастом ребенка. Так, к 14-му дню жизни умеренная недостаточность поджелудочной железы была установлена

Таблица 2. Показатели кормления и динамики массы обследованных больных, $M \pm m$

Table 2. Indicators of feeding and weight dynamics of the examined patients, $M \pm m$

Показатель	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=38)	Контрольная группа (n=27)	p
Частота энтерального питания к 14-му дню, %	$68,4 \pm 15,2$	$80,7 \pm 12,7$	100	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Скорость наращивания питания, мл/кг/сут	$24,7 \pm 3,3$	$27,4 \pm 2,6$	Грудное вскармливание свободное	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Потеря массы тела к 5-му дню, %	$7,0 \pm 1,2$	$4,2 \pm 0,8$	$10,2 \pm 0,8$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
День начала прибавки массы тела	$10,3 \pm 1,6$	$10,8 \pm 1,0$	$4,2 \pm 1,0$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Прибавка массы тела к 14-му дню (средняя за 5 дней), г/кг/сут	$11,3 \pm 3,0$	$12,4 \pm 1,9$	$25,4 \pm 1,3$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примечание. p_1 — для различий между 1-й группой и здоровыми, p_2 — между 2-й группой и здоровыми, p_3 — между 1-й и 2-й группами.				

Таблица 3. Частота развития недостаточности поджелудочной железы у обследованных детей, абс. (%)

Table 3. The frequency of occurrence of the pancreatic insufficiency in the examined children, n (%)

Активность фекальной эластазы, мг/г	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=38)	Контрольная группа (n=27)	p
Ниже 100	1 (6,3)	—	—	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
100,0—200,0	15 (93,7)	3 (7,9)	1 (3,7)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Более 200,0	—	35 (92,1)	26 (96,3)	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примечание. p_1 — для различий между 1-й группой и здоровыми, p_2 — между 2-й группой и здоровыми, p_3 — между 1-й и 2-й группами.				

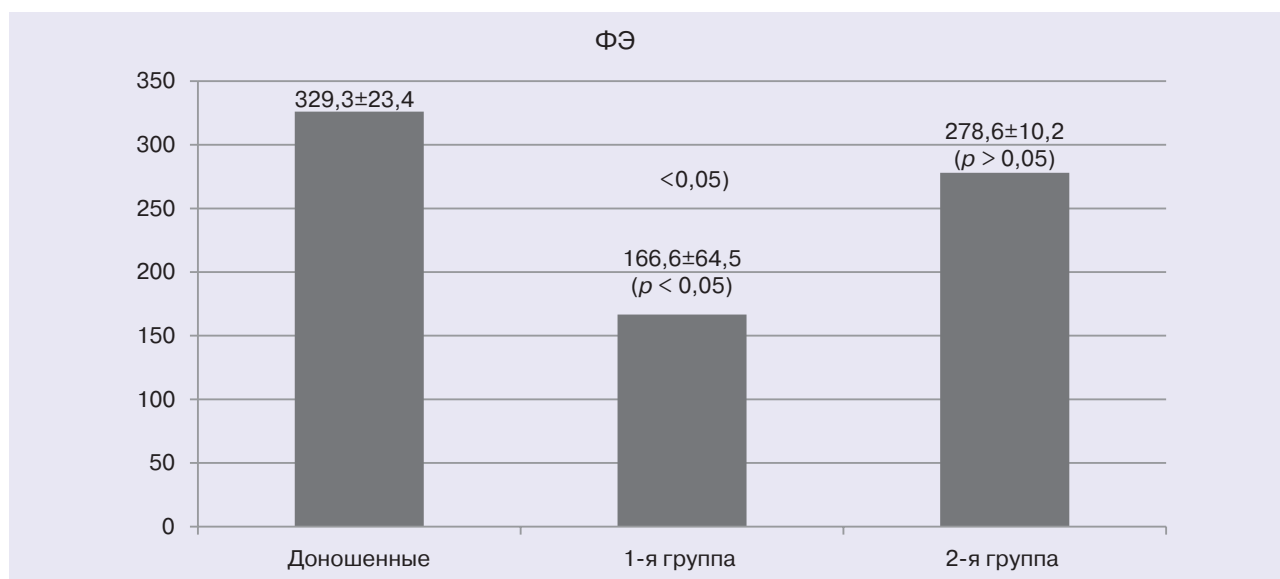


Рисунок. Активность фекальной эластазы (ФЭ) у недоношенных детей к 14-му дню жизни.

Значения *p* указаны для различий с контрольной группой.

Figure. The fecal elastase in premature infants by the 14th day of life.

P values are for differences with the control group.

у 15 (93,7%) из 16 новорожденных 1-й группы и всего лишь у 3 (7,9%) из 38 новорожденных 2-й группы. В группе здоровых доношенных детей недостаточность поджелудочной железы легкой степени была выявлена у 1 ребенка.

Изменения уровня фекальной эластазы в зависимости от вида вскармливания представлены в табл. 4. У наблюдавшихся нами детей имелась отчетливая связь между характером кормления и активностью экскреторной функции поджелудочной железы. Так, у детей, находящихся на грудном и смешанном вскармливании, активность фекальной эластазы практически не отличалась от таковой у доношенных новорожденных. Большинство детей из 1-й и 2-й групп составили новорожденные, получавшие искусственное вскармливание; у них активность фекальной эластазы была достоверно ниже, чем у детей, находящихся на грудном и смешанном вскармливании.

Обсуждение

Панкреатическая эластаза представляет собой специфическую протеазу человека, которая синтезируется ацинарными клетками поджелудочной железы [4, 8, 9]. Она не деградирует во время транзита кишечного содержимого, поэтому активность фекальной эластазы хорошо коррелирует с функцией поджелудочной функции [10, 11]. Известно, что у доношенных детей (в отличие от недоношенных) уровень фекальной эластазы к недельному возрасту достигает уровня взрослых. В настоящем исследовании мы показали, что у недоношенных новорожденных в возрасте 13–14 дней жизни имелось снижение экзокринной функции поджелудочной железы. У новорожденных, находившихся на искусственном вскарм-

Таблица 4. Уровень фекальной эластазы у детей в зависимости от характера вскармливания

Table 4. The level of fecal elastase in the children depending on the nature of feeding

Вид вскармливания	Активность фекальной эластазы, мг/г (M ± m)
Недоношенные дети 1-й и 2-й группы (n=54)	
Грудное (n=6)	327,1 ± 24,7*
Смешанное (n=20)	313,0 ± 16,3*
Искусственное (n=28)	230,4 ± 31,0
Контрольная группа (n=27)	
Грудное	326,2
Примечание. *p<0,05 – для различий с детьми, находящимися на искусственном вскармливании.	

ливании, активность фекальной эластазы была значительно ниже, чем у детей, получавших грудное и смешанное вскармливание.

Заключение

Таким образом, недоношенные новорожденные, родившиеся в гестационном возрасте 22–27 нед, представляют наибольшую группу детей с недостаточностью поджелудочной железы. Особое внимание требуется детям, находящимся на искусственном вскармливании. Данные обстоятельства диктуют необходимость раннего проведения у таких новорожденных заместительной терапии для предупреждения экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. McClean P., Weaver L.T. Ontogeny of human pancreatic exocrine function. Arch Dis Child 1993; 68: 62–65.
2. Werlin S.L. Development of the exocrine pancreas. In: Pediatric gastrointestinal disease. A.W. Walker, P.R. Durie, J.R. Hamilton (eds). Philadelphia: Mosby, 1996; 143–161.
3. Kori M., Maayan-Metzger A., Shamir R., Sirota L., Dinari G. Faecalelastase 1 levels in premature and full term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F106–F108.
4. Vanga R.R., Tansel A., Sidiq S., El-Serag H.B., Othman M.O. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16(8): 1220–1228.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.027
5. Dharmasetiawani N., Firmansyah A. Elastase-1 concentration in feces of term and preterm infants aged 0–4 months. Med J Indones 2003; 12: 69–72.
6. Campeotto F., Kapel N., Kalach N., Raz H. Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm Infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: F198–F199.
7. Рылова Н.В. Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей. Практическая медицина 2018; 2(113): 66–69. [Rylova N.V. Pancreatic elastase in the diagnosis of functional and structural changes in the pancreas in children. Prakticheskaya meditsina (Practical Medicine) 2018; 2(113): 66–69 (in Russ.)]
8. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. BMC Medicine 2017; 15(1): 29. DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y
9. Tahtaci M., Koseoglu H., Alisik M., Yurekli O.T., Tahtaci G., Erel O., Ersoy O. Association of Low Fecal Elastase-1 and Non-Ulcer Dyspepsia. J Clin Med 2018; 7(6): 155. DOI: 10.3390/jcm7060155
10. Wali P.D., Loveridge-Lenza B., He Z., Horvath K. Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(2): 277–280. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31820b0227
11. Münch A., Garten L., Bühner C. Protracted maturation of pancreatic-specific elastase 1 excretion in preterm infants of extremely low gestational age. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56(5): 532–536. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827fb091

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

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.

Слуховая функция у детей из двойни от спонтанной и индуцированной беременности

И.В. Рахманова, Л.Г. Сичинава, С.Ю. Лебедева

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

Hearing function in twins from spontaneous and induced pregnancy

I.V. Rakhmanova, L.G. Sichinava, S.Yu. Lebedeva

Russian National Research Medical University by N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

За последние годы во всем мире отмечается рост частоты многоплодной беременности, что в первую очередь связано с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия. Беременность, наступившая в результате использования таких технологий, относится к группе высокого риска. В мировой научной литературе практически отсутствуют работы по исследованию слуховой функции у детей от многоплодной беременности. В статье приведены результаты аудиологического обследования 204 детей из двоен, 94 из которых рождены в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, и 110 – от спонтанно наступившей многоплодной беременности. С помощью метода вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в предполагаемый срок родов нами было показано, что способ зачатия (спонтанный или индуцированный) не влияет на созревание слуховой функции у детей из двойни: регистрация теста отмечалась в 56,1 и 54,4% случаев соответственно. Слуховая функция каждого ребенка из одной двойни должна рассматриваться индивидуально.

Ключевые слова: дети, двойня, срок гестации, вспомогательные репродуктивные технологии, отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения.

Для цитирования: Рахманова И.В., Сичинава Л.Г., Лебедева С.Ю. Слуховая функция у детей из двойни от спонтанной и индуцированной беременности. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 49–54. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-49-54

In recent years, an increase in the frequency of multiple pregnancies has been observed worldwide, which is primarily associated with the widespread use of assisted reproductive technology for the treatment of infertility. Pregnancy resulting from in vitro fertilization is a high-risk group. In the world scientific literature there are practically no works on the study of auditory function in children from multiple pregnancy. As for the studies of the auditory function of children from multiple pregnancies, such works are practically absent in the literature. The article presents the results of an audiological examination of 204 children from twins, 94 of which were born as a result of using assisted reproductive technologies, and 110 from a spontaneous multiple pregnancy. According to an audiological survey using the method of otoacoustic emission at the frequency of product distortion in the expected period of labor, we have proven that the conception method (spontaneous or induced) does not affect the maturation of the auditory function in children from twins: registration of the distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) test is 56,1 and 54,4% of cases, respectively. The auditory function of each child from one twin must be considered individually.

Key words: infants, twins, gestational age, assisted reproductive technology, caused by otoacoustic emission at the frequency of the distortion product.

For citation: Rakhmanova I.V., Sichinava L.G., Lebedeva S.Yu. Hearing function in twins from spontaneous and induced pregnancy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 49–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-49-54

За последние годы во всем мире отмечается рост частоты многоплодной беременности, что в первую очередь связано с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия. По данным разных авторов, частота многоплодной беременности колеблется в пределах 1,4–2,4% [1, 2].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Рахманова Ирина Викторовна — д.м.н., зав. НИЛ клинической и экспериментальной оториноларингологии детского возраста Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-1315-5354 e-mail: goody1@yandex.ru

Сичинава Лали Григорьевна — д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-9302-6864

Лебедева Светлана Юрьевна — соискатель кафедры оториноларингологии детского возраста Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-2823-2087 117997 Москва, улица Островитянова д. 1

Беременность, наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, относится к группе высокого риска. Среди беременностей, наступивших после применения таких методов лечения бесплодия, на роды двойней приходится 20–30% [3].

В связи с этим большой интерес вызывает физическое и психическое состояние детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Однако оценка состояния здоровья таких детей затрудняется в связи с отсутствием на сегодняшний день общепринятого протокола наблюдения. Все это обуславливает противоречивость имеющихся в отечественной [4, 5] и зарубежной литературе данных о состоянии здоровья детей, рожденных после использования вспомогательных репродуктивных технологий [6–8]. В мировой научной литературе имеется много работ, посвященных различной патологии в постнатальном

периоде у детей из двойни (ретинопатия недоношенных, гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы, судорожный синдром и др.), а также изучению слуховой функции у недоношенных и доношенных детей от одноплодной беременности [9–15]. Что касается исследований слуховой функции у детей от многоплодной беременности, то такие работы в литературе практически отсутствуют [16]. Таким образом, оценка состояния слуха у детей из двойни представляет собой актуальную проблему педиатрии.

Характеристика детей и методы исследования

В данной статье представлены сравнительные результаты аудиологического обследования 204 детей из двоен, рожденных от спонтанной и индуцированной многоплодной беременности, с использованием метода вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения, в предполагаемый срок родов двоен.

Все дети от многоплодной беременности были разделены на две группы. К 1-й, основной, группе мы отнесли 94 ребенка, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; 2-ю, группу контроля, составили 110 детей, родившихся от спонтанно наступившей многоплодной беременности. В обеих группах дети были разделены на четыре подгруппы в зависимости от сроков гестации: рожденные на сроке менее 32 нед (подгруппы 1А; 23 ребенка и 2А; 24 ребенка); на сроке от 32 до 34 нед (подгруппы 1Б; 25 детей и 2Б; 43 ребенка); на сроке от 34 до 37 нед гестации (подгруппы 1В; 22 ребенка и 2В; 23 ребенка) и доношенные новорожденные (подгруппа 1Г; 24 ребенка и 2Г; 20 детей).

В основную группу и группу контроля были включены только дети с нормальной слуховой функцией, у которых данные были получены по результатам исследования слуховых вызванных потенциалов (ASSR), а также с тимпанограммой тип «А» на частотах 226 и 1 кГц при проведении повторного аудиологического исследования в возрасте 6 мес и 1 года жизни.

Метод вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения заключается в оценке ответа интермодуляционного искажения, генерируемого ухом, на одновременную посылку двух тональных стимулов. Исследование слуховой функции проводили на приборе Eclipse («Interacoustics», Дания), совместимым с персональным компьютером (регистрационное удостоверение ФС № 2005.431). Регистрацию вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения выполняли на четырех частотах (1, 2, 4 и 6 кГц) на интенсивности 65/55 дБ уровня звукового давления в течении 60 с, что является максимальным временем тестирования, на частоте продукта искажения 2f1–f2. Использовали быстрое построение

графика зависимости амплитуды вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения от частоты тона, т.е. DP-грамму. Это позволило оценить важные частоты речевого диапазона. Исследование проводили на втором этапе выхаживания в отделении патологии новорожденных или в послеродовом отделении.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программ «Microsoft Excel 2007», «Statistica 8», «Epi info». Вычисляли среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку среднего арифметического (m), t -критерий Стьюдента при известном числе наблюдений (n), непараметрический критерий χ^2 , Манна–Уитни и Вилкоксона при известном числе степеней свободы. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В подгруппе 1А (дети от индуцированной многоплодной беременности на сроке гестации менее 32 нед) аудиологическое исследование было произведено у 23 новорожденных (46 ушей). Тест на оба уха был пройден у 7 (30%) детей, на одно ухо – у 6 (26%) и не пройден на оба уха у 10 (44%). Тест с использованием метода вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения пройден 20 раз (по количеству ушей – 43%).

Подгруппу 2А (дети, рожденные от спонтанно наступившей многоплодной беременности на сроке гестации менее 32 нед) составили 24 ребенка (48 ушей). Из них тест был пройден на оба уха у 9 (38%) детей, на одно ухо – у 7 (29%) и не пройден на оба уха у 8 (33%). Тест методом вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения пройден 25 раз (по числу ушей – 52%).

В подгруппе 1Б (дети от индуцированной беременности на сроке от 32 до 34 нед гестации) аудиологический тест прошли 25 детей (50 ушей). Слух пройден на оба уха у 11 (44%), пройден на одно ухо и не пройден на оба уха у одинакового числа новорожденных – по 7 (28%). Аудиологический тест пройден 29 раз (по числу ушей – 58%).

В подгруппу 2Б (дети, рожденные от спонтанной многоплодной беременности на сроке от 32 до 34 нед гестации) вошли 43 ребенка (86 тестирований). Тест пройден на оба уха у 20 (46%) детей, на одно ухо – у 12 (28%) и не пройден на оба уха у 11 (26%). Тест пройден в данной подгруппе 52 раза (по числу ушей – 60%).

Достоверных различий по данным аудиологического обследования методом вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения при сравнении подгрупп детей 1А и 1Б, а также подгрупп 2А и 2Б не выявлено ($p > 0,05$).

В подгруппе 1В (дети от индуцированной беременности, рожденные на сроке гестации от 34-й до 37-й недели) было 22 человека (44 уха).

Слух пройден на оба уха у 11 (50%) детей, пройден на одно ухо — у 3 (14%) и не пройден на оба уха у 8 (36%). Аудиологический тест методом вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения пройден 25 раз (по числу ушей — 57%).

В подгруппе 2В (дети от спонтанной многоплодной беременности, рожденные на сроке от 34-й до 37-й недели гестации) нами обследованы 23 ребенка (46 ушей). Тест пройден на оба уха у 8 (35%) детей, на одно ухо — у 8 (35%) и не пройден на оба уха у 7 (30%). Тест вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения пройден в данной подгруппе 24 раза (по числу ушей — 52%).

В подгруппу 1Г (дети от индуцированной беременности, рожденные на сроке гестации более 37 нед) вошли 24 ребенка (48 ушей). Слух пройден на оба уха у 8 (33,3%) новорожденных, на одно ухо — у 8 (33,3%) и не пройден на оба уха у 8 (33,3%). Аудиологический тест вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения пройден 24 раза (по числу ушей — 50%).

В подгруппе 2Г (дети, рожденные от спонтанной многоплодной беременности на сроке более 37 нед гестации) нами обследованы 20 детей (40 ушей). Тест пройден на оба уха у 10 (50%) новорожденных, на одно ухо — у 8 детей (40%) и не пройден на оба уха у 2 (10%). Тест вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения пройден в данной подгруппе 28 раз (по числу ушей — 70%).

В подгруппе детей от спонтанной многоплодной беременности, рожденных в срок от 34-й до 37-й недели гестации (2В), в предполагаемый срок родов регистрировалось прохождение аудиологического теста на одно ухо в 2,5 раза чаще, чем у детей аналогичного гестационного возраста, но от индуцированной многоплодной беременности (подгруппа 1В) — у 35 и 14% соответственно. Данный показатель во 2-й подгруппе увеличился у доношенных детей (2Г подгруппа) до 40%, что, по-видимому, привело к резкому сокращению числа детей, не прошедших

тест на оба уха (10%); это в 3,3 раза реже, чем у доношенных новорожденных от индуцированной многоплодной беременности (1Г подгруппа — 33% детей), но при статистическом анализе достоверных отличий не выявлено ($p \geq 0,05$).

Достоверные различия между подгруппами детей, рожденными от индуцированной и спонтанной многоплодной беременности, на частоте 2 кГц выявлены только в подгруппах с гестационным возрастом менее 32 нед (1А и 2А) и от 34-й до 37-й недели гестации (1В и 2В): $12 \pm 1,1$ и $14,9 \pm 1,5$ дБ; $16,8 \pm 1$ и $14,6 \pm 1,2$ дБ соответственно ($p \leq 0,05$). На частотах 4 и 6 кГц независимо от способа оплодотворения и срока гестации при рождении, отсутствовал низкоуровневый ответ (менее 6 дБ). В подгруппе детей, рожденных на сроке от 34-й до 37-й недель гестации (1В и 2В), на частотах 2,4 и 6 кГц имелись статистически достоверные различия амплитуды ответа у пациентов, рожденных от индуцированной и спонтанной беременностей ($p \leq 0,05$; см. таблицу).

Средний показатель амплитуды ответа вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в подгруппе детей, рожденных после вспомогательных репродуктивных технологий в срок от 34-й до 37-й недель гестации (1В), был достоверно выше, чем в подгруппе детей от спонтанно наступившей многоплодной беременности с тем же гестационным возрастом на момент рождения (2В): $10,9 \pm 0,7$ и $8,2 \pm 0,8$ дБ соответственно ($p < 0,05$). Однако полученные различия среднего показателя амплитуды ответа вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения не влияли на прохождение данного теста.

Анализ результатов исследования свидетельствует, что в целом достоверных различий при регистрации теста вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения между двойнями от спонтанной и индуцированной беременности не было, использование вспомогательных репродуктивных технологий не влияет на формирование слухового анализатора

Таблица. Показатели амплитуды ответа ($M \pm m$, дБ) по данным вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения у детей, рожденных после вспомогательных репродуктивных технологий (1-я группа) и от спонтанной многоплодной беременности (2-я группа)

Table. The average response amplitude evoked otoacoustic emission at the frequency of the distortion product ($M \pm m$, dB) in children after in vitro fertilization (group 1) and from spontaneous multiple pregnancies (group 2)

Частота, кГц	Подгруппа							
	1А	2А	1В	2В	1В	2В	1Г	2Г
Амплитуда при 1 кГц	$3,8 \pm 2^*$	$7,4 \pm 1,6$	$4,8 \pm 1,6$	$5,9 \pm 1,2$	$6 \pm 1,4$	$3,7 \pm 1,6$	$7,9 \pm 2,1$	$7,3 \pm 1,7$
Амплитуда при 2 кГц	$12 \pm 1,1^*$	$14,9 \pm 1,5$	$15,6 \pm 1,3$	$15,8 \pm 0,7$	$16,8 \pm 1^*$	$14,6 \pm 1,2$	$14,6 \pm 1,2$	$15,8 \pm 0,9$
Амплитуда при 4 кГц	$9,5 \pm 1$	$9,5 \pm 1,4$	$10 \pm 1,3$	$8,8 \pm 0,8$	$10,2 \pm 1,4^*$	$7 \pm 1,4$	$6,8 \pm 1,2$	$7 \pm 0,9$
Амплитуда при 6 кГц	$9,9 \pm 2$	$9,5 \pm 1,4$	$11 \pm 1,6$	$10,9 \pm 1$	$10,4 \pm 1,3^*$	$7,4 \pm 1,7$	$7,3 \pm 1$	$7 \pm 1,4$
СПА ответа	$8,8 \pm 0,9$	$9,7 \pm 0,9$	$10,4 \pm 0,8$	$10,4 \pm 0,5$	$10,9 \pm 0,7^*$	$8,2 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,8$	$9,3 \pm 0,7$

Примечание. * — достоверные отличия, $p < 0,05$. Расчет проводился по прошедшим тест ушам, при сравнении детей внутри одной подгруппы; СПА — средний показатель амплитуды ответа вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения.

у детей из двойни. Способ зачатия (спонтанный или индуцированный) не влияет на созревание слуховой функции у детей из двойни: регистрация теста вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения наблюдалась в 56,1 и 54,4% случаев соответственно ($p \geq 0,05$).

Нам представлялось интересным оценить слуховую функцию между детьми внутри одной двойни. Сравнительная характеристика результатов аудиологического обследования у детей-пар из одной двойни представлена на рисунке. Для сравнительного анализа нами было отобрано 96 двоен, которые были разделены с учетом срока гестации на момент рождения на четыре подгруппы: а – двойни, рожденные на сроке менее 32 нед гестации, – 20 пар; б – рожденные на сроке от 32-й до 34-й недели гестации – 33 двойни; в – дети, рожденные на сроке от 34 до 37 нед гестации, – 21 двойня; г – 22 доношенные двойни (более 37 нед гестации). В каждой подгруппе для оценки слуховой функции детей из двойни внутри одной пары использовались следующие варианты результатов первичного аудиологического скрининга методом вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения:

- 1 – тест пройден на оба уха у обоих детей;
- 2 – тест не пройден на оба уха у обоих детей;

- 3 – тест пройден на одно ухо у обоих детей;
- 4 – тест пройден на одно ухо у первого ребенка и на оба уха у второго ребенка;
- 5 – тест пройден на одно ухо у одного ребенка и не пройден на оба уха у второго ребенка;
- 6 – тест пройден на оба уха у одного и не пройден на оба уха у второго.

Как показали наши исследования, варианты 1 и 3 чаще встречались у пар, рожденных в срок гестации от 34-й до 37-й недели (подгруппа в), однако различия были статистически недостоверными ($p \geq 0,05$; см. рисунок). Процент детей, не прошедших тест на оба уха, у обоих из двойни (вариант 2), независимо от срока гестации, был практически одинаковым. Вариант оценки 6 наблюдался у доношенных пар детей из двоен (подгруппа г) в 3,3 раза реже, чем у пар близнецов из двоен, рожденных на сроке менее 32 нед гестации (подгруппа а), и от 34-й до 37-й недели гестации (подгруппа в) и в 2,7 раза реже, чем у детей из двоен, рожденных на сроке от 32-й до 34-й недель гестации (подгруппа б), но статистически достоверных отличий не выявлено ($p \geq 0,05$).

Достоверно чаще у доношенных пар-детей (подгруппа г) по сравнению с детьми из двойни, рожденными на сроке менее 32 нед (подгруппа а, $P=0,02$; $\chi^2=5,5$) и на сроке от 34-й до 37-й недель гестации (подгруппа в, $P=0,03$; $\chi^2=4,7$), возникал вариант 4

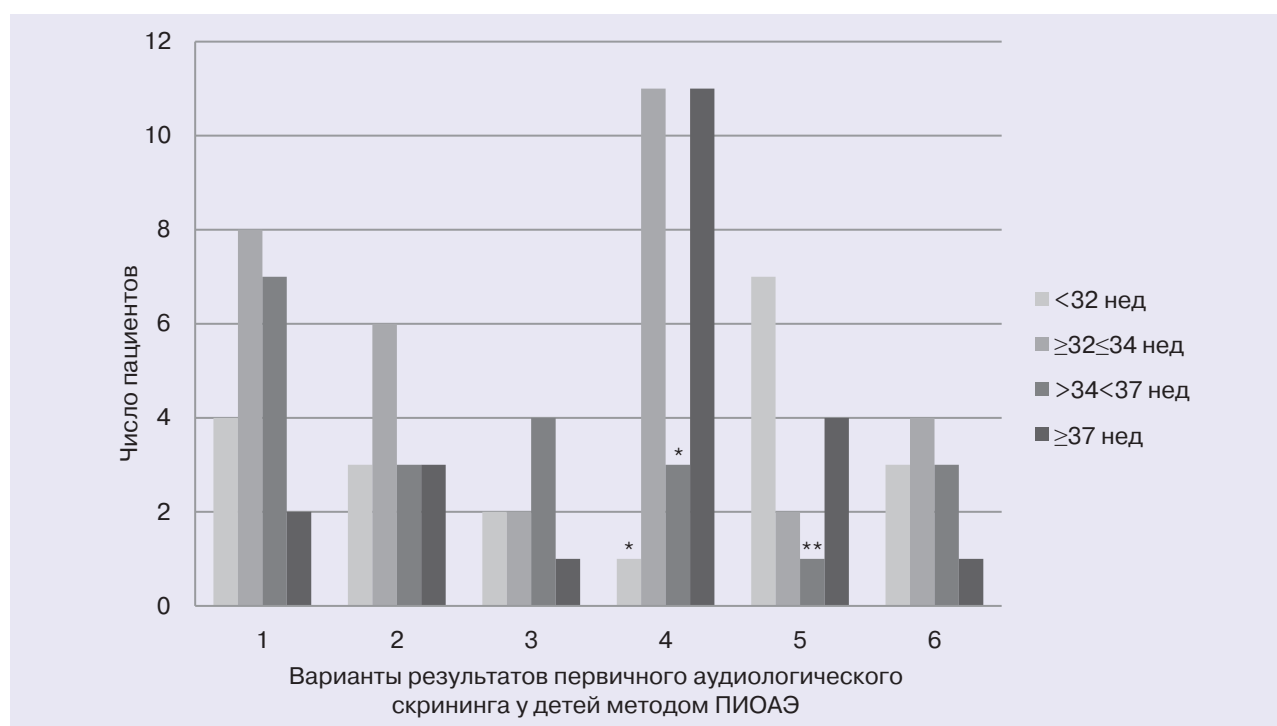


Рисунок. Результаты аудиологического обследования у пар детей из одной двойни в предполагаемый срок родов.

ПАОАЭ – метод вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения; 1 – тест пройден на оба уха у обоих детей; 2 – тест не пройден на оба уха у обоих детей; 3 – тест пройден на одно ухо у обоих детей; 4 – тест пройден на одно ухо у первого ребенка и на оба уха у второго ребенка; 5 – тест пройден на одно ухо у одного ребенка, и тест не пройден на оба уха у второго ребенка; 6 – тест пройден на оба уха у одного и тест не пройден на оба уха у второго. * – достоверные различия с подгруппой г; ** – достоверные различия с подгруппой а.

Figure. The results of the audiological examination in the expected period of birth in pairs-children of one twin.

(тест пройден на оба уха у одного ребенка и пройден на одно ухо у второго ребенка).

Одностороннее прохождение теста вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения у одного ребенка из двойни и непрохождение теста на оба уха у второго (вариант 5) чаще возникало у детей из двойни, рожденных раньше 32-й недели гестации (подгруппа а), чем у недоношенных пар детей, рожденных на сроке от 32 до 34 нед гестации (подгруппа б) и на сроке от 34-й до 37-й недели гестации (подгруппа в) соответственно ($P=0,02$; $\chi^2=5,5$).

Заключение

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют, что способ зачатия (спонтанный или индуцированный) не влияет на созревание слуховой функции у детей из двойни: регистрация теста

вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения отмечалась в 56 и в 54% случаев соответственно ($p \geq 0,05$).

Слуховая функция каждого ребенка из одной двойни различная: у одного из близнецов при рождении доношенной двойни тест вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения регистрируется на оба уха, а у второго — на одно ухо. У детей, рожденных на сроке менее 32 нед гестации, приблизительно в 1/3 случаев тест вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения не регистрируется у одного ребенка на оба уха и на одно ухо у второго ребенка из одной и той же двойни. Таким образом, мы считаем, что слуховая функция каждого ребенка из одной двойни должна рассматриваться индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сичинава Л.Г. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности. Акушерство, гинекология и репродукция 2014; 8(2): 131–138. [Sichinava L.G. Multiple pregnancy. Modern approaches to the tactics of pregnancy. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya (Obstetrics, gynecology and reproduction 2014; 8(2): 131–138 (in Russ.)]
2. Сент-Клер Дж., Голубовский М.Д. По следам викингов: поиски гена близнецовости. Природа 2008; 10: 3–15. [St. Clair J., Golubovskiy M.D. In the footsteps of the Vikings: the search for the gene of twins. Priroda 2008; 10: 3–15 (in Russ.)]
3. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска: пер. с англ. М.: Медицина, 1989; 656. [Arias F. High risk pregnancy and delivery: M.: Meditsina, 1989; 656 (in Russ.)]
4. Евсюкова И.И., Маслянюк Н.А. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после ЭКО. Проблемы репродукции 2005; 2: 49–53. [Evsucova I.I., Maslyanyuk N.A. Condition of newborns and their further development in multiple pregnancies after IVF. Problemy reproduksii (Russian Journal of Human Reproduction) 2005; 2: 49–53 (in Russ.)]
5. Кириллова Е.А., Зарецкая Н.В., Никифорова О.К., Калинина Е.А. Цитогенетические исследования при беременностях после ЭКО. Тезисы XII Международной конференции «Вспомогательные репродуктивные технологии». Проблемы репродукции 2003; (5): 42–43. [Kirillova E.A., Zaretskaya N.V., Nikiforova O.K., Kalinina E.A. Citogenetic studies during pregnancy after IVF. Abstracts of the XII international conference «Assisted reproductive technology». Problemy reproduksii (Russian Journal of Human Reproduction) 2003; 5: 42–43 (in Russ.)]
6. Boulet S.L., Schieve L.A., Nannini A., Ferre C., Devine O., Cohen B. et al. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. Hum Reprod 2008; 23: (8): 1941–1948. DOI: 10.1093/humrep/den169
7. Klemetti R., Sevón T., Gissler M., Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. Pediatrics 2006; 118: (5): 1819–1827. DOI: 10.1542/peds.2006-0735
8. Koivurova S., Hartikainen A., Gissler M., Hemminki E., Sovio U., Jarvelin M.R. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod 2002; 17: (5): 1391–1398. DOI: 10.1093/humrep/17.5.1391
9. Гарбарук Е.С., Королева И.В. Аудиологический скрининг новорожденных в России: проблемы и перспективы. Пособие для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013; 52. [Garbaruc E.S., Korolyova I.V. Audiological screening of newborns in Russia: problems and prospects. Manual for doctors. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2013; 52 (in Russ.)]
10. Богомилский М.Р., Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Шабельникова Е.И. Профилактика инвалидизации недоношенных детей в оториноларингологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(5): 30–33. [Bogomilsky M.R., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G., Morozov S.L., Shabelnikova E.I. Prevention of disability of premature babies in otorhinolaryngology. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(5): 30–33 (in Russ.)]
11. Рахманова И.В., Сичинава Л.Г., Дьяконова И.Н., Ледовских Ю.А. Слуховая функция у недоношенных детей с задержкой внутриутробного роста. Вопросы современной педиатрии 2012; 11(2): 62–67. [Rakhmanova I.V., Sichinava L.G., D'yakonova I.N., Ledovskikh Yu.A. Auditory function in preterm infants with intrauterine growth retardation. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2012; 11(2): 62–67 (in Russ.)]
12. Рахманова И.В., Богомилский М.Р., Сапожников Я.М., Лазаревич А.А. Аудиологический скрининг недоношенных новорожденных методом регистрации отоакустической эмиссии. Материалы конференции «100 лет российской оториноларингологии: достижения и перспективы». Российская оториноларингология 2008; 1: 358. [Rakhmanova I.V., Bogomilsky M.R., Sapozhnikov Ya.M., Lazarevich A.A. Audiological screening of premature newborns by the method of registration of otoacoustic emission. Materials of the conference «100 years of Russian otolaryngology: achievements and prospects». Rossiyskaya otorinolaringologiya (Russian otorhinolaryngology) 2008; 1: 358 (in Russ.)]

13. Семина Г.Ю., Кешишян Е.С. Оценка слуховой функции у недоношенных детей различного гестационного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2005; 4: 13–17. [Semina G.Yu., Keshishyan E.S. Assessment of auditory function in premature infants of different gestational age. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian bulletin of perinatology and pediatrics) 2005; 4: 13–17 (in Russ.)]
14. Rogers G., Voullaire L., Gold H. Monozygotic twins discordant for trisomy 21. Am J Med Genet 1982; 11: 143–146. DOI: 10.1002/ajmg.1320110204
15. Usta I.M., Harb T.S., Rechdan J.B., Suidan F.G., Nassar A.H. The small-for-gestational-age twin: blessing or curse? J Reprod Med 2005; 50(7): 491–495.
16. Ларина Л.А. Состояние ЛОР-органов и звукового анализатора у близнецов. Материалы 50-й Юбилейной научно-практической конференции молодых ученых оториноларингологов «Петербургу — 300 лет». Российская оториноларингология 2003; 1: 87–89. [Larina L.A. The condition of the ENT organs and sound analyzer in twins. Materials of the 50th anniversary scientific-practical conference of young scientists of otorhinolaryngologists. «Petersburg — 300 years». Rossiyskaya otorinolaringologiya (Russian otorhinolaryngology) 2003; 1: 87–89 (in Russ.)]

Поступила: 20.06.19

Received on: 2019.06.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Ассоциация полиморфизмов генов NO-синтаз и аргиназы, клинико-лабораторных и функциональных показателей с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей, больных бронхиальной астмой

Б.Ц. Батожаргалова¹, С.Э. Дьякова², Н.В. Петрова³, Ю.Л. Мизерницкий², Р.А. Зинченко^{3, 4}

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

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

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

Association of polymorphisms of NO synthases and arginase genes, clinical, laboratory and functional indicators with the level of nitrogen oxide in exhaled air in children with bronchial asthma

B.T. Batozhargalova¹, S.E. Diakova², N.V. Petrova³, Yu.L. Mizernitsky², R.A. Zinchenko^{3, 4}

¹The Morozov children's city hospital, Moscow, Russia;

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

³Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia;

⁴N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Представлены результаты исследования ассоциаций генов NO-синтаз и аргиназы у детей с бронхиальной астмой с клинико-лабораторными и функциональными показателями в зависимости от уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Обследованы 107 детей с бронхиальной астмой, которых разделили на 2 группы в зависимости от уровня FeNO.

В группе больных с повышенным уровнем FeNO (≥ 20 ppb) установлен ряд ассоциаций: носительство аллелей и генотипов, содержащих короткие tandemные повторы S (9–11) гена *NOS1(AAT)n*, с ранним дебютом и тяжелым течением болезни, повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови; носительство аллелей и генотипов, содержащих длинные tandemные повторы L (12–16) гена *NOS2A(CCTTT)n*, со среднетяжелым течением болезни, с повышенным уровнем IgE; носительство аллеля *A гена *ARG2(rs3742879)* со среднетяжелым течением болезни; носительство аллеля *G и гетерозиготного генотипа *AG гена *ARG2(rs3742879)* с пониженным уровнем ОФВ₁/ФЖЕЛ; носительства аллелей L и сочетания генотипов SL и LL гена *NOS1(AAT)n* с повышенным уровнем эозинофилов в крови (эозинофилия); сочетание генотипов S/L+L/L гена *NOS1(AAT)n* с грибковой сенсibilizацией. Установлены корреляции между тяжестью заболевания и *NOS1(AAT)n*; возрастом манифестации заболевания и *NOS1(AAT)n*; ОФВ₁/ФЖЕЛ и *ARG2(rs3742879)*; обратная связь между эозинофилией в крови и *NOS1(AAT)n*.

В группе больных с низким уровнем FeNO (< 20 ppb) также определен ряд ассоциаций: носительство аллелей и генотипов, содержащих короткие tandemные повторы S (9–11) гена *NOS1(AAT)n*, с грибковой сенсibilizацией; носительство аллелей и генотипов, содержащих длинные tandemные повторы L (12–16) гена *NOS2A(CCTTT)n*, с пониженным ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ; носительство гомозиготного генотипа *GG гена *ARG2(rs3742879)* с эпидермальной сенсibilizацией. При пониженном уровне FeNO определена связь между степенью тяжести бронхиальной астмы и *NOS1(AAT)n*; степенью эффективности противовоспалительной базисной терапии и *NOS1(AAT)n*; грибковой сенсibilizацией и *NOS1(AAT)n*; обратная связь между ОФВ₁ и *NOS2(CCTTT)n*; ОФВ₁/ФЖЕЛ и *NOS2(CCTTT)n*.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, FeNO, полиморфизмы генов *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*, *ARG1*, *ARG2*.

Для цитирования: Батожаргалова Б.Ц., Дьякова С.Э., Петрова Н.В., Мизерницкий Ю.Л., Зинченко Р.А. Ассоциация полиморфизмов генов NO-синтаз и аргиназы, клинико-лабораторных и функциональных показателей с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей, больных бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 55–68. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–55–68

The article presents the results of a study of the associations of NO synthase and arginase genes in children with bronchial asthma with clinical, laboratory and functional parameters depending on the level of nitrogen oxide in exhaled air (FeNO). We examined 107 children with bronchial asthma, they were divided into 2 groups depending on the level of FeNO.

We found a number of associations in the group of patients with an elevated level of FeNO (≥ 20 ppb): carriage of alleles and genotypes containing short tandem repeats of S (9–11) *NOS1(AAT)n* gene, with an early debut and severe course of the disease, an increased level of total IgE in blood serum; carriage of alleles and genotypes containing long tandem repeats L (12–16) of the *NOS2A(CCTTT)n* gene, with a moderate course of the disease, with an increased level of IgE; carriage of the allele *A of the *ARG2(rs3742879)* gene with a moderate course of the disease; carriage of the *G allele and heterozygous *AG genotype of the *ARG2(rs3742879)* gene with a decreased level of FEV₁/FVC; carriage of L alleles and a combination of the SL and LL genotypes of the *NOS1(AAT)n* gene with elevated blood eosinophils (eosinophilia); a combination of S/L + L/L genotypes of the *NOS1(AAT)n* gene with fungal sensitization. The authors established the correlations between disease severity and *NOS1(AAT)n*; the age of the manifestation of the disease and *NOS1(AAT)n*; FEV₁/FVC and *ARG2(rs3742879)*; feedback between blood eosinophilia and *NOS1(AAT)n*.

The authors also determined a number of associations in the group of patients with low level of FeNO (< 20 ppb): carriage of alleles and genotypes containing short tandem repeats of S (9–11) gene *NOS1(AAT)n*, with fungal sensitization; carriage of alleles and genotypes containing long tandem repeats of L (12–16) gene *NOS2A(CCTTT)n*, with reduced FEV₁ and FEV₁/FVC; carriage of the homozygous genotype of *GG gene *ARG2(rs3742879)* with epidermal sensitization. With a reduced level of FeNO, the study

determined a relationship between the severity of bronchial asthma and *NOS1*(AAT)n; degree of effectiveness of anti-inflammatory basic therapy and *NOS1*(AAT)n; fungal sensitization and *NOS1*(AAT)n; feedback between FEV1 and *NOS2*(CCTTT)n; FEV1/FVC and *NOS2*(CCTTT)n.

Key words: children, bronchial asthma, FeNO, polymorphisms of genes *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*, *ARG1*, *ARG2*.

For citation: Batozhargalova B.T., Diakova S.E., Petrova N.V., Mizernitsky Yu.L., Zinchenko R.A. Association of polymorphisms of NO synthases and arginase genes, clinical, laboratory and functional indicators with the level of nitrogen oxide in exhaled air in children with bronchial asthma. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2019; 64(5): 55–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–55–68

Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) общепризнано в качестве неинвазивного теста для выявления аллергического воспаления дыхательных путей [1]. Уровень FeNO значительно повышается у детей и взрослых с эозинофильным воспалением дыхательных путей, текущей бронхиальной астмой [1–5]. В то же время у ряда пациентов с бронхиальной астмой повышенный уровень FeNO не определяется [1, 6].

В литературе нам встретилось лишь несколько работ, выявивших ту или иную ассоциацию уровня FeNO с генами оксида азота и аргиназы [6–10]. Однако есть все основания полагать, что исследование у детей с бронхиальной астмой полиморфизма генов ферментов, синтезирующих из L-аргинина оксид азота II (NO), позволит верифицировать аллели и генотипы, определяющие различные особенности течения этого заболевания в зависимости от уровня FeNO.

Цель исследования: сравнительный анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*, *ARG1*, *ARG2*, клинико-лабораторных и функциональных показателей у детей, больных бронхиальной астмой, с различным уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO).

Характеристика детей и методы исследования

Обследовали 107 детей с бронхиальной астмой, проживающих в Москве, госпитализированных в отделение пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Батожаргалова Баирма Цыдендамбаевна — д.м.н., врач-пульмонолог Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-8804-2122

119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок д. 1/9

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, рук. Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ, ORCID: 0000-0002-0740-1718
e-mail: yulmiz@mail.ru

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3445-4903
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Петрова Ника Валентиновна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра, ORCID: 0000-0001-5933-6594

Зинченко Рена Абулфазовна — д.м.н., проф., зам. директора по научно-клинической работе, зав. лабораторией генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра, гл. науч. сотр. Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0003-3586-3458
115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Ю.Е. Вельтищева. Исследование одобрено этическим комитетом и выполнено при информированном согласии детей, подростков и их родителей. Диагноз верифицировали в соответствии с критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017). Средний возраст обследованных детей составил 12,1±3,1 года.

Больных бронхиальной астмой разделили на 2 группы, исходя из уровня FeNO в выдыхаемом воздухе: 1-я группа — 62 (57,9%) ребенка с FeNO ≥20 ppb (20,5±187 ppb), из них у 48 больных уровень FeNO более 35 ppb; 2-я группа — 45 (42,1%) больных с FeNO <20 ppb (0,7–19,5 ppb). В среднем уровень FeNO в выдыхаемом воздухе в 1-й группе составил 66,1±34,8 ppb, во 2-й — 8,3±5,1 ppb; $p=0,0000001$ (табл. 1). Уровень FeNO определяли с помощью хемилумinesцентного анализатора NOBreath. Распределение детей по уровню FeNO проводили до начала терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (в группе с пониженным FeNO) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [3].

Проведен сравнительный анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных бронхиальной астмой в зависимости от следующих факторов (см. табл. 1):

- клинических особенностей: степень тяжести бронхиальной астмы, возраст дебюта заболевания, объем необходимой базисной терапии;
- функциональных параметров: данные спирометрии (ОФВ₁* ОФВ₁/ФЖЕЛ**);
- лабораторных параметров: уровень эозинофилов в крови, общего IgE и специфических IgE к респираторным аллергенам (клещи *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*; эпидермис таракана; пыльца ольхи, березы, лещины, дуба; смесь луговых трав, ржи, полыни, подорожника; эпителий и шерсть кошки, собаки, лошади, морской свинки, хомячка, кролика; грибы *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*).

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ». Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови, стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Полимеразную цепную

* ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

** ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных бронхиальной астмой в зависимости от уровня FeNO

Table 1. Characteristics of the examined patients with bronchial asthma depending on the level of FeNO

Параметр	Уровень FeNO, ppb		p
	>20	<20	
Число больных	62 (57,9%)	45 (42,1%)	0,029
FeNO, ppb (M±m)	66,1±34,8	8,3±5,1	0,0000001
min—max	20,5—187	0,7—19,5	
По степени тяжести			
легкая	14 (22,6%)	4 (8,9%)	>0,05
среднетяжелая	16 (25,8%)	14 (31,1%)	>0,05
тяжелая	32 (51,6%)	27 (60,0%)	>0,05
Манифестация заболевания			
ранняя, до 5 лет	45 (72,6%)	32 (71,1%)	>0,05
поздняя, после 5 лет	17 (27,4%)	13 (28,9%)	
в среднем, годы	3,69±2,99	3,33±2,32	0,08
Проводимая базисная противовоспалительная терапия			
без лечения	19 (30,6%)	4 (8,9%)	0,014
ИГКС	43 (69,4%)	41 (91,1%)	
из них			
монотерапия	6	7	
комбинированная	26	25	
таргетная терапия (омализумаб + комбинированные ИГКС с β ₂ -агонистами ДД)	11	9	
Показатели функции внешнего дыхания			
ЖЕЛ, %	89,58±13,23	89,06±10,94	>0,05
ФЖЕЛ, %	86,47±12,32	87,64±9,73	>0,05
ОФВ ₁ , %	86,89±17,67	86,49±16,67	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	81,11±11,01	80,22±10,99	>0,05
ПСВ, %	87,76±18,83	82,18±18,29	>0,05
МОС ₂₅ , %	80,32±23,75	74,58±23,59	>0,05
МОС ₅₀ , %	72,47±27,43	69,36±27,02	>0,05
МОС ₇₅ , %	68,63±32,07	61,71±30,67	>0,05
МОС _{25/75} , %	72,02±26,52	67,51±26,28	>0,05
ОФВ ₁ менее 80%	17 (27,4%)	12 (26,7%)	>0,05
ОФВ ₁ более 80%	45 (72,6%)	33 (73,3%)	
Эозинофилия			
более 5%	46 (74,2%)	15 (33,3%)	0,006
менее 5%	16 (25,8%)	30 (66,7%)	
в среднем, %	6,8±3,4	4,4±4,0	0,001
Общий IgE в крови			
более 100 МЕ	59 (95,2%)	28 (62,2%)	0,00006
менее 100 МЕ	3 (4,8%)	17 (37,8%)	
в среднем	637,7±426,7	344,2±372,6	0,0003
Сенсибилизация			
выявлена/нет	59/1	28/13	

Примечание. FeNO – уровень выдыхаемого оксида азота; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДД – (препараты) длительного действия; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС – максимальная объемная скорость (выдоха); МОС₅₀ – МОС выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ; МОС₂₅ – МОС выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ; МОС_{25–75} – средняя МОС выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ.

Note. FeNO – level of exhaled nitric oxide; ИГКС – inhaled glucocorticosteroids; ДД – (drugs) long-acting; ФЖЕЛ – vital capacity of the lungs; FZHEL – forced vital capacity of the lungs; ОФВ₁ – forced expiratory volume in 1 second; ПСВ – peak expiratory flow rate; МОС – maximum space velocity (expiration); МОС₅₀ – МОС of exhalation at the level of 50% ФЖЕЛ; МОС₂₅ – МОС of exhalation at the level of 25% ФЖЕЛ; МОС_{25–75} – average МОС of exhalation at the level of 25–75% ФЖЕЛ.

реакцию (ПЦР) ДНК проводили на амплификаторе фирмы «ДНК-технология» (Россия). Для определения нуклеотидных замен осуществляли гидролиз амплифицированных фрагментов соответствующими рестриктазами. Разделение фрагментов ДНК после амплификации и рестрикции выполняли при помощи электрофореза в 8% полиакриламидном геле («Helicon»). Идентификацию фрагментов ДНК проводили с помощью окрашивания геля раствором бромистого этидия (5 мкг/л) с последующей визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете и использованием системы фотодокументации Vilber Lourmat (Франция). Изучение полиморфизма генов осуществляли методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием праймеров для генотипирования:

NOS1 (ATT)n F5'-CTGGGGGCAATGGTGTGT-3' и R5'-GAGTAAATTAAGGGTCAGC-3';

NOS2 (CCTTT)n F5'-ACCCCTGGAAGCCTACAAGTGCAT-3' и R5'-GCCACTGCACCCTAGCCTGTCTCA-3';

NOS3 (VNTR) F5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTTT-3' и R5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3';

ARG1 (rs2781667) F5'-AAGGATTTTAAATGGATTTATGAAGC-3' и R5'-CAAATGCAGTTTGGGCCTCT-3';

ARG2 (rs3742879) F5'-GCCACTTTCTCTGCCTGACA-3' и R5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3'.

Для каждого из изучаемых ДНК-маркеров проводили оценку соответствия распределения генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга. В целях сравнения распределений частот аллелей и генотипов в выборках больных использовали критерий χ^2 . Силу ассоциаций оценивали по отношению шансов (odds ratio – OR) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Для расчетов использовали программу «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях случай–контроль» (http://test.tapotili.ru/calculator_or.php), Statistica 7. Оценку взаимосвязи между исследуемыми показателями выполняли методом ранговой корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе мы определили наличие ассоциаций исследуемых генов *NOS1*(AAT)n, *NOS2*(CCTTT)n, *NOS3*(VNTR), *ARG1*(rs2781667), *ARG2*(rs3742879) с уровнем FeNO в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой. Повышенный уровень FeNO ≥ 20 ppb у больных был ассоциирован с аллелями (0,758 и 0,578; $p=0,005$; OR 2,29, 95% ДИ 1,3–4,1) и генотипами (0,613 и 0,311; $p=0,008$; OR 3,51, 95% ДИ 1,6–7,9), содержащими короткие tandemные

повторы S и SS соответственно гена *NOS1*(AAT)n ($n=9-11$). При рассмотрении каждого аллеля и генотипа гена *NOS1*(AAT)n в отдельности у больных была выявлена статистически значимая ассоциация с повышенным уровнем FeNO (≥ 20 ppb) аллеля *10 (0,710 и 0,511; $p=0,003$; OR 2,34, 95% ДИ 1,3–4,1) и генотипа *10/*10 (0,548 и 0,244; $p=0,002$; OR 3,75, 95% ДИ 1,6–8,7). Напротив, у больных бронхиальной астмой аллель *12 гена *NOS1*(AAT)n был ассоциирован с пониженным уровнем FeNO < 20 ppb (0,222 против 0,081; $p=0,003$; OR =3,26, 95% ДИ 1,4–7,4) (табл. 2).

Нами установлена ассоциация аллелей и генотипов, содержащих «длинные» tandemные повторы L гена *NOS2A* (CCTTT)n ($n=12-16$) у больных бронхиальной астмой с повышенным уровнем FeNO в выдыхаемом воздухе ≥ 20 ppb (частота аллелей L гена *NOS2A* 0,750 в сравнении с короткими аллелями S 0,589; $p=0,01$; OR 2,09, 95% ДИ 1,2–3,8). Отношение шансов для носителей генотипа LL гена *NOS2A* (CCTTT)n составило 2,35 (95% ДИ 1,1–5,2; $p=0,03$; см. табл. 2). В то же время у больных мы не выявили ассоциацию уровня FeNO с генами *NOS3*(VNTR), *ARG1* rs3742879, *ARG2* rs2781667 ($p > 0,05$).

Затем мы рассмотрели ассоциацию клинических особенностей бронхиальной астмы (степень тяжести, объем проводимой противовоспалительной базисной терапии, возраст дебюта заболевания) с исследуемыми генами *NOS1*, *NOS2*, *NOS3*, *ARG1*, *ARG2* в зависимости от уровня FeNO. По степени тяжести заболевания в зависимости от уровня FeNO больные не различались ($p > 0,05$). У 84 (78,5%) подростков бронхиальная астма сочеталась с аллергическим ринитом, у 16 (15,0%) – с аллергическим ринитом в сочетании с atopическим дерматитом. Наследственный анамнез был отягощен по бронхиальной астме у 48 (44,9%) пациентов, по другим atopическим заболеваниям – у 18 (16,8%).

У больных тяжелой бронхиальной астмой нами определена ассоциация с повышенным уровнем FeNO (≥ 20 ppb) аллелей, содержащих короткие tandemные повторы S (9–11) гена *NOS1*(AAT)n (0,844 и 0,648; $p=0,01$; OR 2,93, 95% ДИ 1,2–7,0) и генотипов SS (0,750 и 0,407; $p=0,03$; OR 4,36, 95% ДИ 1,4–13,2). Установлена более высокая частота аллеля *10 и гомозиготного генотипа *10/*10 гена *NOS1*(AAT)n у больных тяжелой бронхиальной астмой с повышенным уровнем FeNO ($p=0,009$ и $p=0,014$ соответственно; табл. 3).

У больных бронхиальной астмой средней степени тяжести выявлена ассоциация повышенного уровня FeNO (≥ 20 ppb) с аллелями и генотипами, содержащими длинные tandemные повторы L (12–16) гена *NOS2A*(CCTTT)n (0,844 и 0,607; $p=0,04$; OR 3,49, 95% ДИ 1,03–11,8) и аллелем *A полиморфизма rs3742879 гена *ARG2* (0,688 и 0,429; $p=0,04$; OR 2,93, 95% ДИ 1,02–8,5; см. табл. 3).

Таблица 2. Ассоциация частот аллелей и генотипов генов *NOS1*(AAT)n, *NOS2A*(CCTTT)n с уровнем FeNO и ОФВ1 у детей, больных бронхиальной астмой

Table 2. Association of frequencies of alleles and genotypes of *NOS1*(AAT)n, *NOS2A*(CCTTT)n genes with the level of FeNO and FEV1 in children with bronchial asthma

Аллели, генотипы n (%)	NO >20 ppb (n=62)	NO <20 ppb (n=45)	χ^2 p	OR (95% ДИ)
Ассоциация генов <i>NOS1</i> (AAT)n, <i>NOS2A</i> (CCTTT)n с уровнем FeNO				
<i>NOS1</i> (AAT)n				
Аллели	n=124	n=90		
S 9–11 повторов	94 (0,758)	52 (0,578)	7,82	2,29 (1,3–4,1)
L 12–15 повторов	30 (0,242)	38 (0,422)	p=0,005	0,44 (0,2–0,8)
*10	88 (0,710)	46 (0,511)	8,78 p=0,003	2,34 (1,3–4,1)
*12	10 (0,081)	20 (0,222)	8,67 p=0,003	3,26 (1,4–7,4)
Генотипы	n=62	n=45		
SS	38 (0,613)	14 (0,311)		3,51 (1,6–7,9)
SL	18 (0,290)	24 (0,533)	9,55 p=0,008	0,36 (0,2–0,8)
LL	6 (0,097)	7 (0,156)		0,58 (0,2–1,9)
*10/*10	34 (0,548)	11 (0,244)	9,89 p=0,002	3,75 (1,6–8,7)
HWE (χ^2 ; p)	2,7; p>0,05	0,39; p>0,05		
<i>NOS2A</i> (CCTTT)n				
Аллели	n=124	n=90		
S 9–11 повторов	31 (0,250)	37 (0,411)	6,24	0,48 (0,3–0,9)
L 12–16 повторов	93 (0,750)	53 (0,589)	p=0,01	2,09 (1,2–3,8)
Генотипы	n=62	n=45		
SS+ SL	27 (0,435)	29 (0,644)	4,56	0,43 (0,2–0,9)
LL	35 (0,565)	16 (0,356)	p=0,03	2,35 (1,1–5,2)
HWE (χ^2 ; p)	0,01; p>0,05	0,06; p>0,05		
Ассоциация гена <i>ARG1</i> (rs3742879)n с ОФВ1/ФЖЕЛ при повышенном уровне FeNO (<20 ppb)				
<i>ARG1</i> (rs3742879)				
Аллели	n=46	n=78		
A	23 (0,500)	56 (0,718)	5,94	0,39 (0,18–0,8)
G	23 (0,500)	22 (0,282)	p=0,01	2,55 (1,2–5,4)
Генотипы	n=23	n=39		
AA	4 (0,174)	22 (0,564)		0,16 (0,05–0,6)
AG	15 (0,652)	12 (0,308)	9,40 p=0,009	4,22 (1,4–12,6)
GG	4 (0,174)	5 (0,128)		1,43 (0,34–6,0)
HWE (χ^2 ; p)	2,13; p>0,05	2,25; p>0,05		
Ассоциация гена <i>NOS2A</i> (CCTTT)n с ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ при пониженном уровне FeNO (<20 ppb)				
<i>NOS2A</i> (CCTTT)n				
	ОФВ1 <81%	ОФВ1 >81%		
Аллели	n=30	n=60		
S 9–11 повторов	5 (0,167)	32 (0,533)	11,11	0,18 (0,06–0,5)
L 12–16 повторов	25 (0,833)	28 (0,467)	p=0,0009	5,71 (1,9–16,9)

Окончание таблицы 2.

*11	2 (0,067)	19 (0,317)	$p=0,006$	0,16 (0,02–0,6)
*13	9 (0,300)	7 (0,117)	$p=0,034$	3,20 (1,04–10,2)
Генотипы	$n=15$	$n=30$		
SS	1 (0,067)	7 (0,233)		0,23 (0,03–2,1)
SL	3 (0,200)	18 (0,600)	14,02 $p=0,0009$	0,17 (0,04–0,7)
LL	11 (0,733)	5 (0,167)		13,75 (3,1–61,2)
HWE (χ^2 ; p)	1,18; $p>0,05$	1,27; $p>0,05$		
NOS2A(CCTTT)_n				
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <80%	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <80%		
Аллели	$n=48$	$n=42$		
S 9–11 повторов	14 (0,292)	23 (0,548)	6,06 $p=0,01$	0,34 (0,14–0,8)
L 12–16 повторов	34 (0,708)	19 (0,452)		2,94 (1,2–7,0)
*11	7 (0,146)	14 (0,333)	$p=0,032$	0,35 (0,12–0,96)
*13	13 (0,271)	3 (0,071)	$p=0,012$	4,75 (1,32–22,3)
Генотипы	$n=24$	$n=21$		
SS+ SL	12 (0,500)	17 (0,810)	4,68 $p=0,03$	0,24 (0,06–0,9)
LL	12 (0,500)	4 (0,190)		4,25 (1,1–16,4)
HWE (χ^2 ; p)	0,00; $p>0,05$	0,07; $p>0,05$		

Примечание. FeNO – уровень выдыхаемого оксида азота; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; HWE – равновесие Харди–Вайнберга; OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.
Note. FeNO – level of exhaled nitric oxide; ФЖЕЛ – forced vital capacity of the lungs; ОФВ₁ – forced expiratory volume in 1st second; HWE – Hardy–Weinberg equilibrium; OR – odds ratio; ДИ – confidence interval

На момент включения в исследование базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) получали 84 больных, из них комбинированные ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия – 51, монотерапию ИГКС – 13; 20 больным с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой назначена V ступень лечения – сочетание комбинированных ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия с омализумабом (таргетная терапия); не получали базисную терапию ИГКС до госпитализации 23 больных. В зависимости от уровня FeNO в выдыхаемом воздухе и базисной терапии пациентов разделили следующим образом: с пониженным FeNO – 41 (91,1%) больной и с повышенным уровнем FeNO – 43 (69,4%) больных ($p=0,014$).

Статистически значимых ассоциаций исследуемых генов *NOS2*, *NOS3*, *ARG1*, *ARG2* с проводимой базисной противовоспалительной терапией ИГКС у больных с разным уровнем FeNO не установлено. У больных с пониженным уровнем FeNO определена тенденция к ассоциации проводимой базисной терапии с аллелями, содержащими короткие tandemные повторы S гена *NOS1(AAT)*_n (0,610 и 0,250; $p=0,05$).

Бронхиальная астма манифестировала в возрасте младше 5 лет у 77 (72%) больных (до 1 года – у 2 больных; с 1 года до 2 лет – у 27), что чаще, чем в возрасте старше 5 лет, – у 30 (28%) больных; $p<0,0000001$.

В среднем возраст появления первых симптомов составил $3,5\pm 2,7$ года. По возрасту манифестации заболевания больные с различным уровнем FeNO статистически значимо не различались.

Раннее начало бронхиальной астмы до 5 лет у детей с повышенным уровнем FeNO (<20 ppb) было ассоциировано с «короткими» аллелями и генотипами гена *NOS1(AAT)*_n (частота аллелей S 0,833 и 0,559; $p=0,001$; OR 3,95; 95% ДИ 1,7–9,5). Отношение шансов для носителей генотипа SS гена *NOS1(AAT)*_n составило 6,6 (95% ДИ 1,9–22,7; $p=0,007$). У больных с повышенным уровнем FeNO выявлена более высокая частота ассоциации аллеля *10 и генотипа *10/*10 гена *NOS1* с ранним дебютом бронхиальной астмы по сравнению с поздним (0,789 против 0,500; $p=0,003$; OR 3,74, 95% ДИ 1,6–8,7) и (0,667 против 0,235; $p=0,006$; OR 6,5, 95% ДИ 1,8–23,4) соответственно. Гетерозиготный генотип *10/*12 гена *NOS1(AAT)*_n чаще определялся у больных с поздним дебютом бронхиальной астмы (0,294 против 0,022; $p=0,006$; см. табл. 3).

Следующим этапом мы определили ассоциацию частот исследуемых генов с ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ по данным спирометрии. При исследовании функции внешнего дыхания не выявлено достоверных различий в двух исследуемых группах в зависимости от уровня FeNO ($p>0,05$). Проба с бронхолитиком выполнена у 76 больных, из них положительная опре-

Таблица 3. Ассоциация частот аллелей и генотипов гена *NOS1A*(AAT)n, *NOS2A*(CCTTT)n и *ARG11* (rs3742879) со степенью тяжести бронхиальной астмы, возрастом ее манифестации и уровнем FeNO

Table 3. Association of allele frequencies and genotypes of the *NOS1* (AAT) n, *NOS2A* (CCTTT) n and *ARG11* (rs3742879) gene with the severity of bronchial asthma, the age of its manifestation and the level of FeNO

Аллели, генотипы n (%)	NO >20 ppb	NO <20 ppb	χ^2 p	OR (95% ДИ)
Тяжелая бронхиальная астма				
<i>NOS1</i>(AAT)n				
Аллели	n=64	n=54		
S 9–11 повторов	54 (0,844)	35 (0,648)	6,05	2,93 (1,2–7,0)
L 12–15 повторов	10 (0,156)	19 (0,352)	p=0,01	0,34 (0,1–0,8)
*10	51 (0,797)	30 (0,556)	6,84 p=0,009	3,13 (1,4–7,1)
Генотипы	n=32	n=27		
SS	24 (0,750)	11 (0,407)		4,36 (1,4–13,2)
SL	6 (0,188)	13 (0,481)	7,24 p=0,03	0,25 (0,08–0,8)
LL	2 (0,063)	3 (0,111)		0,53 (0,08–3,5)
*10/*10	22 (0,688)	9 (0,333)	6,02 p=0,014	4,4 (1,5–13,2)
HWE (χ^2 ; p)	2,67; p>0,05	0,08; p>0,05		
Среднетяжелая бронхиальная астма				
<i>NOS2A</i>(CCTTT)n				
Аллели	n=32	n=28		
S 9–11 повторов	5 (0,156)	11 (0,393)	4,28	0,29 (0,08–0,97)
L 12–16 повторов	27 (0,844)	17 (0,607)	p=0,04	3,49 (1,03–11,8)
Генотипы	n=16	(n=14		
SS+ SL	4 (0,250)	9 (0,643)	4,69	0,19 (0,04–0,9)
LL	12 (0,750)	5 (0,357)	p=0,03	5,40 (1,1–26,1)
HWE (χ^2 ; p)	1,34; p>0,05	0,03; p>0,05		
<i>ARG11</i> (rs3742879)				
Аллели	n=32	n=28		
A	22 (0,688)	12 (0,429)	4,08	2,93 (1,02–8,5)
G	10 (0,313)	16 (0,571)	p=0,04	0,34 (0,1–0,98)
Генотипы	n=16	n=14		
AA	7 (0,438)	3 (0,214)		
AG	8 (0,500)	6 (0,429)	4,44 p>0,05	
GG	1 (0,063)	5 (0,357)		
HWE (χ^2 ; p)	0,43; p>0,05	0,22; p>0,05		
Ассоциация гена <i>NOS1</i>(AAT)n с повышенным уровнем FeNO (NO >20 ppb) и возрастом манифестации бронхиальной астмы				
<i>NOS1</i>(AAT)n				
Аллели, генотипы n (%)	Возраст манифестации, годы		χ^2 p	OR (95% ДИ)
	младше 5 n=45	старше 5 n=17		
Аллели	n=90	n=34		
S 9–11 повторов	75 (0,833)	19 (0,559)	10,14	3,95 (1,7–9,5)
L 12–15 повторов	15 (0,167)	15 (0,441)	p=0,001	0,25 (0,1–0,6)

Окончание таблицы 3.

*10	71 (0,789)	17 (0,500)	8,64 $p=0,003$	3,74 (1,6–8,7)
Генотипы	$n=45$	$n=17$		
SS	33 (0,733)	5 (0,294)		6,60 (1,9–22,7)
SL	9 (0,167)	9 (0,529)	10,03 $p=0,007$	0,22 (0,07–0,7)
LL	3 (0,750)	3 (0,176)		0,33 (0,06–1,8)
*10/*10	30 (0,667)	4 (0,235)	7,61 $p=0,006$	6,50 (1,8–23,4)
*10/*12	1 (0,022)	5 (0,294)	7,56 $p=0,006$	18,33 (1,95–172,2)
HWE (χ^2 ; p)	3,53; $p>0,05$	0,09; $p>0,05$		

Примечание. FeNO – уровень выдыхаемого оксида азота; HWE – равновесие Харди–Вайнберга; OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. FeNO – level of exhaled nitric oxide; HWE – Hardy–Weinberg equilibrium; OR – odds ratio; ДИ – confidence interval.

делена у 44, сомнительная – у 28, отрицательная – у 4. Проба с физической нагрузкой (бег на тредмиле) выполнена у 17 пациентов, из них положительная – у 8, сомнительная – у 1, отрицательная – у 8.

У детей с повышенным уровнем FeNO определена ассоциация показателя ОФВ₁/ФЖЕЛ <80% с аллелем *G гена *ARG11*(rs3742879) (0,500 против 0,282; $p=0,01$; OR 2,55, 95% ДИ 1,2–5,4) и гетерозиготным генотипом *AG гена *ARG11*(rs3742879) (0,652 против 0,308; $p=0,009$; OR 4,2, 95% ДИ 1,4–12,6) соответственно (см. табл. 2).

У больных бронхиальной астмой с низким уровнем FeNO нами установлена ассоциация ОФВ₁ <81% с частотой аллелей L с «длинными» tandemными повторами гена *NOS2A*(CCTTT)_n (0,833 и 0,467; $p=0,0009$; OR 5,0, 95% ДИ 1,9–16,9) и генотипов, содержащих длинные tandemные повторы L гена *NOS2A*(CCTTT)_n (0,733 и 0,167; $p=0,0009$; OR 13,75, 95% ДИ 3,1–61,2), и аллелем *13 ($p=0,034$); а также ОФВ₁/ФЖЕЛ <80% с аллелями L и генотипами, содержащими «длинные» tandemные повторы гена *NOS2A*(CCTTT)_n (0,708 против 0,452; $p=0,01$; OR 2,94, 95% ДИ 1,2–7,0) и (0,500 против 0,190; $p=0,03$; OR 4,25, 95% ДИ 1,1–16,4), и аллелем *13 ($p=0,012$) соответственно (см. табл. 2).

После этого мы определили ассоциации исследуемых генов с лабораторными показателями (уровнем эозинофилов и общего IgE в крови, наличием сенсibilизации). В общем анализе крови наблюдалась эозинофилия 5% и более у 61 (57%) больного бронхиальной астмой. Уровень IgE в крови более 100 МЕ/мл отмечен у 97 (90,7%) пациентов, из них более 1000 МЕ/мл – у 16. По результатам определения специфических IgE, выполненного у 101 больного бронхиальной астмой, изолированная бытовая сенсibilизация выявлена у 4, эпидермальная – у 11, пыльцевая – у 5, поливалентная сенсibilизация – у 66 (71,0%).

У больных с повышенным уровнем FeNO нами установлена ассоциация эозинофилии более 5% с аллелями, содержащими длинные tandemные

повторы LL (12–16) гена *NOS1*(AAT)_n (0,304 и 0,063; $p=0,006$; OR 6,6, 95% ДИ 1,5–29,4); с сочетанием генотипов SL+LL, содержащих длинные tandemные повторы гена *NOS1*(AAT)_n (0,478 и 0,125; $p=0,01$; OR 6,4, 95% ДИ 1,3–31,5). Аллель *10 гена *NOS1*(AAT)_n (0,641 и 0,906; $p=0,009$; OR 0,19, 95% ДИ 0,05–0,7) и генотип *10/*10 гена *NOS1*(AAT)_n (0,457 и 0,813; $p=0,01$, OR 0,19, 95% ДИ 0,05–0,8) ассоциировались с протективным эффектом и встречались чаще при нормальном уровне эозинофилов в крови (табл. 4).

У больных с повышенным содержанием IgE в крови нами определена ассоциация повышенного уровня FeNO более 20 ppb с генами *NOS1*(AAT)_n и *NOS2A*(CCTTT)_n. Так, частота аллелей, содержащих короткие tandemные повторы S гена *NOS1*(AAT)_n у этих пациентов составила 0,746, что статистически значимо выше, чем у больных с уровнем FeNO менее 20 ppb (0,589; $p=0,04$; OR 2,04, 95% ДИ 1,04–4,0); частота генотипов SS гена *NOS1*(AAT)_n также оказалась выше у больных с уровнем FeNO более 20 ppb (0,593 против 0,357; $p=0,04$; OR 2,63, 95% ДИ 1,03–6,7). Соответственно аллель *10 и генотип *10/*10 гена *NOS1*(AAT)_n встречались чаще у пациентов с повышенным уровнем FeNO ($p=0,022$ и $p=0,042$; см. табл. 4).

У больных с повышенным содержанием IgE в крови нами определена ассоциация повышенного уровня FeNO с аллелями, содержащими длинные tandemные повторы L гена *NOS2A*(CCTTT)_n (0,746 против 0,554; $p=0,01$; OR 2,37, 95% ДИ 1,2–4,6), и генотипами, содержащими длинные tandemные повторы LL гена *NOS2A*(CCTTT)_n (0,559 против 0,321; $p=0,04$; OR 2,68, 95% ДИ 1,04–6,9), а также с частотой аллеля *12 ($p=0,036$). Аллель *11 встречался чаще у больных с пониженным FeNO ($p=0,038$; см. табл. 4).

Далее мы определили наличие достоверных ассоциаций грибковой и эпидермальной сенсibilизации у больных бронхиальной астмой. У пациентов с повышенным уровнем FeNO нами установлена

Таблица 4. Ассоциация частот аллелей и генотипов гена *NOS1*(AAT)n, *NOS2A*(CCTTT)n, *ARG1*(rs3742879) с уровнем эозинофилов и общего IgE в крови, с наличием грибковой и эпидермальной сенсибилизации и уровнем FeNO у больных бронхиальной астмой

Table 4. Association of allele frequencies and genotypes of the *NOS1*(AAT) n, *NOS2A*(CCTTT) n, *ARG1*(rs3742879) gene with the level of eosinophils in the blood, the level of total IgE in the blood, the presence of fungal and epidermal sensitization and the level of FeNO in patients with bronchial asthma

Аллели, генотипы n (%)	NO >20 ppb		χ^2 p	OR (95% ДИ)
	Содержание эозинофилов			
	> 5% (n=46)	< 5% (n=16)		
Ассоциация частот аллелей и генотипов с уровнем эозинофилии при повышенном уровне FeNO				
NOS1(AAT)n				
Аллели	n=92	n=32		
S 9–11 повторов	64 (0,696)	30 (0,938)	7,57	0,15 (0,03–0,7)
L 12–15 повторов	28 (0,304)	2 (0,063)	p=0,006	6,56 (1,5–29,4)
*10	59 (0,641)	29 (0,906)	p=0,009	0,19 (0,05–0,7)
Генотипы	n=46	n=16		
SS	24 (0,522)	14 (0,875)	6,24	0,16 (0,03–0,8)
SL + LL	22 (0,478)	2 (0,125)	p=0,01	6,42 (1,3–31,5)
*10/*10	21 (0,457)	13 (0,813)	p=0,03	0,19 (0,05–0,8)
HWE (χ^2 ; p)	1,47; p>0,05	0,07; p>0,05		
Ассоциация частот аллелей и генотипов с уровнем FeNO при повышенном уровне общего IgE в крови				
Аллели, генотипы n (%)	Общий IgE более 100 МЕ/мл		χ , p	OR (95% ДИ)
	FeNO >20 ppb	FeNO >20 ppb		
NOS1(AAT)n				
Аллели	n=118	n=56		
S 9–11 повторов	88 (0,746)	33 (0,589)	4,39	2,04 (1,04–4,0)
L 12–15 повторов	30 (0,254)	23 (0,411)	p=0,04	0,49 (0,25–0,96)
*10	84 (0,712)	30 (0,536)	p=0,022	2,13 (1,1–4,1)
Генотипы	n=59	n=28		
SS	35 (0,593)	10 (0,357)	4,24	2,63 (1,03–6,7)
SL + LL	24 (0,407)	18 (0,643)	p=0,04	0,38 (0,15–0,97)
*10/*10	32 (0,542)	8 (0,286)	p=0,042	2,93 (1,1–8,1)
HWE (χ^2 ; p)	2,25; p>0,05	0,05; p>0,05		
NOS2A(CCTTT)n				
Аллели	n=118	n=56		
S 9–11 повторов	30 (0,254)	25 (0,446)	6,49	0,42 (0,22–0,8)
L 12–16 повторов	88 (0,746)	31 (0,554)	p=0,01	2,37 (1,2–4,6)
*11	18 (0,152)	15 (0,268)	p=0,038	0,38(0,15–0,98)
*12	43 (0,364)	14 (0,250)	p=0,036	2,66 (1,03–6,93)
Генотипы	n=59	n=28		
SS + SL	26 (0,441)	19 (0,679)	4,30	0,37 (0,15–0,96)
LL	33 (0,559)	9 (0,321)	p=0,04	2,68 (1,04–6,9)
HWE (χ^2 ; p)	0,02; p>0,05	0,10; p>0,05		

Продолжение таблицы 4.

Ассоциации аллелей и генотипов с наличием грибковой и эпидермальной сенсибилизации у больных с повышенным уровнем FeNO				
Грибковая сенсибилизация				
NOS1(AAT)n				
	грибковая (+) (n=28)	грибковая (–) (n=32)	χ^2 p	OR (95% ДИ)
Аллели	n=56	n=64		
S 9–11 повторов	38 (0,679)	52 (0,813)	2,86 p=0,09	
L 12–15 повторов	18 (0,321)	12 (0,188)		
Генотипы	n=28	n=32		
SS	13 (0,464)	23 (0,719)	4,03 p=0,04	0,12 (0,1–0,99)
SL+LL	15 (0,536)	9 (0,281)		
HWE (χ^2 , p)	0,01; p>0,05	4,73; p=0,03		
Эпидермальная сенсибилизация				
NOS2A(CCTTT)n				
	эпидермальная (+) (n=40)	эпидермальная (–) (n=20)		
Аллели	n=80	n=40		
S 9–11 повторов	17 (0,213)	12 (0,300)	1,11 p>0,05	
L 12–16 повторов	63 (0,788)	28 (0,700)		
Генотипы	(n=40)	(n=20)		
SS+ SL	13 (0,325)	12 (0,600)	4,15 p=0,04	0,32 (0,11–0,98)
LL	27 (0,675)	8 (0,400)		
HWE (χ^2 , p)	4,30; p=0,04	3,67; p>0,05		
Ассоциации аллелей и генов с наличием грибковой и эпидермальной сенсибилизации у больных с пониженным уровнем FeNO				
Грибковая				
NOS1(AAT)n				
	грибковая (+) (n=15)	грибковая (–) (n=26)	χ^2 p	OR (95% ДИ)
Аллели	n=30	n=52		
S 9–11 повторов	22 (0,733)	24 (0,462)	5,71 p=0,02	3,21 (1,2–8,5)
L 12–15 повторов	8 (0,267)	28 (0,538)		
*10	20 (0,667)	20 (0,385)	p=0,026	3,15(1,2–8,4)
Генотипы	n=15	n=26		
SS	9 (0,600)	3 (0,115)	10,79 p=0,001	11,50 (2,4–56,2)
SL+ LL	6 (0,400)	15 (0,885)		
HWE (χ^2 , p)	1,52; p>0,05	4,01; p=0,05		
Эпидермальная				
ARGH (rs3742879)				
	эпидермальная (+) (n=14)	эпидермальная (–) (n=27)		
Аллели	n=28	n=54		

Окончание таблицы 4.

A	13 (0,464)	27 (0,667)	3,14	
G	15 (0,536)	11 (0,333)	$p=0,08$	
Генотипы	$n=14$	$n=27$		
AA+AG	9 (0,643)	25 (0,926)	5,22	0,14 (0,02–0,88)
GG	5 (0,357)	2 (0,074)	$p=0,02$	6,94 (1,1–42,4)
HWE (χ^2 ; p)	1,11; $p>0,05$	0,75; $p>0,05$		

Примечание. Примечание. FeNO – уровень выдыхаемого оксида азота; HWE – равновесие Харди–Вайнберга; OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. FeNO – level of exhaled nitric oxide; HWE – Hardy–Weinberg equilibrium; OR – odds ratio; ДИ – confidence interval.

ассоциация генотипов S/L и L/L гена *NOS1*(AAT)n с наличием грибковой сенсibilизации (0,536 и 0,281; $p=0,04$; OR 2,95, 95% ДИ 1,01–8,6), а также аллелей, содержащих длинные tandemные повторы LL гена *NOS2A*(CCTTT)n, с наличием эпидермальной сенсibilизации (0,675 и 0,281; $p=0,04$; OR 3,12, 95% ДИ 1,02–9,5).

У больных бронхиальной астмой с пониженным FeNO нами определена ассоциация аллелей и генотипов, содержащих короткие tandemные повторы SS гена *NOS1*(AAT)n с наличием грибковой сенсibilизации (0,733 против 0,462; $p=0,02$; OR 3,21, 95% ДИ 1,21–8,51 и 0,600 против 0,115; $p=0,001$; OR 11,50, 95% ДИ 2,4–56,2 соответственно); при этом также отмечена более высокая частота аллеля *10 гена *NOS1*(AAT)n ($p=0,026$). У них же выявлена ассоциация эпидермальной сенсibilизации и гомозиготного генотипа *GG полиморфизма rs3742879 гена *ARG1* (0,357 против 0,074; $p=0,02$; OR 6,94, 95% ДИ 1,1–42,4) соответственно.

Следующим этапом исследования мы определили статистически значимые корреляции в зависимости от уровня FeNO. При повышенном уровне FeNO выявлены следующие взаимосвязи: между тяжестью заболевания и *NOS1*(AAT)n ($r=0,28$; $p=0,02$), возрастом его манифестации и *NOS1*(AAT)n ($r=0,30$; $p=0,02$); ОФВ₁/ФЖЕЛ и *ARG1*(rs3742879) ($r=0,33$; $p=0,009$); обратная связь между эозинофилией в крови и *NOS1*(AAT)n ($r=-0,32$; $p=0,01$). При пониженном уровне FeNO: между степенью тяжести заболевания и *NOS1*(AAT)n ($r=0,30$; $p=0,04$), эффективностью противовоспалительной базисной терапии и *NOS1*(AAT)n ($r=0,33$; $p=0,03$), грибковой сенсibilизацией и *NOS1*(AAT)n ($r=0,41$; $p=0,0008$); обратная связь между ОФВ₁ и *NOS2*(CCTTT)n ($r=-0,51$; $p=0,0004$); ОФВ₁/ФЖЕЛ и *NOS2*(CCTTT)n ($r=-0,36$; $p=0,015$).

Обсуждение

В результате исследования выявлена ассоциация трех полиморфизмов генов *NOS1*, *NOS2* и *ARG1* у больных бронхиальной астмой с уровнем FeNO и клинико-лабораторными и инструментальными показателями.

Известно, что нейрональная синтаза оксида азота (*NOS1*) локализуется в холинергических нервах дыхательных путей и опосредует ингибирующее воздействие неадренергической нехолинергической нейронной бронходилатации (iNANC), действуя как функциональный антагонист котрансммиттера ацетилхолина [3]. *NOS1* также экспрессируется в эпителиальных клетках и пневмоцитах I типа. Известно, что *NOS1* может способствовать увеличению выработки периферического оксида азота при тяжелой астме [11]. Индуцибельная NOS (*NOS2*) индуцируется провоспалительными цитокинами при воспалении дыхательных путей и экспрессируется в основном в макрофагах и эпителиальных клетках [12]. Известно также, что уровень FeNO снижается при применении у больных бронхиальной астмой ИГКС [1–5].

Обе изоформы аргиназы (кодируемые генами *ARG1* и *ARG2*) экспрессируются в эпителии дыхательных путей, гладких мышцах, перибронхиальной и периваскулярной соединительной ткани [13, 14]. Аргиназа ослабляет ингибирующую неадренергическую нехолинергическую нервно-опосредованную релаксацию гладких мышц дыхательных путей (iNANC) за счет снижения (ингибирования) выработки оксида азота, что обусловлено конкуренцией с нейрональной NO-синтазой (*nNOS*) за общий субстрат – L-аргинин. Повышенная активность аргиназы после ранней астматической реакции ухудшает воздействие iNANC и опосредованное ею расслабление гладких мышц дыхательных путей, вызывая дефицит оксида азота, производимого с участием nNOS [13]. Повышенная активность аргиназы в дыхательных путях способствует развитию аллергениндуцированной гиперреактивности дыхательных путей за счет ограничения биодоступности L-аргинина в отношении изоферментов cNOS и iNOS, что приводит к дефициту бронхолитического оксида азота и увеличению образования проконтрактивного и провоспалительного пероксинитрита.

Полученные нами результаты согласуются с данными М.Е. Wechsler и соавт. (2000), выявивших у американских взрослых пациентов с легкой бронхиальной астмой ассоциацию аллелей с корот-

кими повторами $S < 12$ в интроне AATn гена *NOS1* с высоким уровнем FeNO ($16,6 \pm 10,1$ ppb), тогда как аллели с длинными повторами $L \geq 12$ этого полиморфизма были связаны с более низким уровнем FeNO ($10,8 \pm 3,6$ ppb; $p=0,00008$). Не установлено достоверных различий в зависимости от уровня ОФВ₁ ($p=0,23$). Около 25% больных бронхиальной астмой с низким уровнем FeNO имели два аллеля длинных tandemных повтора *NOS1*. Исследователи предположили, что у больных этой когорты отсутствует часть неvroгенного механизма, отвечающего за фенотип астмы у других пациентов [6].

У китайских детей в возрасте от 5 до 18 лет с бронхиальной астмой ($n=295$) обнаружена ассоциация полиморфизма гена *NOS1*(AAT)n с высоким уровнем общего IgE в плазме крови ($p=0,044$), однако не установлено достоверной ассоциации с уровнем FeNO ($p=0,158$) [15]. У 225 детей с бронхиальной астмой (от 6 до 12 лет) штата Огайо в проспективном когортном исследовании не выявлено ассоциации полиморфизмов гена *NOS1*(AAT)n и воздействия окружающей среды (никотин, находящийся в воздухе, зарегистрированное воздействие табачного дыма, сывороточного и волосного котинина, аллергенов помещений, повышенная чувствительность к любому внешнему аллергену), проводимой терапии ИГКС, недавней инфекции верхних дыхательных путей, времени года, пола, расы с уровнем FeNO [16].

В литературе опубликованы статьи с двумя статистическими подходами к расчету частоты аллелей гена *NOS2A*(CCTTT)n при разделении на генотипы. Одни авторы считают генотипами с длинными аллелями (LL) генотипы с *14 или *15 повторами и более (CCTTT)n [10, 17], другие – с *12 повторами и более [8, 18]. В нашем исследовании мы применили второй способ статического расчета, так как у больных бронхиальной астмой определялись аллели с *9–*16 повторами, где наибольшая частота аллеля с *12 повторами – 0,351. Короткие аллели S содержали 9–11 повторов, длинные L – 12–16 повторов. Нам установлено, что для больных бронхиальной астмой с повышенным уровнем FeNO характерна ассоциация аллелей и генотипов, содержащих длинные tandemные повторы L гена *NOS2A*(CCTTT)n, со среднетяжелым течением бронхиальной астмы и с повышенным уровнем IgE. При низком уровне FeNO определена ассоциация аллелей и генотипов, содержащих длинные tandemные повторы L гена *NOS2A*(CCTTT)n, с пониженным ОФВ₁.

У китайских детей (возраст от 5 до 18 лет; $n=291$), больных бронхиальной астмой, при многофакторном регрессионном анализе не установлено ассоциации гена *NOS2*(CCTTT)n с диагнозом бронхиальной астмы ($p=0,949$), атопией ($p=0,305$), IgE-сенситизацией к аэроаллергенам ($p>0,2$ для всех) и уровнем FeNO ($p=0,847$). Показан унимодальный пик распределения аллелей с *12 повторами.

Полученные данные не подтверждают, что *NOS2* является основным геном-кандидатом для бронхиальной астмы или IgE-опосредованных аллергических заболеваний у китайских детей [19].

У взрослых больных с высоким уровнем FeNO (≥ 35 ppb; $n=23$) установлена повышенная экспрессия *iNOS* ($p=0,04$) и *ARGH1* ($p=0,05$) в дыхательных путях, низкие ОФВ₁ ($p<0,001$), ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p=0,0002$) и PC₂₀^{***} ($p<0,001$), подтверждая, что FeNO служит маркером метаболического эндотипа с высоким уровнем аргинина, который клинически характеризуется более выраженной обструкцией и реактивностью дыхательных путей. У больных с низким уровнем FeNO (<35 ppb; $n=29$) определена почти нормальная экспрессия *iNOS* и *ARGH1* ($p>0,05$) и более высокая PC₂₀ ($p<0,001$). Исследования *in vitro* по оценке метаболических эффектов показали, что сверхэкспрессия *iNOS* и коэкспрессия *iNOS* + *ARGH1* в эпителиальных клеточных линиях бронхов человека приводят к большей зависимости от гликолиза и более высокой скорости превращения пирувата в лактат у лиц с высоким FeNO. Фенотип с высоким уровнем FeNO представляет большую часть популяции больных бронхиальной астмой и характеризуется повышенным метаболизмом аргинина, большей реактивностью дыхательных путей и более тяжелым течением заболевания [7].

Так, у взрослых пациентов из Японии со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой не установлено различий между двумя группами генотипов (S/S+ S/L и L/L) по уровню FeNO (30,0 ppb; 16,9–48,2) и концентрации нитритов и нитратов в плазме крови, ОФВ₁, уровню общего IgE и эозинофилов в крови. Определялась ассоциация высокого уровня экспрессии мРНК *NOS2* ($p=0,001$) и ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p=0,038$) с генотипами, содержащими короткие аллели (S/S и S/L), имеющими *11 или менее повторов *NOS2*(CCTTT)n. Кроме того, выявлена ассоциация более высокого риска обострения заболевания с генотипами, содержащими короткие аллели (S/S и S/L) *NOS2* (OR=2,4, 95% ДИ 1,1–5,3). Исследователи предположили, что наличие коротких аллелей (*11 и менее повторов) способствовало ухудшению клинических результатов после лечения бронхиальной астмы у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания [8].

В другом японском исследовании у 91 взрослого больного диагноз бронхиальной астмы был установлен еще в детстве. Средний уровень FeNO до лечения составил 105,1 ppb (10,3–585,0). Больных распределили на 2 группы: генотипы с обеими аллелями коротких ($\leq 14^*$) повторов (S/S) и генотипы с одним длинным аллелем и с одним коротким повтором (L/S или L/L). Средний уровень FeNO до лечения был

*** Концентрация метахолина, вызвавшая уменьшение ОФВ₁ на 20%.

значительно выше у больных с генотипами L/S+L/L *NOS2*(CCTTT)n (154,0±26,8 ppb), чем с генотипами S/S (87,6±9,4 ppb; $p=0,019$). Выявлена также слабая корреляция между уровнем FeNO до лечения и генотипами L/S+L/L *NOS2* (CCTTT)n ($r=0,233$; $p=0,026$). Ассоциации между этими генотипами и специфическими IgE к домашней пыли не установлено. Однако определена слабая корреляция между уровнем в сыворотке крови специфического IgE к домашней пыли и генотипами L/S+ L/L *NOS2*(CCTTT)n ($r=0,224$; $p=0,034$). После лечения уровень FeNO достоверно не различался между двумя группами. Исследователи пришли к заключению, что уровень FeNO не всегда отражает активность эозинофильного воспаления дыхательных путей у японских больных бронхиальной астмой, имеющих короткие повторы S/S *NOS2A*(CCTTT)n [9].

Мы нашли в литературе только одно исследование, в котором выявлена ассоциация *NOS2A* с уровнем FeNO у больных бронхиальной астмой, но в нем исследовались лишь гаплотипы. В нашем исследовании у детей с повышенным уровнем FeNO установлена ассоциация аллеля *А гена *ARGII* (rs3742879) со среднетяжелым течением заболевания. Полученные данные совершенно не противоречат результатам исследования, проведенного в Южной Калифорнии, в котором у детей с бронхиальной астмой (6–11 лет) была выявлена ассоциация гаплотипа *NOS2A* 3 h1000010 с уровнем FeNO, значительно варьировавшая в зависимости от варианта *ARG2*(rs3742879) ($p=0,009$). Среди детей с генотипом AA* *ARGII*(rs3742879) гаплотип *NOS2A* ассоциировался с более высоким уровнем FeNO. Напротив, среди детей, несущих генотип GG* *ARGII*(rs3742879), гаплотип *NOS2A* ассоциировался с более низким уровнем FeNO. Распределение на генотипы проведено по *NOS2A*(CCTTT)n с $\geq 14^*$ повторами. Не установлено ассоциаций респираторной аллергии в анамнезе с уровнем FeNO и *NOS2A* [10]. Исследователи предположили, что гаплотипы *NOS2A* promoter могли влиять на уровень FeNO посредством дифференциальной экспрессии генов. *ARGII*(rs3742879) является детерминантой уровня FeNO, особенно у детей с бронхиальной астмой. Механизм наблюдаемого взаимодействия генов может быть обусловлен конкуренцией за общий субстрат – L-аргинин, поскольку аргиназа была связана с пониженным синтезом оксида азота путем ингибирования экспрессии iNOS на уровне трансляции [20].

Полученные нами данные согласуются со сведениями литературы, утверждающими, что аллели с 8–9 повторами CCTTT гена *NOS2* имеют более низкие уровни транскрипционной активности, чем аллели с 12–15 повторами. У индивидов – носителей аллелей с короткими повторами продуцируется меньше iNOS и, как следствие, вырабатывается меньше оксида азота II. У индивидов – носителей

аллелей с длинными повторами отмечалась более высокая скорость транскрипции iNOS, индуцированная IL-1 β , в ответ на экзогенные стимулы, включая такие патогены, как вирусы и бактерии, что приводит к повышенной продукции оксида азота. К.М. Warpeha и соавт. обнаружили, что повторы 9, 12 и 14 *NOS2A*(CCTTT)n давали прогрессивное увеличение экспрессии генов [12, 17, 21].

Область применения результатов. Измерение уровня FeNO в выдыхаемом воздухе как маркера аллергического воспаления для диагностики или контроля эффективности терапии бронхиальной астмы и связь уровней FeNO с полиморфизмами промотора *NOS2A* может нести важную диагностическую информацию. Анализ экспрессии генов может помочь в определении новых терапевтических подходов, направленных на контроль уровня оксида азота и аллергического воспаления в целом, а также выявить генетические факторы, определяющие предрасположенность к бронхиальной астме.

Выводы

У больных бронхиальной астмой доказано наличие определенной, но неоднозначной и не абсолютной взаимосвязи между уровнем FeNO, детерминирующими его генами NO-синтаз и аргиназы и особенностями течения заболевания. А именно:

- в группе больных с повышенным уровнем FeNO (≥ 20 ppb) установлен ряд ассоциаций, носительства аллелей и генотипов, содержащих короткие tandemные повторы S (9–11) гена *NOS1*(AAT)n с ранним дебютом и тяжелым течением болезни, повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови; носительства аллелей и генотипов, содержащих длинные tandemные повторы L (12–16) гена *NOS2A*(CCTTT)n со среднетяжелым течением болезни, с повышенным уровнем IgE; носительства аллеля *А гена *ARGII*(rs3742879) со среднетяжелым течением болезни; носительства аллеля *G и гетерозиготного генотипа *AG гена *ARGII*(rs3742879) с пониженным уровнем ОФВ₁/ФЖЕЛ; носительства аллелей L и сочетания генотипов SL и LL гена *NOS1*(AAT)n с повышенным уровнем эозинофилов в крови (эозинофилией); сочетания генотипов S/L+L/L гена *NOS1*(AAT)n с грибковой сенсibilизацией. Установлены корреляции между тяжестью заболевания и *NOS1*(AAT)n, возрастом манифестации заболевания и *NOS1*(AAT)n; ОФВ₁/ФЖЕЛ и *ARGII*(rs3742879); обратная связь между эозинофилией в крови и *NOS1*(AAT)n;

- в группе больных с низким уровнем FeNO (<20 ppb) также определен ряд ассоциаций: носительства аллелей и генотипов, содержащих короткие tandemные повторы S (9–11) гена *NOS1*(AAT)n с грибковой сенсibilизацией; носительства аллелей и генотипов, содержащих длинные tandemные повторы L (12–16) гена *NOS2A*(CCTTT)n с пони-

женными ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ; носительства гомозиготного генотипа *GG гена *ARG11*(rs3742879) с эпидермальной сенсibilизацией. При пониженном уровне FeNO определена связь между степенью тяжести бронхиальной астмы и *NOS1*(AAT)n,

степенью эффективности противовоспалительной базисной терапии и *NOS1*(AAT)n; грибковой сенсibilизацией и *NOS1*(AAT)n, а также обратная связь между ОФВ₁ и *NOS2*(CCTTT)n; ОФВ₁/ФЖЕЛ и *NOS2*(CCTTT)n.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES)

1. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2012; 176. [Mizernitsky Yu.L., Tsyplenkova S.E., Mel'nikova I.M. Modern methods of assessing the functional state of the bronchopulmonary system in children. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2012; 176 (in Russ.)]
2. Patsky H.L., Kew K.M., Chang A.B. Review Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. Cochrane Database Systematic Reviews. 2016; Issue 11. Art. NO.: CD011439.
3. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., Irvin C.G., Leigh M.W., Lundberg J.O. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
4. Barnes P.J., Dweik R.A., Gelb A.F., Gibson P.G., George S.C., Grasemann H. et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. Chest 2010; 138(3): 682–692. DOI: 10.1378/chest.09-2090
5. Rao D.R., Phipatanakul W. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. Expert Rev. Clin Immunol 2016; 12(5): 521–530. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1141049
6. Wechsler M.E., Grasemann H., Deykin A., Silverman E.K., Yandava C.N., Israel E. et al. Exhaled nitric oxide in patients with asthma: association with *NOS1* genotype. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(6): 2043–2047.
7. Xu W., Comhair S.A.A., Janocha A.J., Lara A., Mavrikis L.A., Bennett C.D. et al. Arginine metabolic endotypes related to asthma severity. PLoS One 2017; 12(8): e0183066. DOI: 10.1371/journal.pone.0183066
8. Hirai K., Shirai T., Suzuki M., Shimomura T., Itoh K. Association between (CCTTT)n repeat polymorphism in *NOS2* promoter and asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2018; 142(2): 663–665. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.023
9. Sato S., Wang X., Saito J., Fukuhara A., Uematsu M., Suzuki Y. et al. Exhaled nitric oxide and inducible nitric oxide synthase gene polymorphism in Japanese asthmatics. Allergol Internat 2016; 65(3): 300–305. DOI: 10.1016/j.alit.2016.02.007
10. Salam M.T., Bastain T.M., Rappaport E.B., Islam T., Berhane K., Gauderman W.J. et al. Genetic variations in nitric oxide synthase and arginase influence exhaled nitric oxide levels in children. Allergy 2011; 66(3): 412–419. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02492.x
11. Brindicci C., Ito K., Barnes P.J., Kharitonov S.A. Differential flow analysis of exhaled nitric oxide in patients with asthma of differing severity. Chest 2007; 131(5): 1353–1362. DOI: 10.1378/chest.06-2531
12. Warpeha K.M., Xu W., Liu L., Charles I.G., Patterson C.C., Ah-Fat F. et al. Genotyping and functional analysis of a polymorphic (CCTTT) (n) repeat of *NOS2A* in diabetic retinopathy. FASEB J 1999; 13(13): 1825–1832.
13. Maarsingh H., Leusink J., Bos I.S., Zaagsma J., Meurs H. Arginase strongly impairs neuronal nitric oxide-mediated airway smooth muscle relaxation in allergic asthma. Respir Res 2006; 7(1): 6. DOI: 10.1186/1465-9921-7-6
14. Maarsingh H., Zaagsma J., Meurs H. Arginase: a key enzyme in the pathophysiology of allergic asthma opening novel therapeutic perspectives. British J Pharmacol 2009; 158(3): 652–664. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00374.x
15. Leung T.F., Liu E.K., Tang N.L., Ko F.W., Li C.Y., Lam C.W., Wong G.W. Nitric oxide synthase polymorphisms and asthma phenotypes in Chinese children. Clin Exp Allergy 2005; 35(10): 1288–1294.
16. Spanier A.J., Kahn R.S., Hornung R.W., Wang N., Sun G., Lierl M.B. et al. Environmental Exposures, Nitric Oxide Synthase Genes, and Exhaled Nitric Oxide in Asthmatic Children. Pediatr Pulmonol 2009; 44(8): 812–819. DOI: 10.1002/ppul.21071
17. Konno S., Hizawa N., Yamaguchi E., Jinushi E., Nishimura M. (CCTTT)n repeat polymorphism in the *NOS2* gene promoter is associated with atopy. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5): 810–814.
18. Батошаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы и аргиназы в формировании бронхиальной астмы у детей. Медицинская генетика 2017; 16(2): 40–48. [Batozhargalova B.TS., Mizernitsky Yu.L., Dyakova S.E., Petrova N.V., Zinchenko R.A. The role of polymorphic variants of NO synthases and arginase genes in the formation of bronchial asthma in children. Meditsinskaya genetika 2017; 16(2): 40–48 (in Russ.)]
19. Leung T.F., Liu E.K., Li C.Y., Chan I.H., Yung E., Lam C.W., Wong G.W. Lack of association between *NOS2* pentanucleotide repeat polymorphism and asthma phenotypes or exhaled nitric oxide concentration. Pediatric Pulmol 2006; 41(7): 649–655. DOI: 10.1002/ppul.20428
20. Lee J., Ryu H., Ferrante R.J., Morris S.M.Jr., Ratan R.R. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 4843–4848.
21. Sarnelli G., Grosso M., Palumbo I., Pesce M., D'Alessandro A., Zaninotto G. et al. Allele-specific transcriptional activity of the variable number of tandem repeats of the inducible nitric oxide synthase gene is associated with idiopathic achalasia. United Eur Gastroenterol J 2017; 5(2): 200–207. DOI: 10.1177/2050640616648870

Поступила: 07.08.19

Received on: 2019.08.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Наследственная тирозинемия 1-го типа у детей

Г.В. Волюнец¹, А.В. Никитин², Т.А. Скворцова^{2,3}

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

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

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

³ГБУЗ «Морозовская Детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Hereditary tyrosinemia type 1 in children

G.V. Volynets¹, A.V. Nikitin², T.A. Skvortsova^{2,3}

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

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

³Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

К наследственным нарушениям обмена веществ относится группа заболеваний (более 400), при которых дефект того или иного гена изменяет метаболический процесс, что приводит либо к накоплению нежелательных метаболитов, либо к дефициту какого-либо вещества. К этой группе заболеваний относится и наследственная тирозинемия 1-го типа — тяжелое нарушение обмена тирозина, вызванное дефицитом фермента фумарилацетоацетатгидролазы (fumarylacetoacetate hydrolase — FAH), — последнего фермента катаболического пути тирозина. Тирозинемия 1-го типа является аутосомно-рецессивным заболеванием.

В работе представлен обзор литературы, содержащий современные сведения о диагностике и подходах к терапии тирозинемии с использованием нитизинона и низкобелковой диеты, а также собственный анализ клинических проявлений и особенностей лабораторной диагностики наследственной тирозинемии 1-го типа у 17 детей.

Ключевые слова: дети, наследственная тирозинемия, диагностика, лечение, клинические наблюдения.

Для цитирования: Волюнец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Наследственная тирозинемия 1-го типа у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 69–83. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–69–83

Hereditary metabolic disorders include a group of diseases (more than 400) when a defect of a particular gene changes the metabolic process leading either to the accumulation of unwanted metabolites, or to a deficiency of a substance. This group also includes hereditary tyrosinemia type 1, a severe defect of tyrosine metabolism caused by deficiency of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) — the last enzyme of tyrosine catabolic pathway. Tyrosinemia type 1 is an autosomal recessive disorder.

This paper presents a review of literature on the current state of diagnostics and approaches to treatment of tyrosinemia using nitisinone and a low-protein diet, as well as the analysis of clinical manifestations and laboratory diagnostics of hereditary tyrosinemia type 1 in 17 children.

Key words: children, hereditary tyrosinemia, diagnostics, treatment, clinical observations.

For citation: Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Hereditary tyrosinemia type 1 in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64(5): 69–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–69–83

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Волюнец Галина Васильевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5413-9599

volynec_g@mail.ru

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

Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., асс. кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8837-9243

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

Скворцова Тамара Андреевна — к.м.н., доц. кафедры гастроэнтерологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы, главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-6525-8665

119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок д. 1/9, кор. 17

Нарушения обмена веществ классифицируются в соответствии с их клиническими особенностями, типом вовлеченного в патологический процесс фермента и типом их наследования. Они включают генетические дефекты, которые изменяют метаболизм аминокислот, липидов, углеводов, гликозаминогликанов, нуклеотидов и других веществ.

Каждое из этих заболеваний относится к редким, но в совокупности они составляют значительную группу. Было показано, что в целом общий распространенность метаболических заболеваний (включающих нарушения обмена аминокислот, в том числе фенилкетонурию и дефекты цикла образования мочевины, органические ацидемии, галактоземию, первичный лактат-ацидоз, гликогенозы, лизосомные, пероксисомные болезни, а также митохондриальную дисфункцию дыхательной цепи, среди детей, родившихся в Бри-

танской Колумбии), составляет приблизительно 40 случаев на 100 тыс. новорожденных. При этом фенилкетонурия и галактоземия имеют минимальную частоту — примерно 30 случаев на 100 тыс. новорожденных. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что приблизительно у 24 детей из 100 тыс. новорожденных (~60% от общего числа обследованных групп) имелось заболевание, включающее нарушение обмена аминокислот (в том числе фенилкетонурию), органические ацидемии, первичный лактоацидоз, галактоземию или нарушения цикла образования мочевины. Приблизительно 2,3 ребенка на 100 тыс. новорожденных (5%) имеют ту или иную форму нарушений обмена гликогена. Около 8 детей на 100 тыс. новорожденных (20%) страдают лизосомными болезнями накопления; примерно у 3 из 100 тыс. (7–8%) новорожденных выявляются митохондриальные заболевания, а приблизительно у 3–4 на 100 тыс. (7–8%) — пероксисомные болезни [1].

Аминокислоты служат строительным материалом белков и источником азота для таких биологически важных соединений, как гормоны и нейротрансмиттеры. К одному из наиболее тяжелых нарушений катаболизма тирозина относится наследственная тирозинемия 1-го типа (OMIM 276700) [2, 3].

Тирозин — заменимая аминокислота, которая входит в состав животных и растительных белков, поступает в организм человека в составе пищи, а также синтезируется в организме из фенилаланина. Как и все аминокислоты, тирозин участвует в образовании структурных, иммунных и ферментных белков. В природе он служит основой в синтезе таких биологически активных соединений, как норадреналин, адреналин, тироксин, мескалин, меланин, тирамин, морфин, кодеин, папаверин. Симптомами недостаточности тирозина в организме человека служат признаки нарушения функции щитовидной железы и надпочечников, пигментного обмена, гипотония.

Тирозин вместе с фенилаланином относится к глюкогенным и кетогенным аминокислотам. Тирозин отличается от фенилаланина только наличием гидроксильной (—ОН—) группы, присоединенной к бензольному кольцу. Поэтому тирозин также известен как 4-гидроксифенилаланин. В клетках фенилаланин обычно включен в полипептидные цепи или может гидроксироваться до тирозина при помощи фермента фенилаланингидроксилазы (phenylalanine hydroxylase — PAH). Таким образом, деградация фенилаланина происходит по катаболическому пути тирозина.

Около 2/3 тирозина подвергается переаминированию в печени. Реакция переаминирования зависит в основном от двух факторов: способности печени синтезировать участвующие в метаболизме тирозина ферменты и наличия гормонов надпочечников.

В метаболизме тирозина участвуют пять ферментов, которые в конечном счете, приводят к превращению тирозина в фумарат и ацетоацетат.

— На первой стадии происходит реакция преобразования тирозина в 4-гидроксифенилпировиноградную кислоту, которая катализируется ферментом тирозинаминотрансферазой (tyrosine aminotransferase — TAT). В качестве акцептора аминогрупп тирозинаминотрансфераза использует α -кетоглутарат, что приводит к образованию глутамата.

— На втором этапе происходит окисление 4-гидроксифенилпировиноградной кислоты до гомогентизиновой кислоты с помощью фермента *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназа (*p*-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase — HPPD).

— Гомогентизиновая кислота окисляется гомогентизатоксидазой (homogentisate oxidase — HGO) до 4-малеилацетоацетата.

— Четвертым ферментом катаболизма тирозина служит малеилацетоацетатизомераза (maleylacetoacetate isomerase — MAAI), также известная как глутатион-S-трансфераза-z-1 (glutathione S-transferase zeta (ζ) 1 — GSTZ1), которая превращает малеилацетоацетат в 4-фумарилацетоацетат.

— Заключительный этап — расщепление фумарилацетоацетата до фумарата и ацетоацетата (ацетоуксусной кислоты) при участии фермента фумарилацетоацетатгидролазы (fumarylacetoacetate hydrolase — FAH). Конечный продукт катаболизма тирозина фумарат непосредственно питает цикл трикарбоновых кислот, в то время как ацетоацетат активируется специфической коэнзим-A-трансферазой с образованием ацетоацетилкоэнзима A, который участвует в мевалонатном пути и играет роль в биосинтезе холестерина, а также в кетогенезе.

Дефекты 4 из 5 ферментов, участвующих в катаболизме тирозина, приводят к развитию 7 известных в настоящее время аутосомно-рецессивных нарушений обмена веществ (табл. 1). Недостаточность тирозинаминотрансферазы — первого фермента пути катаболизма тирозина — приводит к развитию наследственной тирозинемии 2-го типа (OMIM 276600), также называемой синдромом Ричнера—Ханхарта. Тирозинемия 2-го типа сопровождается повышением уровня тирозина в крови и моче. Клинический фенотип включает умственную отсталость, болезненные высыпания на роговице, фотофобию, кератит и болезненный пальмоплантарный гиперкератоз [4].

Мутации, приводящие к снижению активности *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназы — второго фермента катаболизма тирозина, могут способствовать развитию хокинсинурии (OMIM 140350) или наследственной тирозинемии 3-го типа (OMIM 276710; см. табл. 1). Хокинсинурия имеет аутосомно-доминантный тип наследования, тогда как тирозинемия 3-го типа наследуется аутосомно-рецессивно [5]. При хокинсинурии выявляются

транзиторный метаболический ацидоз и гипертирозинемия. Симптомы заболевания исчезают в течение первого года жизни, но хокинсин у пациентов выделяется с мочой на протяжении всей жизни [6]. В лечении предлагается кормление исключительно грудным молоком с добавлением аскорбиновой кислоты. Для мониторинга реакции на лечение рекомендуется количественная оценка аминокислот. Если тирозинемия сохраняется, употребление белка должно быть снижено с помощью диеты с низким содержанием тирозина. Молекулярные исследования могут быть использованы для подтверждения этиологии заболевания пациента [7].

Наследственная тирозинемия 3-го типа — крайне редкое заболевание, клинические признаки которого включают умеренную умственную отсталость и/или судороги и, что примечательно, отсутствие повреждения печени [5]. Следует отметить, что задержка созревания функциональной активности фермента *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназы приводит к транзиторной тирозинемии у новорожденного. Это состояние доброкачественное и исчезает самопроизвольно, без осложнений [2, 8].

Дефект гомогентизатоксидазы — третьего фермента, участвующего в метаболизме тирозина, приводит к появлению первого описанного в истории наследственного нарушения обмена веществ — алкаптонурии (OMIM 203500) [9]. Это заболевание не опасно для жизни, и обычные последствия его охроноз (сине-черное изменение цвета тканей) и артрит [10]. Накопление гомогентизиновой кислоты в моче приводит к потемнению мочи на воздухе.

Дефицит активности фермента малеилацетатизомеразы (OMIM 603758), по-видимому, является доброкачественным состоянием, так как у индивидуумов с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *GSTZ1* и низким уровнем активности фермента клинические признаки заболевания отсутствовали, несмотря на повышенный уровень сукцинилацетона в крови и моче [11].

Наконец, дефект последнего фермента пути катаболизма тирозина — фумарилацетатгидролазы — вызывает наследственную тирозинемия 1-го типа (OMIM 276700), которая представляет собой прогрессирующее нарушение функции печени в сочетании с дисфункцией почечных канальцев [2, 8].

Тирозинемия 1-го типа — наиболее тяжелое заболевание, связанное с нарушением метаболизма тирозина, частота которого во всем мире составляет около 1:100 тыс. новорожденных. Однако в некоторых регионах она может быть намного выше [12]. Наибольшая распространенность тирозинемии 1-го типа обнаружена в регионе Saguenay-Lac-St-Jean (Квебек-Прованс, Канада), где 1:1846 детей имеют заболевание, а 1 из 22 является носителем аллеля болезни [13–15]. В этой популяции наиболее часто (~90%) встречается мутация сайта сплайсинга с.1062+5G>A (IVS12+5G→A), она также встречается примерно у 1/3 пациентов с тирозинемией 1-го типа из широкого круга этнических групп в большом географическом распределении [12, 14, 15].

Второй мутационный кластер при наследственной тирозинемии 1-го типа обнаружен в финской популяции rohjanmaa, где распространенность заболевания составляет 1:5 тыс. населения, в то время

Таблица 1. Заболевания, ассоциированные с нарушением катаболизма тирозина

Table 1. Diseases associated with impaired tyrosine catabolism

Фермент	Заболевание	Распространенность	Уровень тирозина в плазме, мкмоль/л	Клинические признаки
TAT	Наследственная тирозинемия 2-го типа (OMIM: 276,600)	Низкая	↑370–3300	Кератоз, кератит, высыпания на роговице, умственная отсталость
	Наследственная тирозинемия 3-го типа (OMIM: 276710)	Очень низкая	↑355–640	Умственная отсталость, атаксия
HPPD	Хокинсурия (OMIM: 140350)	Очень низкая	↑196	Транзиторный метаболический ацидоз в младенческом возрасте
	Транзиторная тирозинемия новорожденных	30–50% недоношенных детей	↑До 2000	Бессимптомная
HGO	Алкаптонурия (OMIM 203500)	Частая	Нормальный	Артрит, охроноз
MAAI	(OMIM: 617596)	Очень редкая	↑1000	Неопределенные
FAH	Наследственная тирозинемия 1-го типа (OMIM: 276700)	Низкая	↑400–800	Дисфункция печени и почек

Примечание. TAT — тирозинаминотрансфераза; HPPD — *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназа; HGO — гомогентизатоксидаза; MAAI — малеилацетатизомеразы; FAH — фумарилацетатгидролаза; ↑ — повышение уровня тирозина в плазме крови.

как общая распространенность тирозинемии 1-го типа в Финляндии оценивается как 1:60 тыс. населения [16–19]. Наиболее частой мутацией в Финляндии является с.786G>A (p.W262X), которая была обнаружена в 9 из 10 аллелей у больных с тирозинемией 1-го типа в этой стране [19].

Третий кластер мутаций в гене *FAH* встречается у иммигрантов из Пакистана, проживающих преимущественно в Бирмингеме (Великобритания) [20].

Сообщалось, что 78 мутаций вызывают тирозинемии 1-го типа, и их распределение во всем мире недавно было проанализировано [12]. Наиболее распространенный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *FAH* — с.1062+5G>A (IVS12+5G>A), за которым следуют с.554-1G>T (IVS6-1G>T) и с.786G>A (p.W262X). Мутации в гене *FAH* были зарегистрированы во всем мире, за исключением Центральной Америки и островов Океании [12].

Ген *FAH* расположен на длинном плече 15-й хромосомы в положении 25.1 (15q25.1; геномные координаты chr12:103,230,663-103,352,188 (GRCh37/hg19)) [21]. Соответствующий белок (фумарилацетоацетатгидролаза, EC:3.7.1.2) представляет собой металлоэнзим, структура которого была определена с помощью кристаллографии [22]. Фумарилацетоацетатгидролаза — цитозольный гомодимерный фермент, состоящий из двух субъединиц молекулярной массой 46 кДа, который в основном экспрессируется в печени и почках. Он также экспрессируется, хотя на более низком уровне, в таких клетках, как фибробласты, амниоциты, ворсинки хориона, эритроциты и олигодендроциты.

Будучи последним ферментом катаболического пути тирозина, фумарилацетоацетатгидролаза катализирует превращение фумарилацетоацетата в фумарат и ацетоацетат [23].

Дефицит фумарилацетоацетатгидролазы первоначально был связан с повышением уровня печеночных трансаминаз, а также с повышением уровня тирозина, метионина и фенилаланина в плазме крови и с повышенной концентрацией в моче метаболитов тирозина (*p*-гидроксифенилпирувата, *p*-гидроксифениллактата и *p*-гидроксифенилацетата).

Гипертирозинемия может быть вызвана множеством других состояний, влияющих на функцию печени, а также служит признаком транзиторной тирозинемии новорожденного [2, 8].

У пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа обычно имеется высокий уровень α -фетопротеина в плазме (α -fetoprotein — AFP) и, что наиболее важно, высокий уровень сукцинилацетона в плазме и моче — единственный достоверный маркер прогноза заболевания. Уровень сукцинилацетона широко используется для скрининга тирозинемии 1-го типа, и его наличие может быть напрямую связано с отсутствием активности фумарилацетоацетат-

гидролазы. Действительно, отсутствие данного фермента приводит к накоплению фумарилацетоацетата и 4-малеилацетоацетата, которые затем восстанавливаются с формированием сукцинилацетоацетата. В результате последующего декарбоксилирования сукцинилацетоацетата образуется сукцинилацетон. Фумарилацетоацетат и сукцинилацетон — наиболее разрушительные метаболиты, накапливающимися в результате дефицита фумарилацетоацетатгидролазы, и были предприняты значительные усилия, чтобы выяснить, с помощью каких молекулярных механизмов эти соединения вызывают тяжелый фенотип заболевания, наблюдаемый при наследственной тирозинемии 1-го типа.

Фумарилацетоацетат — электрофильное соединение, предположительно повреждающее ДНК. Хотя его прямое воздействие на ДНК еще предстоит выяснить, в анализе с использованием клеточных линий показано, что оно оказывает мутагенное действие, хотя и на гораздо более низком уровне, чем классические мутагены [24]. Фумарилацетоацетат индуцирует нестабильность генома посредством активации сигнального пути ERK (extracellular signal-regulated kinase) [25], который приводит к выживанию, пролиферации и увеличению подвижности клеток [26]. Более того, он вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз за счет истощения глутатиона [25]. Следовательно, глутатион — главный участник окислительно-восстановительного гомеостаза — снижает мутагенность фумарилацетоацетата в культивируемых клетках [25] и предотвращает неонатальную гибель при тирозинемии 1-го типа [27]. На клеточном уровне также показано, что стресс, вызванный накоплением фумарилацетоацетата, вызывает белковый ответ в эндоплазматическом ретикулуме [28]. Кроме того, установлено, что фумарилацетоацетат ингибирует 6 из 7 ДНК-гликозилаз человека, участвующих в эксцизионной репарации ДНК и в удалении большого спектра мутагенных азотистых оснований, образующихся в результате окислительного повреждения ДНК, у пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа. Это может усиливать мутагенез и указывать на важный механизм развития гепатоцеллюлярной карциномы и соматического мозаицизма [29]. Изложенное согласуется с предыдущим сообщением, показавшим, что экспрессия ДНК-гликозилазы OGG1 и белка эксцизионной репарации нуклеотидов ERCC1 были снижены в лимфоцитах двух пациентов с тирозинемией 1-го типа [30]. Нарушение пути эксцизионной репарации ДНК должно способствовать накоплению окислительного повреждения ДНК, что приведет к увеличению мутагенных изменений. Следует отметить, что истощение глутатиона из-за накопления фумарилацетоацетата, вероятно, косвенно влияет на репарацию ДНК, так как для этого процесса также важен окислительно-восстановительный гомеостаз [31, 32].

В отличие от фумарилацетоацетата сукцинилацетон не оказывает мутагенного воздействия на ДНК [24], и не доказано, что он оказывает ингибирующее действие на ДНК-гликозилазы [29]. Токсичность сукцинилацетона главным образом зависит от его способности быть конкурентным ингибитором дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты — фермента, ответственного за превращение δ -аминолевулиновой кислоты в порфобилиноген — предшественника синтеза гема. Это ингибирование приводит к накоплению δ -аминолевулиновой кислоты в организме и ее экскреции с мочой. δ -Аминолевулиновая кислота ассоциировалась с митохондриальной токсичностью, токсическими поражениями печени, раком печени и психоневрологическими проблемами. Действительно, избыток δ -аминолевулиновой кислоты снижает уровень гема, необходимого для синтеза цитохрома/гемопротеинов, и увеличивает уровень железа в митохондриях, что приводит к дефициту гема, снижению регуляции митохондриальной цитохромоксидазы и развитию общей митохондриальной токсичности [33]. Соответственно сукцинилацетон широко используется в качестве ингибитора синтеза гема при создании митохондриальной модели нагрузки железом, которая аналогична таковой при атаксии Фридрейха [33, 34]. На тканевом уровне сукцинилацетон вызывает транспортную дисфункцию мембран почек, изменяя текучесть мембран и, возможно, нарушая нормальную их структуру. Действительно, было показано, что он вызывает дисфункцию почечных канальцев в нормальных почках крыс, имитируя синдром Фанкони человека [35, 36].

Тирозинемия 1-го типа характеризуется прогрессирующим заболеванием печени и дисфункцией почечных канальцев, приводящей к гипофосфатемическому рахиту. Более того, именно это наследственное нарушение обмена веществ сопровождается самой высокой частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы [37].

Наследственная тирозинемия 1-го типа подразделяется в зависимости от возраста манифестации симптомов и совокупности клинических проявлений на три основные формы течения заболевания: острую, подострую и хроническую [2, 23, 38].

Острая форма наследственной тирозинемии 1-го типа дебютирует в возрасте первых 2 мес жизни и характеризуется главным образом тяжелой печеночной недостаточностью, связанной с циррозом печени, гепато- и спленомегалией, нарушенной свертываемостью крови и гипогликемией, приводящими к смерти в первые месяцы жизни. Дисфункция почечных канальцев, сопровождающаяся синдромом Фанкони и рахитом, считаются отличительными признаками наследственной тирозинемии 1-го типа [2, 8].

Подострая форма похожа на острую, но симптомы появляются между 2 и 6 мес жизни [38].

Хроническая форма изначально менее агрессивна и дебютирует после 6 мес жизни. Начало заболевания бывает достаточно тяжелым и прогрессирующим. Представляют проблему также такие почечные проявления, как проксимальная тубулопатия. У пациентов наблюдается нарушение функции реабсорбции в почечных канальцах, приводящее к синдрому Фанкони, ацидозу, генерализованной аминоацидурии, резистентному к витамину D гипофосфатемическому рахиту и задержке роста [39, 40].

Наследственная тирозинемия 1-го типа характеризуется постепенными изменениями печени, приводящими к циррозу и развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Фактически риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при этом заболевании считается самым высоким среди всех нарушений обмена веществ [8, 37]. Ранее сообщалось, что гепатоцеллюлярная карцинома формируется у 37% пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа старше 2 лет [41], но последующие исследования в Скандинавии [42] и Квебеке [8] показали более низкую частоту гепатоцеллюлярной карциномы (~15%), вероятно, вследствие трансплантации печени и улучшения способов лечения. Гепатоцеллюлярная карцинома у пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа развивается в более раннем возрасте, чем при других наследственных болезнях обмена (часто до 5 лет) [37].

Как упомянуто ранее, дефицит фумарилацетоацетатгидролазы приводит к повышению концентрации в плазме аминокислот тирозина, фенилаланина и метионина, а также выделению с мочой необычных метаболитов тирозина, таких как сукцинилацетон [2, 8]. Хотя повышенный уровень тирозина и α -фетопротеина в плазме крови указывают на наследственную тирозинемию 1-го типа, наиболее надежный биохимический диагностический маркер данного заболевания — это наличие сукцинилацетона в моче, крови и амниотической жидкости [43, 44]. В Квебеке, где наблюдается высокая заболеваемость наследственной тирозинемией 1-го типа, в 1970 г. была разработана программа скринингового обследования новорожденных, которая состоит из измерения уровня сукцинилацетона в пятнах высушенной крови. В настоящее время в качестве чувствительного и быстрого метода для скрининга на наследственную тирозинемию 1-го типа используется хроматографический метод tandemной масс-спектрометрии для измерения уровня сукцинилацетона [45]. Пренатальная биохимическая диагностика может быть проведена путем измерения уровня сукцинилацетона в амниотической жидкости, отобранной между 14-й и 16-й неделями беременности [46]. Однако при использовании этого метода были зарегистрированы ложноположительные результаты.

Для диагностики также применяется ферментативный анализ крови или образцов биопсии печени,

основанный на измерениях уровня активности фумарилацетоацетатгидролазы [16–18]. Однако на образцах печени этот метод не всегда надежен, поскольку у некоторых пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа наблюдается мозаичная экспрессия фумарилацетоацетатгидролазы в печени из-за реверсии мутации [47].

Кроме того, выполняются генетические диагностические тесты, направленные на выявление мутаций в гене фумарилацетогидролазы (*FAH*), кодирующем белок фермента, если семейный анамнез или происхождение пациента предполагают, что один из родителей может быть носителем мутации гена. Этим исследованиям способствовали технический прогресс, достигнутый за последнее десятилетие, и выявление преобладающих мутаций в определенных этнических группах [14]. Лучший пример этого — генетический скрининг-тест, разработанный для выявления наиболее распространенной мутации, обнаруживаемой при наследственной тирозинемии 1-го типа (с.1062+5G>A, IVS12+5G→A) [48]. Метод основан на амплификации области геномной ДНК, содержащей мутацию, с помощью полимеразной цепной реакции с последующим ферментативным расщеплением амплифицированной последовательности, чтобы отличить мутантный аллель от последовательности дикого типа. С тех пор были разработаны подобные молекулярные тесты для большинства мутаций, которые могут быть выполнены в крови, ворсинках хориона или культивируемых амниоцитах. С улучшением новых технологий секвенирования становится очень просто выполнять секвенирование гена *FAH*.

До 90-х годов прошлого века единственным методом лечения наследственной тирозинемии 1-го типа была трансплантация печени. Пациенты придерживались строгой диеты с низким потреблением фенилаланина и тирозина. Хотя диетологическое лечение было полезно вначале, оно не полностью предотвращало повреждение печени и дисфункцию почек.

Ортотопическая трансплантация печени проводится в наиболее тяжелых случаях наследственной тирозинемии 1-го типа из-за рисков, связанных с операцией. Ортотопическая трансплантация печени по существу излечивает, но не полностью корректирует метаболические нарушения при наследственной тирозинемии 1-го типа, поскольку почки продолжают выделять сукцинилацетоацетат, сукцинилацетон и δ -аминолевулиновуло кислоту с мочой [39, 49, 50]. Только у 50% пациентов с трансплантированной печенью наблюдается частичное улучшение функции почек, но все еще сохраняется изменение их размера и структуры [39].

В 1992 г. для лечения наследственной тирозинемии 1-го типа впервые был использован 2-(2-нитро-4-трифторметилбензоил) циклогексан-1,3-дион (2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3 cyclohexanedione — NTBC, Nitisinone) — нитизинон [51]. Он действует путем ингибирования второго фермента катаболического пути тирозина — *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназы. Преимущество блокирования пути на этом этапе заключается в том, что в результате не накапливаются фумарилацетоацетат и 4-малеилацетоацетат и, следовательно, также не накапливается сукцинилацетон, что не вызывает повреждений печени.

При использовании нитизинона уровень тирозина в сыворотке крови повышается, что служит основанием для ограничения в диете тирозина и фенилаланина как предшественника тирозина, путем назначения специализированной низкобелковой диеты и смесей, не содержащих этих аминокислот. В Российской Федерации зарегистрированы продукты на основе аминокислот, не содержащие тирозин и фенилаланин: XPHEN, TYR Тирозидон («SHS Нутриция Адванс», Великобритания); TYR Анамикс Инфант («SHS Нутриция Адванс», Великобритания), а также продукты российского производства: Нутриген 14-phe-tyr, Нутриген 20-phe-tyr, Нутриген 40-phe-tyr, Нутриген 70-phe-tyr (ЗАО «Инфарм», Россия).

После введения нитизинона ожидаемая продолжительность жизни пациентов с наследственной тирозинемией 1-го типа значительно увеличилась. Однако на фоне лечения нитизиноном концентрация тирозина существенно возрастает. Это служит показанием к назначению диетологической терапии во избежание возможных нейрокогнитивных проблем. Основная цель такого лечения при наследственной тирозинемии 1-го типа — обеспечение адекватного питания для нормального роста и развития ребенка при строгом контроле уровня тирозина в крови (и в тканях). Хотя четко определенных целевых уровней не существует, концентрация тирозина ниже 400 мкмоль/л считается безопасной. Для достижения этого необходима диета с ограничением натурального пищевого белка, а вместе с ним фенилаланина и тирозина и дополненная специальной смесью аминокислот, не содержащей тирозин и фенилаланин. Диетологическое лечение может вызывать затруднения из-за нескольких различных проблем. Если рвота и диарея относятся к основным клиническим проявлениям, то для наверстывания роста необходимо частое кормление с повышенной энергетической составляющей пищей с низким содержанием белка. Диетологическое лечение обычно легче начинать в случае, если диагноз ставится сразу после рождения, когда младенцы еще достаточно здоровы. При развитии вкуса у ребенка 2–3 мес жизни и вследствие разницы во вкусе аминокислотных смесей по сравнению с обычной смесью и грудным молоком трудности с лечением увеличиваются. Следовать диетологическому лечению еще сложнее, чем принимать лекарства. Дети более стар-

шего возраста и подростки часто нарушают диету и неохотно придерживаются строгого режима. Следовательно, пациентам и членам семьи нужно регулярно получать необходимую информацию и проходить обучение по вопросам питания. Междисциплинарный подход к лечению детей с наследственной тирозинемией 1-го типа с участием педиатров и врачей других специальностей, диетологов, психологов и социальных работников имеет неоспоримые преимущества для ведения таких пациентов [52].

Использование нитизинона в сочетании с диетой с низким содержанием тирозина и фенилаланина оказалось очень эффективным в предотвращении прогрессирования тирозинемии 1-го типа и лечении дисфункции печени и почек [53–55]. Нитизинон особенно эффективен в раннем возрасте [55], но все еще нет уверенности, будет ли этого достаточно для предотвращения проблем в отдаленном будущем. Например, у одного ребенка было зарегистрировано отсутствие ответа на нитизинон [56], а высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы отмечался при введении нитизинона детям после 2-летнего возраста [57–59]. Около 10% больных не отвечают на терапию данным препаратом, что подтверждается результатами биохимического мониторинга с оценкой уровня сукцинилацетона в моче, показателей функциональных проб печени, уровня α -фетопротеина в крови. Такие пациенты — потенциальные претенденты на трансплантацию печени [42].

Было доказано, что при раннем начале специфической терапии нитизиноном снижается необходимость ранней трансплантации органов, увеличивается выживаемость более чем в 90% случаев, улучшаются функции печени, предупреждается развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, происходит коррекция канальцевого ацидоза почек [55, 58, 60, 61]. Лечение эффективно на стадии как цирроза печени, так и острой печеночной недостаточности. Хороший эффект терапии получен даже при позднем начале лечения. Однако чем раньше начата специфическая терапия, тем лучше ее эффект.

Доказано, что при ранней манифестации течение наследственной тирозинемии 1-го типа имеет прогностически неблагоприятный характер. Установлено, что двухлетняя выживаемость детей, у которых заболевание было диагностировано в первые 2 мес жизни и которые не получали патогенетическую терапию, составляла около 29%, а двухлетняя выживаемость детей, у которых диагноз устанавливался в возрасте от 2 до 6 мес — 74%. Если заболевание диагностировалось после 6-месячного возраста, то двухлетней выживаемость возрастала до 96% [38].

Цель исследования: анализ особенностей клинических проявлений и изменений лабораторных показателей у детей с наследственной тирозинемией 1-го типа.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинических проявлений и результатов лабораторного обследования 17 детей с наследственной тирозинемией 1-го типа. Возраст больных составил от 5 мес до 12 лет (средний 12 лет 3 мес $\pm$ 6 мес) — сплошное исследование. Соотношение полов было примерно одинаковым: 8 мальчиков и 9 девочек. Из них 5 пациентов в зависимости от варианта течения заболевания были отнесены к группе с наследственной тирозинемией 1А типа (острое течение) и 12 пациентов имели хроническое течение болезни, соответствующее 1Б типу.

Возраст детей с наследственной тирозинемией 1-го типа на момент обследования в клинике был в диапазоне от 5 мес до 12 лет 3 мес; при этом у 10 детей, госпитализированных в возрасте до 2 лет, средний возраст был 12,3 $\pm$ 5,8 мес, а у 7 детей, госпитализированных в возрасте старше 3 лет — 75,3 $\pm$ 40,8 мес (6,2 $\pm$ 3,4 года).

Критерии включения:

- возраст от 0 до 18 лет;
- лабораторные признаки холестаза;
- установленный диагноз наследственной тирозинемии 1-го типа.

Критерии исключения:

- холестаз неустановленной этиологии.

Анализ особенностей течения заболевания включал данные анамнеза жизни и болезни пациентов, в том числе оценку течения беременности у матерей пациентов, антропометрические данные при рождении детей, клинические проявления дебюта заболевания и сроки его возникновения, результаты клинико-диагностических исследований, в том числе в дебюте заболевания, проведенные по месту жительства и при первой госпитализации в клинику.

Всем детям проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на аппарате Logiq-9 («GE HC», США) датчиками 5–14 МГц.

У всех больных выполняли биохимическое исследование крови с определением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, фибриногена, протромбина по Квику, холестерина, билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, общего белка и альбумина, фосфора, кальция общего и ионизированного.

Молекулярно-генетическое исследование — секвенирование кодирующих и прилежащих интронных областей экзонов гена *FAH* — проведено 17 пациентам в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России.

В ходе исследования выполнен ретроспективный анализ клинических проявлений наследственной тирозинемии 1-го типа у детей.

Протоколы исследования были одобрены независимыми локальными этическими комитетами. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных проведена в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS Statistic (version 20) и StatSoft Statistica (версия 6,0). Количественные переменные описывали числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), m — стандартная ошибка среднего. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР). При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод — критерий Манна—Уитни. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ диагностической значимости клинико-лабораторных показателей в дебюте заболевания в зависимости от возраста при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом многофакторного статистического анализа и построения ROC-кривых. Количественную интерпретацию ROC-анализа осуществляли по показателю AUC (area under curve) — численное значение клинической значимости диагностического теста. По экспертной шкале для значений AUC показатель в пределах 0,5–0,6 свидетельствует о неудовлетворительном качестве диагностического теста, в пределах 0,6–0,7 — о среднем качестве, в пределах 0,7–0,8 — о хорошем качестве, в пределах 0,8–0,9 — очень хорошем, 0,9–1,0 — отличном качестве диагностического теста. Информативность показателя оценивали по величине площади под кривой и считалась достоверной при $AUC > 0,6$.

Результаты и обсуждение

У 8 из 17 пациентов на момент первичной госпитализации диагноз наследственной тирозинемии I-го типа был установлен в других медицинских учреждениях. Из них 3 уже получали специфическую патогенетическую терапию нитизиноном, а 5 детей начали специфическое лечение лишь через 2 мес — 2 года 11 мес после верификации диагноза.

Анализ историй развития детей показал, что при рождении антропометрические данные (масса и длина тела) у всех пациентов были в пределах референсных значений. У 9 детей, которые не получали специфическое лечение, на первом году жизни отмечалась задержка психомоторного развития и отставание в физическом развитии.

При изучении анамнеза заболевания выявлено, что у 7 детей из 17 дебют заболевания произошел в возрасте первых 3 мес жизни (из них у 5 пациентов диагностирована наследственная тирозинемия

IA типа). У 4 пациентов заболевание дебютировало в возрасте 4–6 мес, у 4 — от 7 мес до 1 года, у 2 детей — в возрасте старше года. У 8 из 17 детей (из них у 6 пациентов диагностирована наследственная тирозинемия IA типа) в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры тела до фебрильной и субфебрильной, что трактовалось как проявления острого респираторного заболевания. У 4 детей первыми проявлениями болезни были диарея и рвота, что расценивалось как острая кишечная инфекция. Двое детей находились на лечении в хирургическом стационаре с диагнозом «инвагинация кишечника» и «динамическая непроходимость кишечника». У одного ребенка с подострым течением (наследственная тирозинемия IB типа) выявлялись клинические признаки полинейропатии. У 2 пациентов были повторные носовые кровотечения. У 4 детей в дебюте заболевания отмечалась желтуха.

При осмотре у 14 детей выявлялись признаки гепато- и гепатоспленомегалии (у 9, т.е. примерно у 50% обследованных больных, — гепатомегалия, у 5 — гепатоспленомегалия). В 7 случаях гепато-/гепатоспленомегалия сопровождалась асцитом, верифицированным при УЗИ.

По данным анамнеза, дебют заболевания в возрасте первых 3 мес жизни возник у всех 5 детей с наследственной тирозинемией IA типа и у 2 — с наследственной тирозинемией IB типа. Ввиду раннего дебюта заболевания внешние признаки рахита у этих 7 пациентов не выявлен, поэтому не у всех детей была проведена оценка лабораторных признаков вторичной нефропатии. При комплексном обследовании у 10 детей (у 7 пациентов с различными деформациями скелета и у 3 — методом случайного поиска) выявлены лабораторные признаки острого рахита, характеризующиеся повышением активности щелочной фосфатазы и снижением уровня фосфора в крови, что обуславливало необходимость более углубленного обследования и последующей верификации заболевания.

Из 17 детей 5 длительное время наблюдались в различных клиниках с диагнозами: злокачественная опухоль печени (в течение 1 и 2 мес), гликогеновая болезнь 4-го типа (в течение 7 мес и 3 лет), мукополисахаридоз 4-го типа (в течение 4 лет).

У 7 детей с наследственной тирозинемией IB типа в дебюте заболевания в возрасте от 7 мес до 2 лет отмечались выраженные клинические признаки рахита, характеризующиеся не только рахитическими «четками», «браслетками», но и значительной деформацией костей черепа (лобных бугров), X-образной деформацией ног, вальгусной установкой стоп, которые не купировались при длительном использовании противорахитических средств. К 1–5 годам у пациентов формировались стойкие изменения скелета: у одного ребенка к возрасту 1 года 2 мес отмечалась выраженная деформация голеней;

у одного ребенка к двум годам развилась тяжелая деформация нижних конечностей, вплоть до потери опорной функции, вывиха коленных чашечек и тазобедренных суставов; у одного ребенка к 5 годам сформировалась выраженная деформация позвоночника и грудной клетки с развитием дыхательной недостаточности 2Б степени.

При обследовании по месту жительства детям проводился клинический анализ крови. При этом анемический синдром диагностирован у 12 из 17, из них 5 в связи со снижением уровня гемоглобина в крови до критического (19–25 г/л при норме 110–145 г/л) неоднократно проводились инфузии эритроцитарной массы. У 7 пациентов выявлена тромбоцитопения; 8 детям была выполнена коагулограмма, по результатам которой у всех обнаружались признаки коагулопатии, характеризующиеся удлинением протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижением протромбинового индекса и уровня фибриногена, что можно объяснить нарушением функции печени.

При исследовании биохимических показателей крови (табл. 2) у 11 из 17 детей определялось повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, у 4 отмечалась гипербилирубинемия. У 4 детей выявлялась гипогликемия. Снижение уровня альбуминов наблюдалось приблизительно у 8 из 17 детей, что клинически проявлялось безбелковыми отеками и асцитом. У одного пациента диагностирован гидроторакс.

Увеличение селезенки по результатам УЗИ органов брюшной полости органов брюшной полости до $122,2 \pm 5,4\%$ от возрастной нормы отмечалось примерно у 9 из 17 детей.

Показатели непрямого фиброэластометрии колебались в диапазоне от 7,2 до 26,5 кПа и составили $21,5 \pm 3,5$ кПа, что соответствует градации F4 по шкале METAVIR — цирроз печени; у одного больного в возрасте 6 мес показатели соответствовали градации F1 по шкале METAVIR — минимальный фиброз печени.

Многофакторный статистический анализ данных анамнеза жизни и болезни, результатов клинко-диагностических методов исследования позволил выделить признаки, значимые для диагностики наследственной тирозинемии 1-го типа в максимально ранние сроки.

У 4 пациентов в дебюте заболевания отмечалась желтушность кожи и слизистых оболочек ($AUC=0,664$; чувствительность 42,8%, специфичность 90,0%; рис. 1, а).

У детей старше 3 мес диагностически значимым критерием было наличие клинических и лабораторных признаков рахита ($AUC=0,757$; чувствительность 71,4%, специфичность 80,0%; рис. 1, б).

Из гематологических показателей значимым критерием для диагностики наследственной тирозинемии 1-го типа в дебюте заболевания у детей как первых 3 мес жизни, так и более позднего возраста, является наличие анемического синдрома, который показал высокий уровень чувствительности ($AUC=0,629$; чувствительность 85,7%, специфичность 40,0%; рис. 2, а). Диагностически значимым признаком у детей в дебюте заболевания является

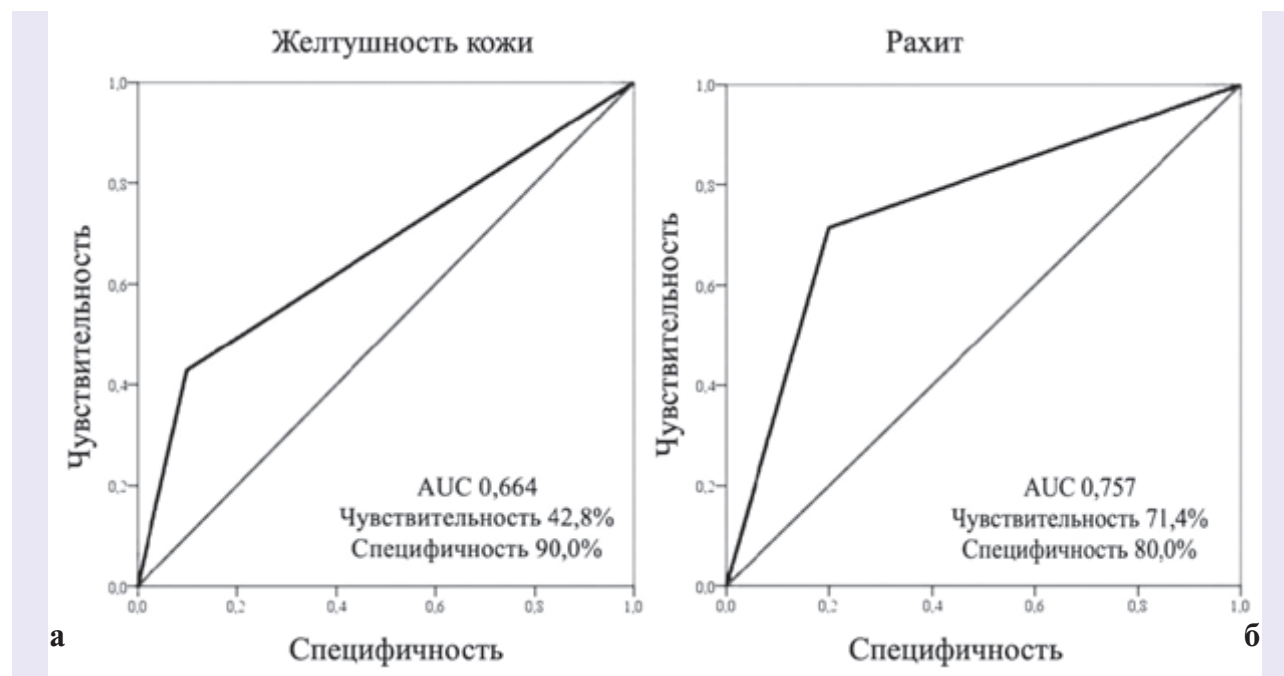


Рис. 1. Диагностическая значимость признаков желтухи и рахита в дебюте наследственной тирозинемии 1-го типа.

Fig. 1. The diagnostic significance of jaundice and rickets in the debut of hereditary tyrosinemia type 1.

также тромбоцитопения (AUC=0,757; чувствительность 71,4%, специфичность 80,0%; рис. 2, б).

Анализ результатов УЗИ органов брюшной полости подтверждал наличие гепато-/гепатоспленомегалии и позволил сделать заключение о том, что гепатомегалия — значимый признак в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа (AUC = 0,750, чувствительность 100%, специфичность 50%; рис. 3, а) и несколько менее значимый — спленомегалия (AUC = 0,656, чувствительность 31,5%, специфичность 100%) в дебюте заболевания (рис. 3, б).

С помощью многофакторного статистического анализа результатов биохимического исследования крови были выделены показатели, имеющие диагностическую значимость при наследственной тирозинемии 1-го типа.

Уровень аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в крови у детей не превышал верхнюю границу нормы более чем в 2 раза и в большинстве случаев находился в пределах референсных значений (см. табл. 2). Высокой диагностической значимости превышение более чем в 2 раза от верхней границы нормы уровня цитолитической активности не имеет (для аланинаминотрансфе-

разы AUC=0,490; чувствительность 75,0%, специфичность 53,8%; для аспаратаминотрансферазы AUC = 0,606, чувствительность 53,8%, специфичность 50%).

При исследовании пигментного обмена (см. табл. 2) у детей в возрасте первых 3 мес жизни отмечалось повышение общего билирубина в крови до уровня, превышающего верхнюю границу нормы в 2 раза (AUC = 0,779; чувствительность 75,0%, специфичность 76,9%; рис. 4, а), преимущественно за счет прямой его фракции (AUC = 0,808; чувствительность 75,0%, специфичность 76,9%; рис. 4, б), что имеет высокую значимость в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа. У детей старше 3 мес уровень общего и прямого билирубина не превышал референсные значения.

Значимые в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа уровни имели показатели общего белка и альбумина, находящиеся в пределах референсных значений: для общего белка AUC = 0,721, чувствительность составила 75%, специфичность — 69,2% (см. табл. 2); для альбумина AUC = 0,760, чувствительность — 75,0%, специфичность — 69,2% (см. табл. 2). Изменения уровня протеинов в сыворотке крови диагностической значимости при наслед-

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови у детей с наследственной тирозинемией 1-го типа

Table 2. Indicators of a biochemical blood test in children with hereditary tyrosinemia type 1

Показатель	Возраст				p
	первые 3 мес жизни (n=13)	референсные значения	старше 3 мес жизни (n=4)	референсные значения	
Билирубин общий, мкмоль/л	30,1 [15,5; 53,0]	3,5–20,4 (дети старше 1 мес жизни)	13,0 [9,1; 18,9]	3,5–20,4 (дети старше 1 мес жизни)	0,821
Билирубин прямой, мкмоль/л	10,7 [2,8; 24,5]	0–5,1 (дети старше 1 мес)	3,3 [1,9; 4,7]	0–5,1 (дети старше 1 мес жизни)	0,534
Холестерин, ммоль/л	4,0 [2,9; 4,7]	1,9–5,0	3,4 [3,0; 3,8]	1,9–5,0 (до 2 лет) 2,5–5,8 (дети старше 2 лет)	0,090
ГГТП, Ед/л	89,0 [25,2; 167,0]	9–61	47,0 [24,0; 99,5]	9–61	0,179
ЩФ, Ед/л	1059,0 [409,2; 1498,0]	70–644	422,0 [298,0; 760,0]	70–644 (1 мес – 1 год) 125–644 (дети в возрасте 1–3 лет)	0,360
АЛТ, ед/л	27,5 [14,7; 35,0]	<45	24,0 [14,5; 40,5]	<45	0,161
АСТ, ед/л	41,5 [20,2; 53,0]	<40	42,0 [32,0; 57,0]	<45	0,895
Общий белок, г/л	70,0 [64,7; 75,2]	41–73	63,0 [59,5; 71,0]	41–73 (дети младше 1 года); 56–75 (дети в возрасте 1–2 лет); 60–88 (дети старше 2 лет)	0,170
Альбумин, г/л	44,5 [38,0; 48,7]	38–45	39,0 [36,3; 40,0]	38–45	0,443

Примечание. n — число наблюдений, p указан для различий между показателями у детей первых 3 мес жизни и старше 3 мес жизни. Данные представлены в виде медианы и ИКР

[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

ственной тирозинемии 1-го типа не имело. По результатам нашего исследования, если эти показатели выходят за указанные пределы, необходимо предполагать другое заболевание.

Значимость в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа имеет уровень γ -глутамилтранспептидазы, не превышающий верхнюю границу нормы более чем в 2 раза ($AUC = 0,654$; чувствительность 75,0%, специфичность 61,5%). У детей первых 3 мес жизни отмечено увеличение уровня щелочной фосфатазы, в 3 раза превышающего верхнюю границу нормы ($AUC = 0,731$; чувствительность 75,0%,

специфичность 76,5%). При этом в возрасте старше 3 мес уровень щелочной фосфатазы не превышал референсных значений.

Уровень общего холестерина находился в диапазоне референсных значений, и небольшие изменения его уровня не имели диагностической значимости при наследственной тирозинемии 1-го типа.

При поступлении в клинику у всех детей определялся повышенный уровень α -фетопroteина (максимально до 900 тыс. МЕ/мл, референсные значения для детей в возрасте от 1 мес до 1 года – 0–64,3 МЕ/мл, для детей старше 1 года – 0–5,8 МЕ/мл).

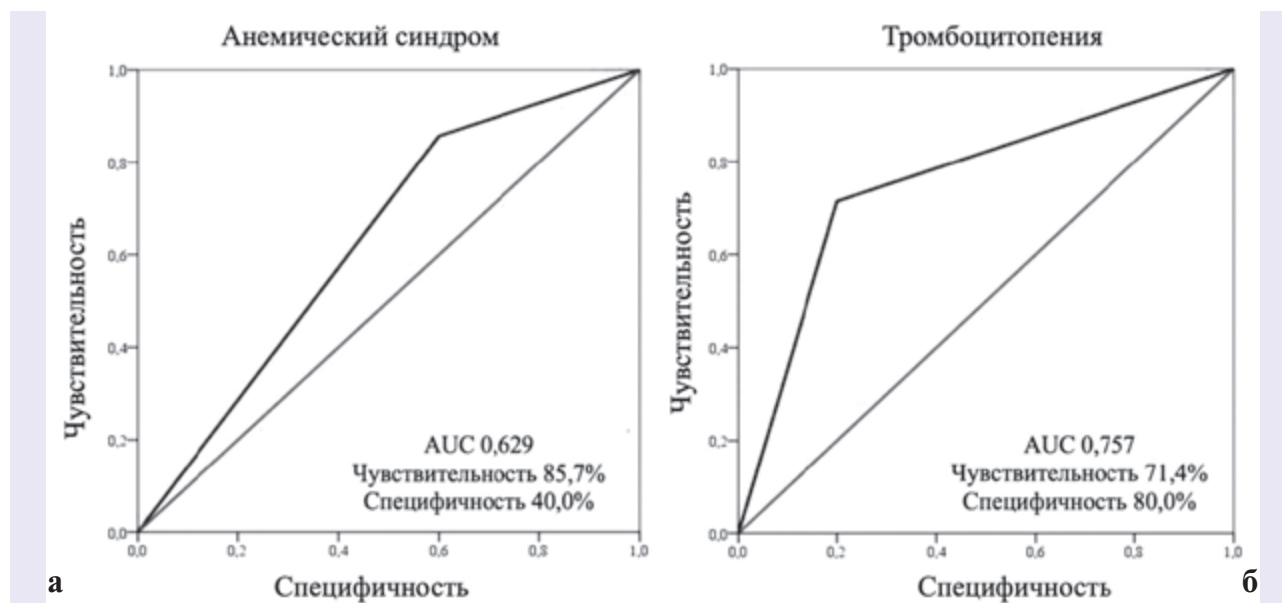


Рис. 2. Диагностическая значимость анемического синдрома и тромбоцитопении в дебюте наследственной тирозинемии 1-го типа.
Fig. 2. The diagnostic significance of anemic syndrome and thrombocytopenia in the debut of hereditary type 1 tyrosinemia.

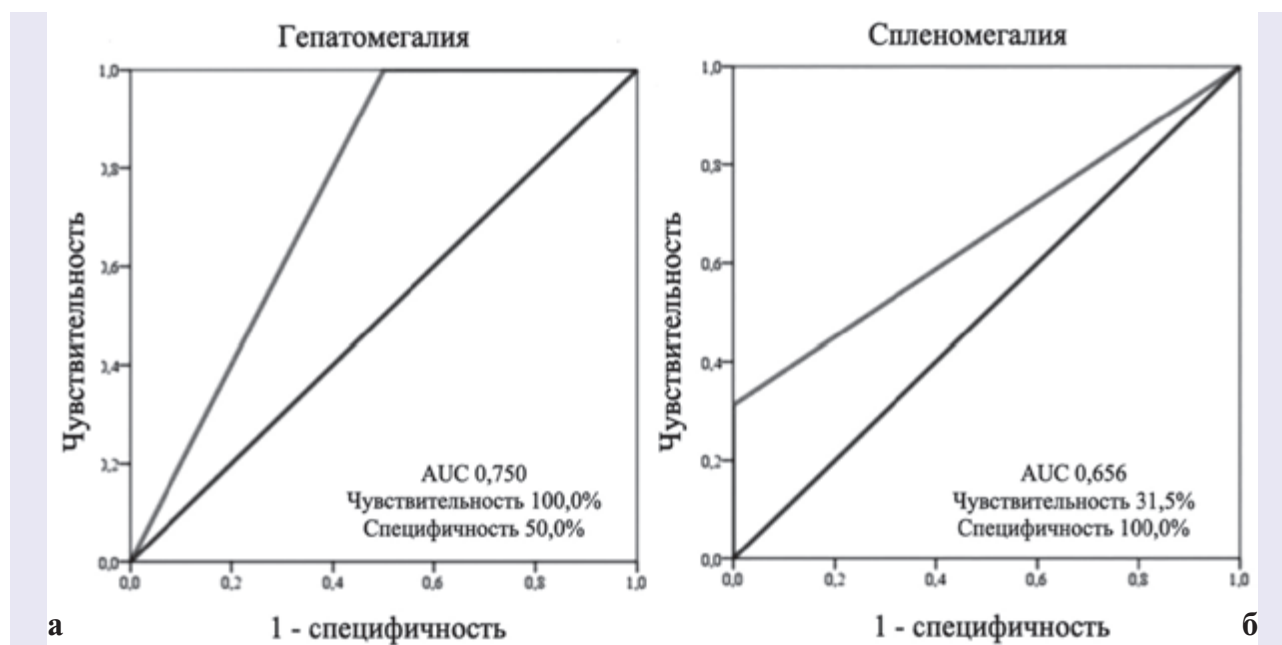


Рис. 3. Диагностическая значимость гепато- и спленомегалии в дебюте наследственной тирозинемии 1-го типа.
Fig. 3. Diagnostic significance of hepato- and splenomegaly in the debut of type 1 hereditary tyrosinemia.

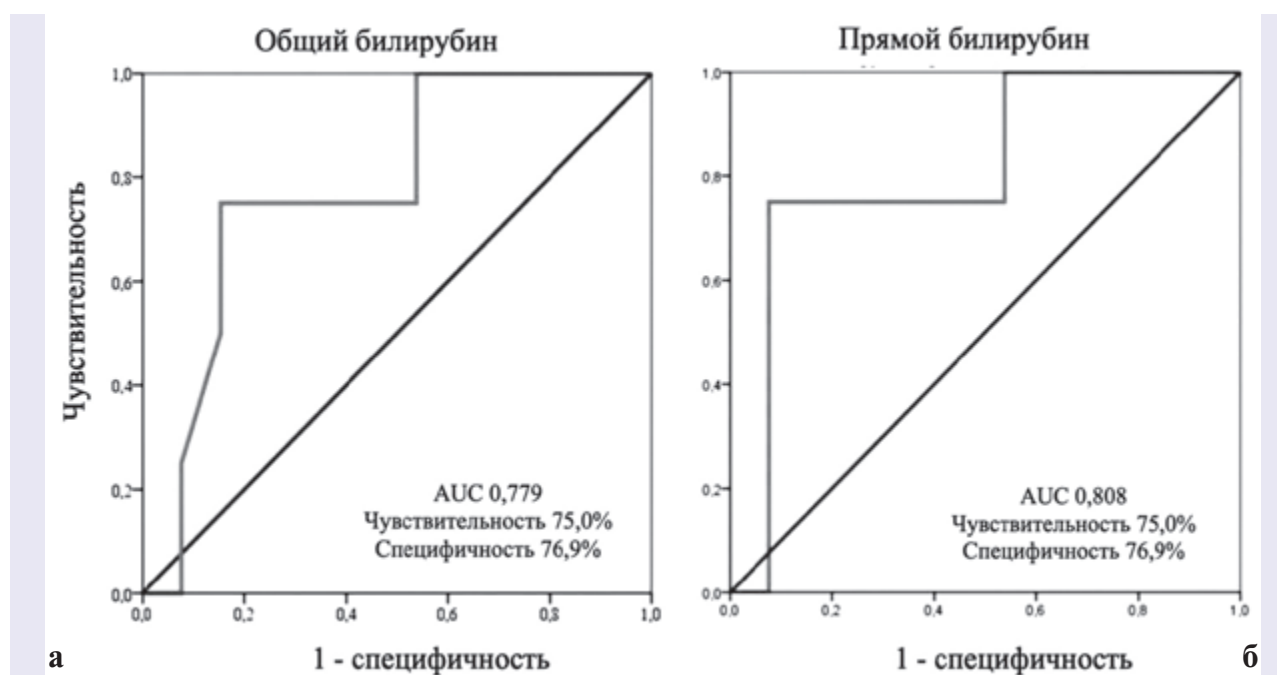


Рис. 4. Диагностическая значимость повышения уровня общего билирубина и его прямой фракции, не превышающих в 2 раза верхнюю границу нормы, в диагностике наследственной тирозинемии 1-го типа у детей первых 3 мес жизни.

Fig. 4. The diagnostic significance of increasing the level of total bilirubin and its direct fraction, not exceeding twice of upper limit of the norm, in the diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 in children of the first three months of life.

В результате молекулярно-генетического исследования у всех пациентов в гене *FAH* были выявлены мутации в гомозиготном или компаундном гетерозиготном состоянии. Взаимосвязи клинических проявлений с генотипом не получено, что соответствует данным литературы и ранее проведенным исследованиям [2]. К настоящему времени известно более 78 мутаций в гене *FAH* у больных с наследственной тирозинемией 1-го типа. В Российской Федерации наиболее часто встречается мутация IVS6-1G>T, которая была выявлена примерно у 30% обследованных нами пациентов.

Из представленных нами данных обследования детей с наследственной тирозинемией 1-го типа следует, что почти у всех (у 15 из 17) пациентов дебют заболевания приходился на возраст до одного года, при этом у 11 из 17 — на первое полугодие жизни.

В дебюте заболевания у примерно у 8 из 17 детей отмечались субфебрильная и фебрильная температура тела, из них у 6 детей заболевание манифестировало в первые 3 мес жизни. Начальными клиническими проявлениями у 7 детей был отечный синдром; у 7 пациентов в дебюте заболевания в возрасте старше 6 мес жизни имелись признаки острого рахита. У 14 из 17 пациентов выявлялись гепато- и гепатоспленомегалия. В более редких случаях начало тирозинемии манифестировало с диспепсического синдрома, признаков кишечной непроходимости (возможно, как проявление токсической нейропатии желудочно-кишечного тракта), полинейропатии, желтухи и неоднократных носовых кровотечений.

При анализе лабораторных данных более чем в половине случаев в начале заболевания выявлен анемический синдром, лабораторные признаки незначительного цитолиза и острого рахита (при этом указанные изменения могли не только сопровождать рахит, но и обуславливать необходимость исключения патологии почек, что в последующем у 10 детей было верифицировано как вторичный синдром Фанкони), а также данные, свидетельствующие о снижении синтетической функции печени, что подтверждалось гипоальбуминемией и гипокоагуляцией. В более редких случаях отмечались признаки нарушения пигментного обмена в виде гипербилирубинемии преимущественно за счет его прямой фракции, и нарушением углеводного обмена в виде снижения уровня глюкозы в крови.

Заключение

Таким образом, наследственная тирозинемия 1-го типа — тяжелое заболевание печени, которое должно быть выявлено в кратчайшие сроки для эффективной терапии. Прорыв в подходах к лечению этой болезни связан с применением нитизинона, но дальнейший поиск альтернативного/дополнительного способа лечения будет иметь первостепенное значение из-за трудностей, связанных с необходимостью строгого соблюдения ограничительной диеты для некоторых пациентов и с высокой стоимостью нитизинона. Кроме того, важно отдавать предпочтение программам скринингового обследования новорожденных для раннего выявления пациентов с наследственной

тирозиномией 1-го типа, когда это станет возможным. Такой скрининг может быть экономически обоснованным, так как позволит начать лечение на ранней стадии заболевания — до развития тяжелых и необра-

тимых изменений печени. Наконец, необходимы дополнительные фундаментальные исследования, чтобы раскрыть механизмы, вовлеченные в развитие наследственной тирозинемии 1-го типа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Applegarth D.A., Toone J.R., Lowry R.B. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. *Pediatrics* 2000; 105(1): e10. DOI: 10.1542/peds.105.1.e10
2. Mitchell G.A., Grompe M., Lambert H., Tanguay R.M. Hypertyrosinemia. In: Scriver C., Beaudet A., Sly W.S.J., Valle D. (editors) *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Vol II, 8th edn. McGrawHill, New York, 2001; 1777–1805.
3. Sniderman King L., Trahms C., Scott C.R. Tyrosinemia Type I. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>
4. Natt E., Kida K., Odievre M., Di Rocco M., Scherer G. Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene in tyrosinemia type II. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(19): 9297–9301. DOI: 10.1073/pnas.89.19.9297
5. Tomoeda K., Awata H., Matsuura T., Matsuda I., Ploechl E., Milovac T. et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase gene are responsible for tyrosinemia type III and hawkinsinuria. *Mol Genet Metab* 2000; 71(3): 506–510. DOI: 10.1006/mgme.2000.3085
6. Wilcken B., Hammond J.W., Howard N., Bohane T., Hockart C., Halpern B. Hawkinsinuria: a dominantly inherited defect of tyrosine metabolism with severe effects in infancy. *N Engl J Med* 1981; 305(15): 865–868. DOI: 10.1056/NEJM198110083051505
7. Cruz-Camino H., Vazquez-Cantu D.L., Zea-Rey A.V., López-Valdez J., Jiménez-Lozano J., Gómez-Gutiérrez R., Cantú-Reyna C. Hawkinsinuria clinical practice guidelines: a Mexican case report and literature review. *J Int Med Res* 2019; 300060519863543. DOI: 10.1177/0300060519863543
8. Russo P.A., Mitchell G.A., Tanguay R.M. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4(3): 212–221.
9. Garrod A.E. About Alkaptonuria. *Med Chir Trans* 1902; 85: 69–78.
10. Vilboux T., Kayser M., Introne W., Suwannarat P., Bernardini I., Fischer R. et al. Mutation spectrum of homogentisic acid oxidase (HGD) in alkaptonuria. *Hum Mutat* 2009; 30(12): 1611–1619. DOI: 10.1002/humu.21120
11. Yang H., Al-Hertani W., Cyr D., Laframboise R., Parizeault G., Wang S.P. et al. Hypersuccinylacetonemia and normal liver function in maleylacetoacetate isomerase deficiency. *J Med Genet* 2017; 54(4): 241–247. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104289
12. Angileri F., Bergeron A., Morrow G., Lettre F., Gray G., Hutchin T. et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type I. *JIMD Rep* 2015; 19: 43–58. DOI: 10.1007/9804_2014_363
13. De Braekeleer M., Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2): 302–307.
14. Grompe M., St-Louis M., Demers S.I., al-Dhalimy M., Leclerc B., Tanguay R.M. A single mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in French Canadians with hereditary tyrosinemia type I. *N Engl J Med* 1994; 331(6): 353–357. DOI: 10.1056/NEJM199408113310603
15. Poudrier J., St-Louis M., Lettre F., Gibson K., Prévost C., Larochelle J., Tanguay R.M. Frequency of the IVS12 + 5G→A splice mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in carriers of hereditary tyrosinemia in the French Canadian population of Saguenay-Lac-St-Jean. *Prenat Diagn* 1996; 16(1): 59–64. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0223(199601)16:1<59::AID-PD810>3.0.CO;2-D
16. Kvittingen E.A., Jellum E., Stokke O. Assay of fumarylacetoacetate fumarylhydrolase in human liver-deficient activity in a case of hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1981; 115(3): 311–319. DOI: 10.1016/0009-8981(81)90244-8
17. St-Louis M., Tanguay R.M. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. *Hum Mutat* 1997; 9(4): 291–299. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:4<291::AID-HUMU1>3.0.CO;2-9
18. Bateman R.L., Ashworth J., Witte J.F., Baker L.J., Bhanumoorthy P., Timm D.E. et al. Slow-onset inhibition of fumarylacetoacetate hydrolase by phosphinate mimics of the tetrahedral intermediate: kinetics, crystal structure and pharmacokinetics. *Biochem J* 2007; 402(2): 251–260. DOI: 10.1042/BJ20060961
19. St-Louis M., Leclerc B., Laine J., Salo M.K., Holmberg C., Tanguay R.M. Identification of a stop mutation in five Finnish patients suffering from hereditary tyrosinemia type I. *Hum Mol Genet* 1994; 3(1): 69–72. DOI: 10.1093/hmg/3.1.69
20. Hutchesson A.C., Bunday S., Preece M.A., Hall S.K., Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. *J Med Genet* 1998; 35(5): 366–370. DOI: 10.1136/jmg.35.5.366
21. Phaneuf D., Labelle Y., Bérubé D., Arden K., Cavenne W., Gagné R., Tanguay R.M. Cloning and expression of the cDNA encoding human fumarylacetoacetate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia: assignment of the gene to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991; 48(3): 525–535.
22. Bateman R.L., Bhanumoorthy P., Witte J.F., McClard R.W., Grompe M., Timm D.E. Mechanistic inferences from the crystal structure of fumarylacetoacetate hydrolase with a bound phosphorus-based inhibitor. *J Biol Chem* 2001; 276(18): 15284–15291. DOI: 10.1074/jbc.M007621200
23. Tanguay R.M., Valet J.P., Lescault A., Duband J.L., Laberge C., Lettre F., Plante M. Different molecular basis for fumarylacetoacetate hydrolase deficiency in the two clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I). *Am J Hum Genet* 1990; 47(2): 308–316.
24. Tanguay R.M., Jorquera R., Poudrier J., St-Louis M. Tyrosine and its catabolites: from disease to cancer. *Acta Biochim Pol* 1996; 43(1): 209–216.
25. Jorquera R., Tanguay R.M. Fumarylacetoacetate, the metabolite accumulating in hereditary tyrosinemia, activates the ERK pathway and induces mitotic abnormalities and genomic instability. *Hum Mol Genet* 2001; 10(17): 1741–1752. DOI: 10.1093/hmg/10.17.1741
26. Mendoza M.C., Er E.E., Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. *Trends Biochem Sci* 2011; 36(6): 320–328. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.03.006
27. Langlois C., Jorquera R., Orejuela D., Bergeron A., Finegold M.J., Rhead W.J., Tanguay R.M. Rescue from neonatal death in the murine model of hereditary tyrosinemia by glutathione monoethylester and vitamin C treatment. *Mol Genet Metab* 2008; 93(3): 306–313. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.018
28. Bergeron A., Jorquera R., Orejuela D., Tanguay R.M. Involvement of endoplasmic reticulum stress in hereditary tyrosin-

- emia type I. *J Biol Chem* 2006; 281(9): 5329–5334. DOI: 10.1074/jbc.M506804200
29. Blikrud Y.T., Ellingsen A., Bjørås M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. *J Inher Metab Dis* 2013; 36(5): 773–778. DOI: 10.1007/s10545-012-9556-0
 30. van Dyk E., Steenkamp A., Koekemoer G., Pretorius P.J. Hereditary tyrosinemia type 1 metabolites impair DNA excision repair pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 401(1): 32–36. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.09.002
 31. Langie S.A., Knaapen A.M., Houben J.M., van Kempen F.C., de Hoon J.P., Gottschalk R.W. et al. The role of glutathione in the regulation of nucleotide excision repair during oxidative stress. *Toxicol Lett* 2007; 168(3): 302–309. DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.10.027
 32. Storr S.J., Woolston C.M., Martin S.G. Base excision repair, the redox environment and therapeutic implications. *Curr Mol Pharmacol* 2012; 5(1): 88–101.
 33. Lee O., O'Brien P.J. Modifications of mitochondrial function by toxicants. In: McQueen C.A. *Comprehensive toxicology*. Elsevier, Oxford, 2010; 411–445.
 34. Richardson D.R., Muralian C., Ponka P., Becker E. Development of potential iron chelators for the treatment of Friedreich's ataxia: ligands that mobilize mitochondrial iron. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536(2–3): 133–140. DOI: 10.1016/S0925-4439(01)00041-2
 35. Roth K.S., Carter B.E., Higgins E.S. Succinylacetone effects on renal tubular phosphate metabolism: a model for experimental renal Fanconi syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 196(4): 428–431. DOI: 10.3181/00379727-196-43211
 36. Wyss P.A., Boynton S.B., Chu J., Spencer R.F., Roth K.S. Physiological basis for an animal model of the renal Fanconi syndrome: use of succinylacetone in the rat. *Clin Sci (Lond)* 1992; 83(1): 81–87. DOI: 10.1042/cs0830081
 37. Schady D.A., Roy A., Finegold M.J. Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr* 2015; 4(4): 290–303. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.08
 38. van Spronsen F.J., Thomasse Y., Smit G.P., Leonard J.V., Clayton P.T., Fidler V. et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994; 20(5): 1187–1191.
 39. Fernández-Lainez C., Ibarra-González I., Belmont-Martínez L., Monroy-Santoyo S., Guillén-López S., Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 265–272.
 40. Russo P., O'Regan S. *Visceral pathology of hereditary tyrosinemia type I*. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2): 317–324.
 41. Weinberg A.G., Mize C.E., Worthen H.G. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J Pediatr* 1976; 88(3): 434–438. DOI: 10.1016/S0022-3476(76)80259-4
 42. van Spronsen F.J., Berger R., Smit G.P., de Klerk J.B., Duran M., Bijleveld C.M. et al. Tyrosinaemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem. *J Inher Metab Dis* 1989; 12(Suppl 2): 339–342. DOI: 10.1007/bf03335416
 43. Grenier A., Bélanger L., Laberge C. Alpha1-Fetoprotein measurement in blood spotted on paper: discriminating test for hereditary tyrosinemia in neonatal mass screening. *Clin Chem* 1976; 22(7): 1001–1004.
 44. Grenier A., Lescault A., Laberge C., Gagné R., Mamer O. Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1982; 123(1–2): 93–99. DOI: 10.1016/0009-8981(82)90117-6
 45. Allard P., Grenier A., Korson M.S., Zytovicz T.H. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004; 37(11): 1010–1015. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.07.006
 46. Grenier A., Cederbaum S., Laberge C., Gagné R., Jakobs C., Tanguay R.M. A case of tyrosinaemia type I with normal level of succinylacetone in the amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1996; 16(3): 239–242. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0223(199603)16:3<239::AID-PD829>3.0.CO;2-W
 47. Demers S.I., Russo P., Lettre F., Tanguay R.M. Frequent mutation reversion inversely correlates with clinical severity in a genetic liver disease, hereditary tyrosinemia. *Hum Pathol* 2003; 34(12): 1313–1320. DOI: 10.1016/S0046-8177(03)00406-4
 48. Grompe M., al-Dhalimy M. Rapid nonradioactive assay for the detection of the common French Canadian tyrosinemia type I mutation. *Hum Mutat* 1995; 5(1): 105. DOI: 10.1002/humu.1380050117
 49. Bartlett D.C., Preece M.A., Holme E., Lloyd C., Newsome P.N., McKiernan P.J. Plasma succinylacetone is persistently raised after liver transplantation in tyrosinaemia type I. *J Inher Metab Dis* 2013; 36(1): 15–20. DOI: 10.1007/s10545-012-9482-1
 50. Pierik L.J., van Spronsen F.J., Bijleveld C.M., van Dael C.M. Renal function in tyrosinaemia type I after liver transplantation: a long-term follow-up. *J Inher Metab Dis* 2005; 28(6): 871–876. DOI: 10.1007/s10545-005-0059-0
 51. Lindstedt S., Holme E., Lock E.A., Hjalmarson O., Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340(8823): 813–817. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92685-9
 52. van Spronsen F.J., van Rijn M., Meyer U., Das A.M. Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. *Adv Exp Med Biol* 2017; 959: 197–204. DOI: 10.1007/978-3-319-55780-9_18
 53. Вольтнец Г.В., Геворкян А.К., Бушueva Т.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Хавкин А.И. и др. Алгоритм пошаговой диагностики и динамика изменений структуры и функции печени на фоне специфической терапии тирозинемии I типа у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 1(137): 58–64. [Volynets G.V., Gevorgyan A.K., Bushueva T.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A., Khavkin A.I. et al. An algorithm for step-by-step diagnostics and dynamics of changes in the structure and function of the liver against the background of specific therapy of type I tyrosinemia in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* (Experimental and clinical gastroenterology) 2017; 1 (137): 58–64.]
 54. Bartlett D.C., Lloyd C., McKiernan P.J., Newsome P.N. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type I and improves post-transplant renal function. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(5): 745–752. DOI: 10.1007/s10545-014-9683-x
 55. Larochelle J., Alvarez F., Bussièrès J.F., Chevalier I., Dal-laïre L., Dubois J. et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1–2): 49–54. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.05.022
 56. Mohan N., McKiernan P., Preece M.A., Green A., Buckels J., Mayer A.D., Kelly D.A. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type I. *Eur J Pediatr* 1999; 158(Suppl 2): S49–54. DOI: 10.1007/pl00014321
 57. Jack R.M., Scott C.R. Validation of a therapeutic range for nitisinone in patients treated for tyrosinemia type I based on reduction of succinylacetone excretion. *JIMD Rep* 2019; 46(1): 75–78. DOI: 10.1002/jmd2.12023
 58. van Spronsen F.J., Bijleveld C.M., van Maldegem B.T., Wijburg F.A. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2 nitro-4-3 trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 90–93. DOI: 10.1097/00005176-200501000-00017

59. de Laet C., Dionisi-Vici C., Leonard J.V., McKiernan P., Mitchell G., Monti L. et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 8. DOI: 10.1186/1750-1172-8-8
60. Maiorana A., Malamisura M., Emma F., Boenzi S., Di Ciommo V.M., Dionisi-Vici C. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type 1. Mol Genet Metab 2014; 113(3): 188–193. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.021
61. Masurel-Paulet A., Poggi-Bach J., Rolland M.O., Bernard O., Guffon N., Dobbelaere D. et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. J Inher Metab Dis 2008; 31(1): 81–87. DOI: 10.1007/s10545-008-0793-1

Поступила: 03.07.19

Received on: 2019.07.03

Статья выполнена в рамках Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения».

№ госрегистрации АААА-А18-118051790107-2.

Конфликт интересов:

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

The article was carried out as part of the State Assignment “Analysis of the clinical genetic polymorphism of disabling monogenic diseases in children to predict their course and determine molecular targets for optimizing treatment.” State Registration Number АААА-А18-118051790107-2.

Conflict of interest:

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

Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом

И.И. Иванова¹, С.Ф. Гнусаев¹, В.С. Сухоруков^{2,3}, О.В. Гончарова⁴, Д.Б. Камелденова⁵

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

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

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

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

⁵ООО «Реабилитационный центр «Три сестры», Щелково, Россия

Manifestations of mitochondrial dysfunction in children with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis

I.I. Ivanova¹, S.F. Gnusaev¹, V.S. Sukhorukov^{2,3}, O.V. Goncharova⁴, D.B. Kameldenova⁵

¹Tver State Medical University, Tver, Russia;

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

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

⁴The first Moscow state medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵LLC Rehabilitation center «Three sisters», Shchelkovo, Russia

По данным литературы, признаки митохондриальной дисфункции обнаруживаются у 15–20% детей в популяции. Пищеварительный тракт — это энергоемкая система органов, поэтому нарушения энергетического обмена отражаются на его функционировании. Цель исследования — определение базального уровня карнитина и его фракций у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом и оценка их динамики после курса терапии L-карнитином.

Обследованы 77 детей с хроническим гастродуоденитом. В зависимости от наличия/отсутствия дисплазии соединительной ткани они были разделены на 2 группы — основную и группу сравнения. У всех пациентов определяли в крови уровни общего, свободного и связанного карнитина методом жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии. У детей с дисплазией соединительной ткани базальные уровни общего карнитина и его фракций были существенно ниже, чем у пациентов группы сравнения, что расценено как признак митохондриальной дисфункции. После проведения 30-дневного курса терапии L-карнитином содержание карнитина и его фракций увеличилось у всех пациентов, причем достигло нормы у детей с низким базальным уровнем. Степень прироста показателей была больше у пациентов с исходно более низким их уровнем, что наблюдалось в первую очередь при дисплазии соединительной ткани. Данное исследование показало, что дисплазия соединительной ткани в большинстве случаев сопровождается митохондриальной дисфункцией. Большинству пациентов с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом необходима коррекция нарушений энергетического обмена с использованием энерготропной терапии.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, пищеварительный тракт, гастродуоденит, митохондриальная дисфункция, энергетический обмен, карнитин, ацилкарнитин, хромато-масс-спектрометрия.

Для цитирования: Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Сухоруков В.С., Гончарова О.В., Камелденова Д.Б. Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-84-90

According to the literature, signs of mitochondrial dysfunction are found in 15–20% of children in the population. It often accompanies physical illness. The digestive tract is an energy-intensive system of organs, so violations of energy metabolism affect its functioning. The aim of this study was to determine the basal level of carnitine and its fractions in children with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis and to evaluate their dynamics after L-carnitine therapy. 77 children with this somatic pathology were examined. Depending on the presence of connective tissue dysplasia, they were divided into 2 groups — the main and the comparison group. Blood levels of total and bound carnitine were determined in all patients using liquid tandem chromatomass-spectrometry. Free carnitine was calculated as the difference between total and bound. It was found that in children with connective tissue dysplasia basal levels of total carnitine and its fractions are significantly lower than in patients of the comparison group. Carnitine and fractions increased in all children after a 30-day course of therapy with L-carnitine, reaching normal values with a reduced basal level. The degree of increase in indicators was greater in patients with initially lower levels, which was observed primarily in a group with connective tissue dysplasia. This study showed that connective tissue dysplasia in most cases is accompanied by mitochondrial dysfunction. Most patients with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis require correction of energy metabolism disorders using energy-stimulating therapy.

Key words: children, connective tissue dysplasia, digestive tract, gastroduodenitis, mitochondrial dysfunction, energy metabolism, carnitine, acylcarnitine, chromatography-mass spectrometry.

For citation: Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Sukhorukov V.S., Goncharova O.V., Kameldenova D.B. Manifestations of mitochondrial dysfunction in children with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 84–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-84-90

Процессы обеспечения организма энергией универсальны во всех эукариотических клетках. Главным местом, где происходит образование ее

носителей, служат митохондрии. Именно в них осуществляется клеточное дыхание, окисляются вещества, полученные в результате анаэробного

брожения, и высвобождается большое количество энергии, аккумулируемой преимущественно в АТФ.

Под митохондриальной дисфункцией понимают нарушения процессов обмена веществ в митохондриях. Считается, что 15–20% детей в популяции имеют умеренные нарушения клеточной энергетики [1–3]. Они могут не проявляться в виде самостоятельных заболеваний, но влияют на характер течения других болезней [4–8]. При митохондриальной дисфункции страдают больше всего ткани и органы с высокими энергетическими потребностями: нервная и мышечная ткань, органы чувств, железы внутренней и внешней секреции. Пищеварительный тракт также требует больших энергетических затрат для осуществления сократительной, секреторной и других функций. Существенно влияет на работу пищеварительного тракта и состояние соединительной ткани, которая формирует основу органов, клапанов, капсул.

Дисплазия соединительной ткани рассматривается как фактор, моделирующий течение многих соматических заболеваний, в том числе связанных с пищеварительным трактом [5, 7–11]. По данным разных исследователей, признаки дисплазии соединительной ткани выявляются у 40–80% пациентов с патологией пищеварительного тракта, а тяжесть самих заболеваний напрямую коррелирует со степенью выраженности дисплазии [8, 11–14]. Патогенетическими звеньями реализации данной взаимосвязи считаются генетические дефекты, приводящие к нарушению образования и функционирования коллагена, гликозаминогликанов и других составляющих соединительной ткани, а также энергетический дефицит в первую очередь на клеточном уровне [1, 15, 16].

В литературе приводятся результаты большого количества исследований, свидетельствующих о наличии нарушений внутриклеточного энерго-

обмена при различных заболеваниях и состояниях у детей [1, 3, 15–21], но относительно мало работ, изучающих особенности энергетического обмена у детей с патологией пищеварительного тракта [22, 23]. Так, при рефлюкс-эзофагите выявлены изменения уровней лактата, пирувата в крови, соотношения лактат/пируват [23]. В других работах оценивалась активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови (сукцинатдегидрогеназа и др.) [1, 15, 17]. В настоящее время считается, что для оценки внутриклеточного энергетического обмена информативно изучение содержания карнитина и его фракций [24], ведь именно карнитин отвечает за транспорт жирных кислот в митохондрии. Он проводит длинноцепочечные жирные кислоты в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю мембраны митохондрий в матрикс с последующим их окислением, приводящим к образованию ацетил-КоА, а в дальнейшем – АТФ [16, 18].

Все изложенное привело нас к идее проведения исследования, целью которого было определение уровня карнитина и его фракций у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом до и после использования L-карнитина.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 77 детей и подростков школьного возраста с хроническим гастродуоденитом. Средний возраст пациентов составил $13,15 \pm 2,34$ года. Среди них немного преобладали мальчики: 45,5 и 54,5% представителей женского и мужского пола соответственно. В основную (1-ю) группу исследования были включены 56 детей с хроническим гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани, группу сравнения (2-ю) составил 21 пациент с хроническим гастродуоденитом без дисплазии соединительной ткани. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В работе использовали клинко-анамнестический метод, данные лабораторного обследования, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Всем пациентам проведена эзофагогастродуоденоскопия, результаты которой подтвердили наличие поверхностного гастродуоденита. Диагноз хронического гастродуоденита устанавливали в соответствии с общепринятыми критериями. Признаки дисплазии соединительной ткани оценивали по методу Т.И. Кадуриной [25]. Главной исследовательской методикой была жидкостная тандемная хроматомасс-спектрометрия, которая выполнялась в лаборатории молекулярной и биохимической диагностики научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В сухих пятнах крови определяли исходные уровни общего карнитина и его фракций (свободный и связанный карнитин) и эти же показатели оценивали в динамике после курса энерготропной терапии препаратом L-карнитина.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Иванова Ирина Игоревна – к.м.н., доц. кафедры педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9274-8213

e-mail: drabador@yandex.ru

Гнусев Сергей Федорович – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета

170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Гончарова Ольга Викторовна – д.м.н., проф. кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9

Камелденова Динара Балажановна – врач-невролог ООО «Реабилитационный центр «Три сестры»

141109 Московская область, Щелково, Талсинская ул., д. 6а

Дети получали его в виде монотерапии в течение 30 дней в период ремиссии по гастроудениту. Все пациенты и/или их представители дали добровольное информированное согласие на включение в исследование. Проведение данной работы согласовано с этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение

Оценка клинических данных пациентов с хроническим гастроуденитом установила, что у детей 1-й группы чаще встречались перегиб и деформация желчного пузыря, билиарный сладж, гастроэзофагеальный рефлюкс, нефроптоз и повышенная подвижность почек, запоры [26]. Обследование в целях выявления инфекции *Helicobacter pylori* выявило наличие данного микроорганизма немногим более чем у 50% детей без существенных различий между группами (62,5 и 57,1% в 1-й и 2-й группах соответственно; $p > 0,05$).

Для сравнения особенностей энергетического обмена у пациентов обеих групп проведено определение уровней свободного, связанного и общего карнитина крови. Как представлено на рис. 1, все эти показатели были меньше у детей с дисплазией соединительной ткани (1-я группа). Так, средний уровень общего карнитина в 1-й группе детей с дисплазией соединительной ткани был ниже референтных значений 41–149 мкмоль/л, в то время как во 2-й группе пациентов без дисплазии соединительной ткани он находился в пределах нормы. У детей 1-й группы отмечался больший разброс данных (рис. 2). Индивидуальный анализ показателей установил, что уровень общего карнитина был ниже нормы более чем у 50%

детей 1-й группы (с дисплазией соединительной ткани). Уровень свободного карнитина у 1/3 детей этой группы был менее 25 мкмоль/л, а у 8,9% детей — ниже нормы (норма 19–45 мкмоль/л).

Уровни связанного карнитина были выше у пациентов 2-й группы (без дисплазии соединительной ткани). По данным литературы, связанный карнитин представлен преимущественно ацетилкарнитином C_2 (до 85%) [15]. У наших пациентов данный вариант ацилкарнитина был также основным и составлял более 50% от связанного. Он был ниже у детей с дисплазией соединительной ткани (54,3 и 66,4% у детей 1-й и 2-й групп соответственно; $p < 0,05$).

Доля фракций свободного (составляет обычно 70–80% от уровня общего карнитина) и связанного (20–30% от общего) карнитина в составе общего у детей двух групп была примерно одинаковой. Свободный карнитин составлял 3/4 от общего без достоверной разницы по этому показателю между группами (75,5 и 73,2% у детей 1-й и 2-й групп соответственно; $p > 0,05$). Коэффициент, рассчитанный как отношение связанного карнитина к свободному, был несколько выше у детей без дисплазии соединительной ткани (0,339 и 0,384 у детей 1-й и 2-й групп соответственно).

Итак, сравнение уровней общего карнитина и его фракций у детей с хроническим гастроуденитом и с дисплазией соединительной ткани и без таковой показало, что уровни как общего, так и свободного карнитина значительно ниже у детей 1-й группы; это косвенно свидетельствует о низком уровне энергетического обмена в клетках. Следовательно, патогенетически оправданно назначение препаратов, улучшающих энергетический обмен в тканях, а именно витаминоподобного вещества L-карнитина. Пре-

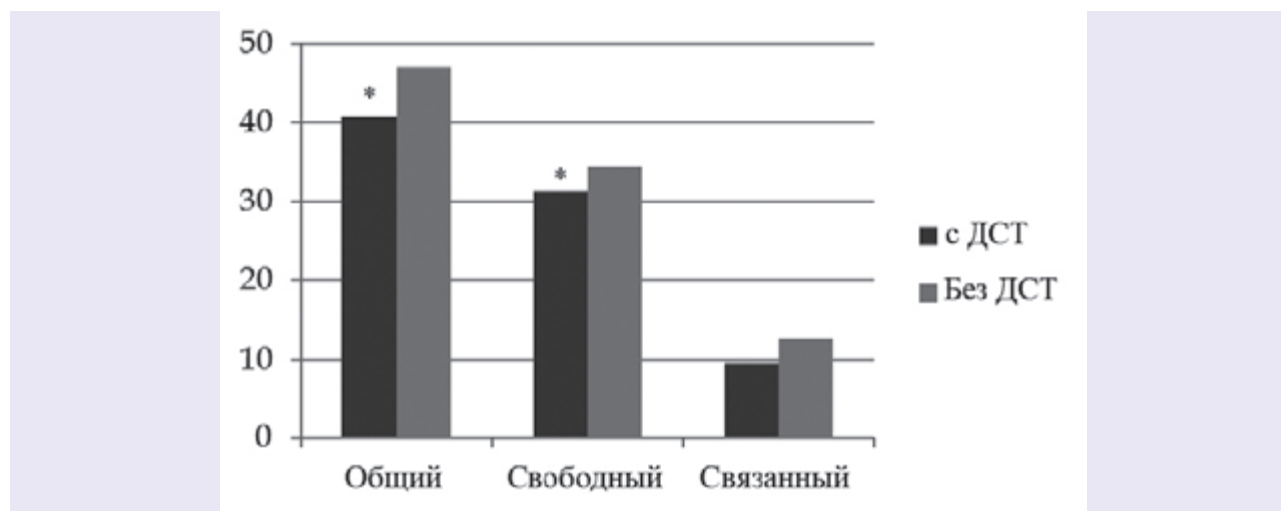


Рис. 1. Исходные уровни общего карнитина и его фракций у детей с хроническим гастроуденитом и дисплазией соединительной ткани (1-я группа) и без таковой (2-я группа).

* — $p < 0,05$ при сравнении детей 1-й и 2-й групп. Составлено авторами.

Fig. 1. Baseline levels of total carnitine and its fractions in children with chronic gastroduodenitis and connective tissue dysplasia (group 1) and without connective tissue dysplasia (group 2).

* — $p < 0,05$ when comparing children of the 1st and 2nd groups. Composed by the authors.

парат назначался пациентам с хроническим гастродуоденитом через 1–2 нед после окончания лечения основного заболевания в период ремиссии в качестве монотерапии. Терапия длилась 30 дней, курсовая доза препарата в большинстве случаев составила 90 г. Показаниями к получению L-карнитина у детей с хроническим гастродуоденитом служили сниженные уровни карнитина и его фракций, интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки, в частности у старшеклассников и детей,

посещающих спортивные секции, у ряда пациентов — пониженная масса тела.

Во время курса терапии L-карнитином пациенты жалоб не предъявляли, аллергических и побочных реакций не выявлено. У всех детей отмечено сохранение ремиссии заболевания пищеварительного тракта, что подтверждено отсутствием жалоб, данными контрольных УЗИ, копрограммы. Некоторые пациенты указывали на субъективное улучшение состояния: 3 человека отметили более легкое пробуж-

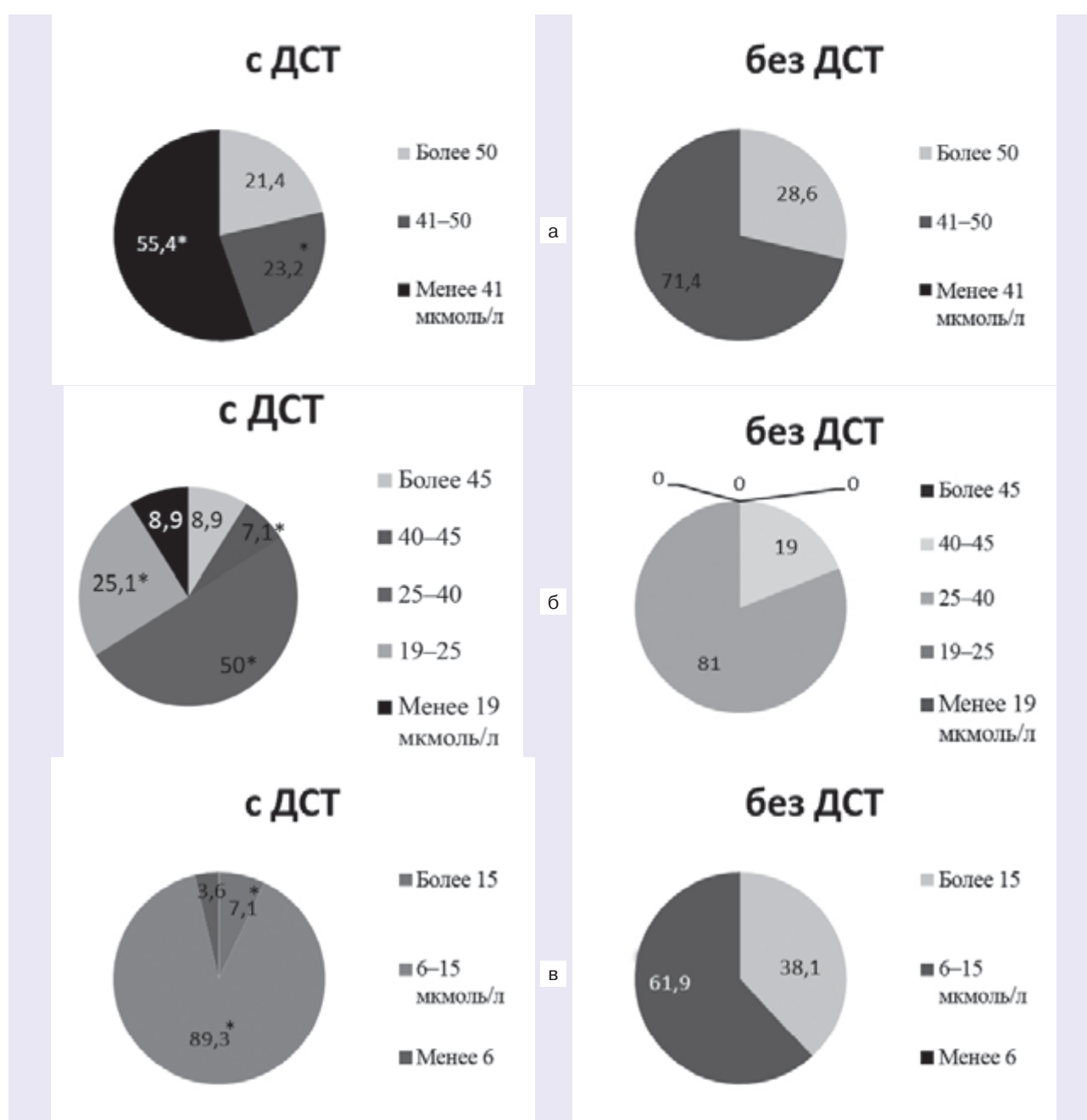


Рис. 2. Распределение (%) детей 1-й и 2-й групп по исходному уровню общего (а), свободного (б) и связанного (в) карнитина.

* — $p < 0,05$ при сравнении детей 1-й и 2-й групп. Составлено авторами.

Fig. 2. Distribution (%) of children of the 1st and 2nd groups by the initial level of total (a), free (б) and bound (в) carnitine.

* — $p < 0,05$ when comparing children of the 1st and 2nd groups. Composed by the authors.

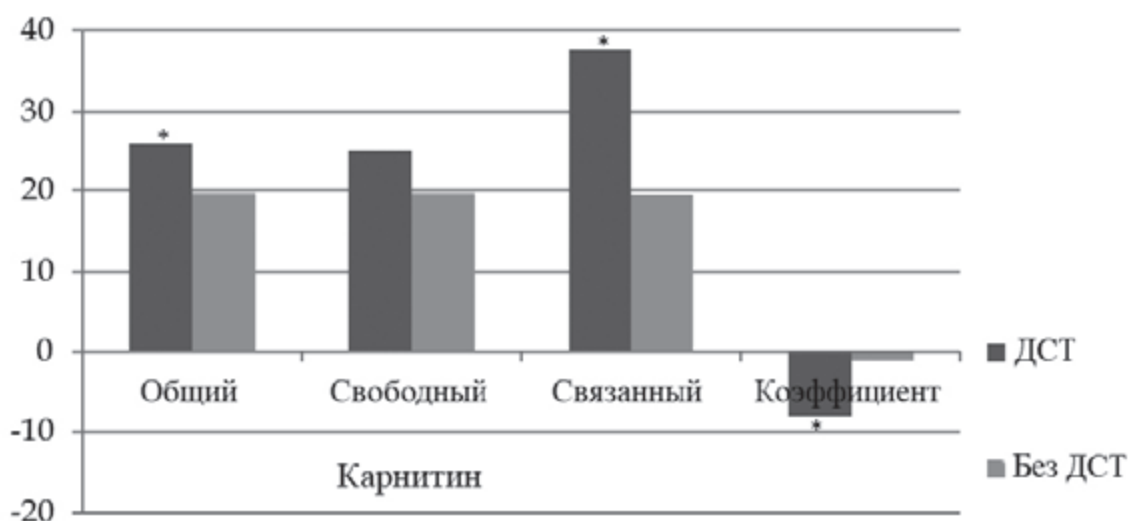


Рис. 3. Кратность (%) изменения уровня карнитина и его фракций после лечения препаратом L-карнитина у детей 1-й и 2-й групп по сравнению с исходным.

* — $p < 0,05$ при сравнении детей 1-й и 2-й групп. Составлено авторами.

Fig. 3. The multiplicity (%) of changes in the level of carnitine and its fractions after treatment with L-carnitine in children from the 1st and 2nd groups compared with the initial.

* — $p < 0.05$ when comparing children of the 1st and 2nd groups. Composed by the authors.

ление ото сна по утрам, сохранение работоспособности во второй половине дня, 5 человек — улучшение выносливости при физических нагрузках.

Эффективность использования препаратов L-карнитина дополнительно оценена путем повторного исследования содержания карнитина и его фракций в крови по окончании курса терапии. Уровень карнитина как общего, так и его фракций у всех пациентов после лечения повысился. Кратность изменения данных показателей после лечения у детей двух групп представлена на рис. 3. У пациентов без дисплазии соединительной ткани наблюдался равномерный прирост уровня общего карнитина и фракций на 19–20% от исходного. У детей с дисплазией соединительной ткани увеличение содержание общего и свободного карнитина было больше, на 25–26% от исходного уровня, а связанного — еще выше (до 37%). Индивидуальный анализ результатов показал, что степень прироста всех показателей была больше у пациентов с исходно более низким их уровнем, что наблюдалось в первую очередь при дисплазии соединительной ткани.

После лечения уровень общего карнитина в крови у детей с дисплазией соединительной ткани и без нее практически сравнялся, достигнув в среднем 50,8 и 50,6 мкмоль/л в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$). Содержание свободного карнитина стало немного выше в группе детей с дисплазией соединительной ткани (39,3 и 37,5 мкмоль/л в 1-й и 2-й группах соответственно; $p < 0,05$), а связанный — в группе детей без дисплазии (11,4 и 13,1 мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Коэффициент связанный/свободный карнитин после лечения у детей 1-й группы уменьшился до 0,313, отражая

нормализацию соотношения фракций карнитина. У детей 2-й группы данный коэффициент практически не изменился. Биохимические маркеры энергетического обмена подтвердили эффективность курсовой терапии L-карнитином.

Заключение

Таким образом, по нашим данным, у детей с хроническим гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани часто встречаются нарушения внутриклеточного энергетического обмена. У 55,4% этих пациентов зафиксирован уровень общего карнитина ниже такового чем у детей группы сравнения. Кроме того, было снижено содержание свободной и связанной фракций карнитина. Очень часто хронический гастродуоденит сочетается с признаками дисплазии соединительной ткани. Следовательно, многие больные хроническим гастродуоденитом нуждаются в назначении препаратов, улучшающих внутриклеточный энергетический обмен в первую очередь L-карнитина.

В результате проводимой терапии у всех пациентов с хроническим гастродуоденитом повысились уровни общего карнитина и его фракций. Следует отметить, что в большей степени такое увеличение наблюдалось у детей с исходно более низким уровнем карнитина, т.е. эффективность данной терапии значительно выше у детей с дисплазией соединительной ткани. Хорошая переносимость препарата L-карнитина пациентами с хроническим гастродуоденитом, его высокая эффективность по данным биохимических исследований, позволяют, продолжить работу в данном направлении в будущем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Брин И.Л., Неудухин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М.: Медпрактика-М, 2015; 112. [Brin I.L., Neudahin E.V., Dunajkin M.L. Carnitine in Pediatrics: research and clinical practice. Moscow: Medpraktika-M, 2015; 112 (in Russ.)]
2. Ивянский С.А., Балькова Л.А., Шекина Н.В., Ариткина А.А., Варлашина К.А., Широкова А.А. и др. Нарушения соединительной ткани у детей и подростков, занимающихся спортом. Consilium Medicum. Педиатрия 2016; 4: 94–101. [Ivyanskiy S.A., Balykova L.A., SHCHekina N.V., Aritkina A.A., Varlashina K.A., SHirokova A.A. et al. Disorders of connective tissue in children and adolescents involved in sports. Consilium Medicum. Pediatriya 2016; 4: 94–101 (in Russ.)]
3. Николаева Е.А. Митохондриальные болезни у детей: клинические проявления, возможности диагностики и лечения. Учебное пособие. М., 2017; 88. [Nikolaeva E.A. Mitochondrial diseases in children: clinical manifestations, diagnostics and treatment. Tutorial. Moscow, 2017; 88 (in Russ.)]
4. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н., Алимова И.Л., Антонова Н.С., Апенченко Ю.С. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; 93(5): Приложение: 1–40. [Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N., Alimova I.L., Antonova N.S., Apenchenko Yu.S. et al. Inherited and multifactorial disorders of connective tissue in children: diagnostic algorithms and management. The project of the Russian recommendations. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2014; 93(5): Suppl: 1–40 (in Russ.)]
5. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Часть 2. Вопросы детской диетологии 2017; 15(3): 47–70. [Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. Algorithms of diagnostics. Tactics of reference. Russian recommendations. Part 2. Voprosy detskoi dietologii 2017; 15 (3): 47–70 (in Russ.)]
6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб: Элби-СПб 2009; 704. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia: a Guide for physicians. SPb.: EHLbi-SPb, 2009; 704 (in Russ.)]
7. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново: ГОУ ВПО ИВГМА Росздрава, 2009; 140. [Chemodanov V.V., Krasnova E.E. Peculiarities of disease in children with connective tissue dysplasia. Ivanovo: GOU VPO IvGMA Roszdrava, 2009; 140 (in Russ.)]
8. Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В., Баранов В.С., Калядин С.Б., Никифорова И.Д., Шабалов Н.П. Полиорганные нарушения при ДСТ у детей и подростков. Педиатрия 2009; 88(1): 135–138. [Arsent'ev V.G., Arzumanova T.I., Aseev M.V., Baranov V.S., Kalyadin S.B., Nikiforova I.D., Shabalov N.P. Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children and adolescents. Pediatriya 2009; 88(1): 135–138 (in Russ.)]
9. Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Капустина Л.В., Иванова И.И. Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Вестник Ивановской медицинской академии 2014; 19(3): 17–19. [Apenchenko Yu.S., Basalaeva N.V., Kapustina L.V., Ivanova I.I. Clinical and biochemical signs of connective tissue dysplasia in children with gastroesophageal reflux disease. Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii 2014; 19(3): 17–19 (in Russ.)]
10. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., Капустина Л.В., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. Вопросы современной педиатрии 2012; 11(5): 50–55. [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Apenchenko Yu.S., Kapustina L.V., Gerasimov N.A., Soldatova I.A. Features of diseases of the digestive tract in children with connective tissue dysplasia. Voprosy sovremennoi pediatrii 2012; 11(5): 50–55 (in Russ.)]
11. Смирнова Е.В., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В. Особенности течения эрозивного гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(4): 122–129. [Smirnova E.V., Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V. Peculiarities of erosive gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia. Voprosy sovremennoi pediatrii 2006; 5(4): 122–129 (in Russ.)]
12. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. Вопросы современной педиатрии 2005; 4(1): 50–56. [Demin V.F., Klyuchnikov S.O., Klyuchnikova M.A. The value of connective tissue dysplasia in childhood pathology. Voprosy sovremennoi pediatrii 2005; 4(1): 50–56 (in Russ.)]
13. Трутнева Л.А., Чемоданов В.В. Особенности гастродуоденальных заболеваний у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2010; 89(2): 12–17. [Trutneva L.A., Chemodanov V.V. Peculiarities of gastroduodenal diseases in children with undifferentiated dysplasia of connective tissue. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2010; 89(2): 12–17 (in Russ.)]
14. Рахматуллина З.А., Выхристюк О.Ф., Русакова В.Д. Дисплазии соединительной ткани и полиорганная патология у детей. Мед помощь 2008; 5: 29–31. [Rahmatullina Z.A., Vykhristyuk O.F., Rusakova V.D. Connective tissue dysplasia and multiple organ pathology in children. Med pomoshch' 2008; 5: 29–31 (in Russ.)]
15. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011; 288. [Suhorukov V.S. Study of mitochondrial pathology. Moscow: Medpraktika-M, 2011; 288 (in Russ.)]
16. Баедилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(1): 74–80. [Baedilova M.T., Sumenko V.V., Suhorukov V.S., Lebed'kova S.E., Trusova O.Yu. The effectiveness of energotropic therapy in violation of cellular energy exchange in children with mitral valve prolapse. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 74–80 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-74-80
17. Думова С.В., Чугунова О.Л. Внутриклеточные энергетические нарушения у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и их коррекция. Практика педиатра 2013; 1: 68–69. [Dumova S.V., Chugunova O.L. Intracellular energy disorders in premature infants with intrauterine growth retardation and their correction. Praktika pediatria (Current Pediatrics) 2013; 1: 68–69 (in Russ.)]
18. Неудухин Е.В. Целесообразность использования препаратов карнитина при лечении хронических расстройств питания у детей. Практика педиатра 2015; 2: 48–52. [Neudahin E.V. The feasibility of using preparations of carnitine in the treatment of chronic eating disorders in children. Praktika pediatria (Current Pediatrics) 2015; 2: 48–52 (in Russ.)]

19. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57(4): 103–111. [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Koval' N.Yu., Gerasimov N.A., Soldatova I.A. Metabolic aspects of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(4): 103–111 (in Russ.)]
20. Parich S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. J Genet Med 2015; 17(9): 689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177
21. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Ильина А.А. Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(2): 27–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-27-33 [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Il'ina A.A. Clinical manifestations of cellular energy exchange disorders in somatic diseases in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(2): 27–33 (in Russ.)]
22. Каламбет Е.И., Османов И.М., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И., Хавкин А.И. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях органов пищеварения у детей. Вопросы практической педиатрии 2012; 2: 69–72. [Kalambet E.I., Osmanov I.M., Suhorukov V.S., Shabel'nikova E.I., Khavkin A.I. Violation of cellular energy metabolism and their correction in diseases of the digestive system in children. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2012; 2: 69–72 (in Russ.)]
23. Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(2): 88–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-88-93 [Ziganshina A.A., Suhorukov V.S., Bulatov V.P. Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(2): 88–92 (in Russ.)]
24. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключникова М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. Вопросы современной педиатрии 2008; 7(4): 102–104. [Klyuchnikov S.O., Il'yashenko D.A., Klyuchnikova M.S. The rationale for the use of L-carnitine and coenzyme Q10 in adolescents. Voprosy Sovremennoi Pediatrii (Current Pediatrics) 2008; 7(4): 102–104 (in Russ.)]
25. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Медицинский вестник Северного Кавказа 2008; 2: 15–21. [Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Assessment of severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza 2008; 2: 15–21 (in Russ.)]
26. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Сухоруков В.С. Опыт применения препарата L-карнитина у детей с ХГД и ДСТ. Вопросы практической педиатрии 2018; 13(6): 72–78. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-6-72-78 [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Suhorukov V.S. Experience with L-carnitine in children with chronic gastroduodenitis and connective tissue dysplasia. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2018; 13(6): 72–78 (in Russ.)]

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

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.

Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и динамика заболеваемости острым средним отитом у детей

Г.М. Летифов, Н.В. Бойко, И.В. Стагниева, Ю.Н. Лукашевич

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов, Россия

The effectiveness of pneumococcal vaccination and dynamics of acute otitis media incidence in children

G.M. Letifov, N.V. Boiko, I.V. Stagnieva, Yu.N. Lukashevich

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Острый средний отит — одна из важнейших проблем детской оториноларингологии. Актуальность ее обусловлена широким распространением заболевания, особенно среди детей младшего возраста, частотой назначения антибактериальной терапии и потенциальной угрозой развития тяжелых осложнений. Наиболее частым возбудителем острого среднего отита является пневмококк. После внедрения в календарь прививок пневмококковой вакцины во многих странах заболеваемость острым средним отитом значительно уменьшилась.

Целью исследования был ретроспективный анализ заболеваемости острым средним отитом по данным Ростовской лор-клиники за период с 2012 по 2018 г. Установлен достоверный ежегодный рост числа детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. В 2018 г. появилась тенденция к снижению доли детей младше 3 лет от общего числа госпитализированных по поводу случаев острого среднего отита, что пока нельзя расценить как результат вакцинации, поскольку заболеваемость острым средним отитом подвержена значительным спонтанным колебаниям и зависит от эпидемиологических особенностей респираторных вирусных инфекций.

Ключевые слова: дети, острый средний отит, заболеваемость, пневмококковая вакцина.

Для цитирования: Летифов Г.М., Бойко Н.В., Стагниева И.В., Лукашевич Ю.Н. Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и динамика заболеваемости острым средним отитом у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 91–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-91-96

Acute otitis media is one of the urgent problems of pediatric otolaryngology. Its relevance is predetermined by the wide spread of the disease, especially among young children, the frequency of prescribing antibiotic therapy and the potential threat of severe complications. Pneumococcus is the most frequent causative agent of acute otitis media. Having introduced pneumococcal vaccination the incidence of acute otitis media has significantly decreased in many countries.

The aim of the study was a retrospective analysis of the incidence of acute otitis media according to the Rostov ENT clinic for the period from 2012 to 2018. There is a significant annual increase in the number of children with moderate and severe forms of the disease. In 2018 the proportion of children under 3 years hospitalized with acute otitis media tended to reduce, that fact cannot be regarded as a result of vaccination, since the incidence of acute otitis media is subject to significant spontaneous fluctuations and depends on the epidemiological characteristics of viral respiratory infections.

Key words: children, acute otitis media, prevalence, pneumococcal vaccine.

For citation: Letifov G.M., Boiko N.V., Stagnieva I.V., Lukashevich Yu.N. The effectiveness of pneumococcal vaccination and dynamics of acute otitis media incidence in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 91–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-91-96

Острый средний отит остается актуальной проблемой детской оториноларингологии. Это заболевание не всегда легко выявляется, особенно у недоношенных детей [1], при латентном течении нередко требует достаточно длительного наблюдения врача

и является самой частой причиной назначения антибактериальной терапии в детском возрасте [2]. В ряде случаев острый средний отит может стать причиной развития тяжелых осложнений: мастоидита, пареза лицевого нерва, лабиринтита, менингита [3–5].

От 60 до 80% детей раннего возраста хотя бы однократно болеют острым средним отитом с пиком заболеваемости между 6 и 18 мес [6, 7], а в 40% случаев страдают рецидивирующим средним отитом [8]. В то же время данные литературы о заболеваемости весьма рознятся. Для характеристики заболеваемости в когортных наблюдениях используется метод человеко-лет (месяцев), который учитывает число впервые зарегистрированных случаев болезни и общее время наблюдения всех участников когорты. Результаты представляются как число случаев заболевания на 100 или 1000 человеко-лет. Это делает возможным

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Летифов Гаджи Муталибович — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом неонатологии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5094-7599

Бойко Наталья Владимировна — д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1316-5061

Стагниева Ирина Вениаминовна — д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2894-2062

Лукашевич Юлия Несторовна — аспирант кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5620-7228

344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

сравнение частоты и распространенности заболевания в различных группах населения.

В эпидемиологическом проспективном многоцентровом когортном исследовании, выполненном у детей младше 6 лет в пяти странах Восточной Европы в период с июня 2011 г. по январь 2013 г. [7], распространенность острого среднего отита на территории Эстонии, Латвии, Польши, Румынии, Словении составила в среднем 160,7 на 1000 человеко-лет. В то же время в странах Западной Европы эти цифры колеблются в широких пределах: так, в Финляндии данный показатель составляет 32 случая на 1000 человеко-лет [9], в Чешской Республике по результатам различных исследований он составил 83,3–125,2 случая на 1000 человеко-лет [10].

Зарубежная статистика основана на практике установления диагноза случаев острого среднего отита педиатром [11]. В России первичная диагностика заболевания проводится, как правило, оториноларингологом, однако многие педиатры в настоящее время оснащены отоскопами и также принимают участие в диагностическом процессе. В многоцентровом исследовании, проведенном Р.С. Козловым и соавт. [11], предложено выделять 2 уровня диагностической достоверности: первый — если диагноз поставлен педиатром и второй — если заболевание диагностировано оториноларингологом. При таком подходе средняя заболеваемость в период с октября 2012 г. по март 2013 г. во всех участвующих в исследовании центрах составила 22,7 на 100 человеко-лет при диагностической достоверности первого уровня и 18,6 случая на 100 человеко-лет при диагностической достоверности второго уровня.

Изучение заболеваемости острым средним отитом необходимо для оценки эффективности мер профилактики. Известно, что основными возбудителями заболевания у детей служат *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [12]. *S. pneumoniae* все чаще демонстрирует устойчивость к макролидам и антибиотикам отдельных групп (например, к линкозамидам) [13, 14]. В этих условиях особую актуальность приобрела вакцинопрофилактика. За рубежом внедрение вакцинации против основных возбудителей острого среднего отита привело к снижению заболеваемости [15]. С 2014 г. вакцинация пневмококковыми конъюгированными вакцинами включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации [16].

Цель исследования: оценка динамики заболеваемости острым средним отитом в периоды до и после введения вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции.

Характеристика детей и методы исследования

По данным Департамента здравоохранения Ростова-на-Дону, в 2014 г. начато внедрение пневмокок-

ковой конъюгированной вакцины-13 (ПКВ — 13) с 2-месячного возраста с ревакцинацией в 15 мес, но охват детей был недостаточным (вакцинации подвергнуто 958 детей, ревакцинации — 540). В последующем цифры вакцинации/ревакцинации составили: в 2015 г. — 12 335/476, в 2016 г. — 12 495/10 790, в 2017 г. — 13 023/11 084, в 2018 г. — 13 013/12 355. По данным статистической формы 6, охват вакцинацией в 2018 г. составил у детей 1 года 97,3%, ревакцинацией — 75,1%, у 2-летних детей — 97,6 и 94,4% соответственно.

Мы произвели ретроспективный анализ обращений через службу скорой медицинской помощи в детское ЛОР-отделение городской больницы № 1 г. Ростова-на-Дону за период с 2012 по 2018 г. и выбрали случаи, в которых был диагностирован острый средний отит. Это отделение в течение многих лет является единственным медицинским учреждением в городе, в которое госпитализируются дети с острым средним отитом, в связи с этим его статистические данные полностью отражают число случаев заболевания средней степени тяжести и тяжелого течения, потребовавших госпитализации. Для анализа полученные данные мы разделили на 2 группы: число госпитализаций в детское ЛОР-отделение по поводу острого среднего отита в период с 2012–2014 г. и с 2015–2018 г.

Статистический анализ распространенности отитов среди детей разных возрастных групп в динамике проведен путем построения многовыходных таблиц сопряженности (способ кросстабуляции). Множественное сравнение между долями осуществлено с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие. Сравнение долей между отдельными возрастными группами и годами проведено с использованием того же критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Анализ осуществлен в программе Statistica 12 («StatSoft», США).

Результаты и обсуждение

Статистический анализ показал ежегодный достоверный рост числа детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита. Как следует из таблицы, число случаев заболевания ежегодно возрастало; при сравнении двух изучаемых периодов (до и после введения вакцинации пневмококковыми конъюгированными вакцинами) также отмечен достоверный рост числа детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита (2195 и 3527 соответственно; $p < 0,001$).

Максимальный рост числа случаев острого среднего отита отмечен в трех возрастных группах (0–1 год, 1–3 года и 7–11 лет) в 2016 г., что совпадает с периодом эпидемии гриппа

Таблица. Число детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита за период с 2012 по 2018 г.

Table. The number of children hospitalized for acute otitis media in the period from 2012 to 2018

Годы	Возраст детей					Всего
	младше 1 года	1–3 года	4–6 лет	7–11 лет	12–15 лет	
2012	25 (4,59%)	177 (32,48%)	193	116	34	545
2013	20 (4,57%)	227 (38,36)	283	191	53	774
2014	40 (2,58;)	336 (29,33%)	281	168	51	876
Итог за 2012–2014	85	740	757	475	138	2195
2015	19 (2,72%)	212 (30,33%)	293	126	49	699
2016	82 (8,15%)	358 (35,59%)	295	207	64	1006
2017	80 (8,03%)	365 (36,64%)	298	176	77	996
2018	50 (6,05;)	287 (34,75%)	269	166	54	826
Итог за 2015–2018	231	1222	1155	675	244	3527
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. *p* – для различий между числом больных с острым средним отитом за периоды 2012–2014 и 2015–2018 гг.

в Ростове-на-Дону (см. рисунок). Следует отметить, что наиболее низкая заболеваемость отитом, в том числе в период эпидемии гриппа, зарегистрирована в группе детей младше 1 года и в возрасте 12–15 лет (см. рисунок), в то время как максимальная заболеваемость наблюдалась у детей в возрасте от 1 года до 6 лет.

В 2018 г. отмечена тенденция к снижению абсолютного числа детей в возрасте до 1 года с острым средним отитом (на 37% по отношению к 2017 г.) и доли от общего числа пациентов с отитом (с 8,03% в 2017 г. до 6,05% в 2018 г., т.е. на 25%). Эти различия оказались достоверными по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса ($p=0,0043$). Сократилось и абсолютное число детей с острым средним отитом

в группе от 1 до 3 лет (с 365 в 2017 г. до 287 в 2018 г., т.е. на 21,4%; $p=0,0026$). В других возрастных группах такой тенденции не прослежено.

Обсуждение

Пневмококк служит этиологическим фактором многих заболеваний, в числе которых инвазивные пневмококковые инфекции, пневмония с септициемией и менингит, характеризующиеся высоким уровнем летальности, особенно среди детей младше 5 лет и пожилых [17], а также неинвазивные заболевания, такие как пневмония без септициемии, острый средний отит, риносинусит. К наиболее патогенным серотипам относятся *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F [18], капсульные анти-

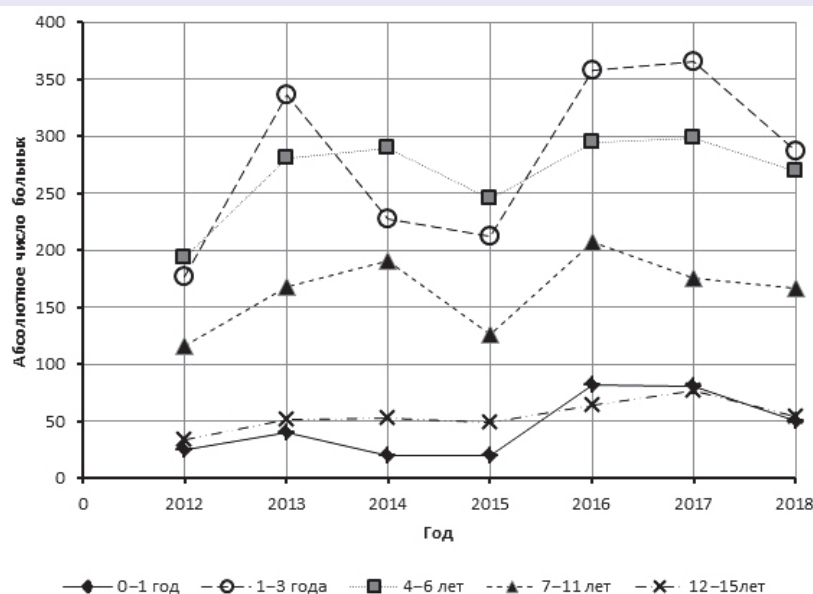


Рисунок. Число детей с острым средним отитом в разных возрастных группах в динамике наблюдения.

Figure. The number of children with acute otitis media in different age groups in the dynamics of observation.

гены которых входят в состав пневмококковой конъюгированной вакцины ПКВ-13.

Результаты профилактики инвазивных пневмококковых инфекций у детей [19], а также снижение общей распространенности пневмококковых заболеваний в невакцинированной части популяции хорошо изучены [20, 21]. Многочисленные исследования отражают профилактический эффект вакцины против пневмонии [22, 23], менингита [24] и синусита у детей [25]. Одним из показателей успешности вакцинации служит снижение числа случаев заболеваний, частым возбудителем которых служит пневмококк.

Крупное популяционное исследование было выполнено W.C.Y. Lau и соавт. [26]. Авторы изучили общую заболеваемость пневмонией (без учета характера возбудителя) среди детского населения Великобритании в периоды до внедрения антипневмококковой вакцинации (2002–2006 гг.) и после внедрения ПКВ-7 (2006–2010 гг.) и ПКВ-13 (2010–2012 гг.). Результаты исследования свидетельствуют о постепенном снижении заболеваемости пневмонией у детей младше 2 лет после внедрения иммунизации ПКВ-7 и прекращении этой тенденции в течение 2 лет после внедрения ПКВ-13. Следует отметить, что результатом внедрения антипневмококковой вакцинации стало не только снижение частоты заболеваний, вызываемых пневмококком, но и вытеснение штаммов, входящих в состав используемой в стране вакцины [27], а также замещение их другими, нередко антибиотикорезистентными [28], в частности мультирезистентным и вирулентным штаммом Taiwan19F-14/ST320 [29].

В последние годы в литературе появились работы, оценивающие изменения заболеваемости острым средним отитом после введения антипневмококковой вакцинации. В масштабном исследовании X. Zhou и соавт. [30], проведенном в США, оценены результаты антипневмококковой иммунизации за периоды применения ПКВ-7 (2001–2009 гг.) и ПКВ-13 (2011–2013 гг.). Оценка эффективности иммунизации проведена по амбулаторной обращаемости по поводу острого среднего отита. Установлено, что значительное сокращение числа обращений детей младше 5 лет было зарегистрировано после внедрения вакцины ПКВ-13 по сравнению с периодами до иммунизации и во время применения ПКВ-7, причем максимальное сокращение заболеваемости отмечалось у детей младше 2 лет. Внедрение обязательной антип-

невмококковой вакцинации детей младше 2 лет привело к сокращению заболеваемости острым средним отитом не только детей, но и взрослых [31], к возникновению первого отита в более позднем возрасте [32], а также к уменьшению числа детей с острым отитом, которым потребовалась тимпанотомия [33].

Мы провели оценку динамики заболеваемости острым средним отитом по уровню госпитализации в детское ЛОР-отделение, т.е. оценили число среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. В нашем исследовании отмечены ежегодный рост числа детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита, и тенденция к снижению заболеваемости среди детей младше 3 лет на протяжении 2018 г. Однако при рассмотрении динамики заболеваемости за весь анализируемый период (с 2012 по 2018 г.) прослеживаются ее заметные колебания со значительными подъемами в 2013 и 2016 г. и снижениями в 2012 и 2015 г. во всех возрастных группах. Это может быть обусловлено как эпидемическими подъемами заболеваемости респираторно-вирусными инфекциями, так и естественными колебаниями числа случаев острого среднего отита в популяции [31]. Поэтому снижение заболеваемости у детей младше 3 лет в 2018 г. вряд ли можно считать результатом вакцинации.

Таким образом, статистический анализ продемонстрировал неуклонный рост заболеваемости острым средним отитом среди детей. Эпидемиологический эффект антипневмококковой вакцинации, в отличие от такового в исследованиях с аналогичным дизайном [26, 30, 32], не зарегистрирован. Это может быть обусловлено различными причинами, в том числе недостаточным уровнем привитости детского населения вплоть до 2018 г., что обязывает активизировать работу педиатрической службы в данном направлении.

Заболеваемость острым средним отитом определяется взаимодействием множества факторов. Учитывая опыт многолетнего использования антипневмококковой вакцинации другими странами, проблема борьбы с пневмококковыми инфекциями у детей требует дальнейших исследований с изучением изменений микрофлоры, вызывающей случаи острого среднего отита, динамики ее антибиотикоустойчивости, сопоставления с напряженностью антипневмококкового иммунитета у детей. В дальнейшем предполагается провести сопоставление заболеваемости острым средним отитом с уровнем привитости детей в регионе.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Котов Р.В., Рахманова И.В., Шеламова В.Н., Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Милева О.И. Варианты патологических изменений полости носа и носоглотки у недоношенных детей в первом полугодии жизни по данным современной эндоскопии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(6): 51–54. [Kotov R.V., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G.,

- Shelamova V.N., Morozov S.L., Mileva O.I. Modern endoscopy: variants of pathological changes in the nasal cavity and nasopharynx in premature infants during the first six months of life. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(6): 51–54 (in Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-51-54

2. Venekamp R.P., Sanders S.L., Glasziou P.P., Del Mar C.B., Rovers M.M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 23–26. DOI: 10.1002/14651858.cd000219.pub4
3. Бойко Н.В. Головокружение в практике врача. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 105(1): 74–77. [Boiko N.V. Vertigo in medical practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii* im. S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) 2005; 105(1): 74–77 (in Russ.)]
4. Бойко Н.В., Кунельская Н.Л. Феномен мобильного третьего окна. Вестник оториноларингологии 2016; 81(3): 69–74. Boiko N.V., Kunel'skaya N.L. The phenomenon of mobile third window. *Vestnik otorinolaringologii* 2016; 81(3): 69–74. (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino201681369-74
5. Красножон В.Н., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д. Анализ причин развития осложненных форм острого среднего отита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(5): 202–206. [Krasnozhen V.N., Andreeva I.G., Mamleev R.N., Evdokimova A.D. Analysis of causes of developing complicated forms of acute otitis media in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 202–206. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-202-206
6. McWilliams C.J., Goldman R.D. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age. *Canadian Family Physician* 2011; 57(11): 1283–1285.
7. Usonis V., Jackowska T., Petraitienė S., Sapala A., Neculau A., Stryjewska I. et al. Incidence of acute otitis media in children below 6 years of age seen in medical practices in five East European countries. *BMC pediatrics* 2016; 16(1): 108–116. DOI: 10.1186/s12887-016-0638-2
8. Otsuka T., Kitami O., Kondo K., Ota H., Oshima S. et al. Incidence Survey of Acute Otitis Media in Children in Sado Island, Japan—Sado Otitis Media Study (SADOMS). *PLoS ONE* 2013; 8(7): e68711. DOI: 10.1371/journal.pone.0068711
9. Joki-Erkila V.P., Laippala P., Pukander J. Increase in paediatric acute otitis media diagnosed by primary care in two Finnish municipalities—1994–5 versus 1978–9. *Epidemiol Infect* 1998; 121(3): 529–534. DOI: 10.1017/s0950268898001575
10. Prymula R., Peeters P., Chrobok V., Kriz P., Novakova E., Kaliskova E. et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367(9512): 740–748. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)68304-9
11. Козлов Р.С., Муравьев А.А., Щербаков М.Е., Родникова В.Ю., Романенко В.В., Сафьянов К.Н. и др. Исследование распространенности в России острого среднего отита у детей в возрасте от 0 до 5 лет (PAPIRUS-AOM). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017; 19(2): 116–120. [Kozlov R.S., Muravyev A.A., Scherbakov M.E., Rodnikova V.Yu., Romanenko V.V., Safianov K.N. et al. Study to assess incidence of acute otitis media in children under 5 years of age in Russia (PAPIRUS-AOM). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2017; 19(2): 116–120 (in Russ.)]
12. Гуров А.В., Левина Ю.В., Гусева А.Л., Елчуева З.Г., Ефимова С.П., Гордиенко М.В. Микробиологические и клинические особенности острого среднего отита. Вестник оториноларингологии 2018; 83(1): 36–39. [Gurov A.V., Levina Yu.V., Guseva A.L., Elchueva Z.G., Efimova S.P., Gordienko M.V. The specific microbiological and clinical features of acute otitis media. *Vestnik otorinolaringologii* 2018; 83(1): 36–39 (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201883136-39
13. Протасова И.Н., Домрачева С.В., Волкова О.Ю., Каленский В.А., Перьянова О.В., Веселова О.Ф. и др. Этиологическая роль мультирезистентных *Streptococcus pneumoniae* при остром среднем гнойном отите у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017; 96(6): 92–98. [Protasova I.N., Domracheva S.V., Volkova O.Yu., Kalenskij V.A., Peryanova O.V., Veselova O.F. et al. Etiological role of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* in acute purulent otitis media in children. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2017; 96(6): 92–98 (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-92-98
14. Cattoir V., Merabet L., Legrand P., Soussy C.-J., Leclercq R. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* isolate resistant to streptogramins by mutation in ribosomal protein L22 during pristinamycin therapy of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(5): 1010–1012. DOI: 10.1093/jac/dkm041
15. Taylor S., Marchisio P., Vergison A., Harriague J., Hausdorff W.P., Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1765–73. DOI: 10.1093/cid/cis292
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-21032014-n-125n> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 21, 2014 No.125n «On the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications» (in Russ.)]
17. Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012 – Recommendations. *Vaccine*. 2012; 30(32): 4717–4718. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.093
18. Brooks L.R.K., Mias G.I. *Streptococcus pneumoniae*'s Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol* 2018; 9: 1366. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01366
19. Klugman K.P. Contribution of vaccines to our understanding of pneumococcal disease. *Philos Trans R Soc Lond Ser B: Biol Sci* 2011; 366(1579): 2790–2798. DOI: 10.1098/rstb.2011.0032
20. Durando P., Faust S.N., Fletcher M., Krizova P., Torres A., Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2013; 10 (suppl 1): 1–9. DOI: 10.1111/1469-0691.12320
21. Fitzwater M.G., Chandran A., Santosham M., Johnson H.L. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(5): 501–508. DOI: 10.1097/inf.0b013e31824de9f6
22. Kyaw M., Lynfield R., Schaffner W., Craig A.S., Hadler J., Reingold A. et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354(14): 1455–1463. DOI: 10.1056/nejmoa051642
23. Lucero M.G., Dulalia V.E., Nillos L.T., Williams G., Parreño R.A., Nohynek H., Riley I.D., Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD004977. DOI: 10.1002/14651858.cd004977.pub2
24. Amare A.T., Kebede Z.T., Welch H.D. Epidemiology of bacterial meningitis in children admitted to Gondar University Hospital in the post pneumococcal vaccine era. *Pan Afr Med J* 2018; 31: 193. DOI: 10.11604/pamj.2018.31.193.10254
25. Lindstrand A., Bennet R., Galanis I., Blennow M., Ask L.S., Dennison S.H. et al. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2014; 134(6): 1528–1536. DOI: 10.1542/peds.2013-4177

26. Lau W.C.Y., Bielicki J., Tersigni C., Saxena S., Wong I.C.K., Sharland M., Hsia Y. All-cause pneumonia in children after the introduction of pneumococcal vaccines in the United Kingdom: A population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019. DOI: 10.1002/pds.4770
27. Koelman D.L.H., Brouwer M.C., van de Beek D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clin Microbiol Infect* 2019. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.032
28. Kim L., McGee L., Tomczyk S., Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(3): 525–552. DOI: 10.1128/cmr.00058-15
29. Setchanova L., Alexandrova A., Pencheva D., Sirakov I., Mihova K., Kaneva R., Mitov I. Rise of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones expressing non-vaccine serotypes among children following introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Bulgaria. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 15: 6–11. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.05.012
30. Zhou X., de Luise C., Gaffney M., Burt C.W., Scott D.A., Gatto N., Center K.J. National impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on ambulatory care visits for otitis media in children under 5 years in the United States. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 119: 96–102. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.01.023
31. Littorin N., Ahl J., Udden F., Resman F., Riesbeck K. Reduction of *Streptococcus pneumoniae* in upper tract cultures and a decreases incidence of related acute otitis media following introduction of childhood pneumococcal conjugate vaccines in Swedish country. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 407. DOI: 10.1186/s12879-016-1750-5
32. Fortanier A., Venekamp R.P., Hoes A.W., Schilder A.G.M. Does pneumococcal conjugate vaccination affect onset and risk of first acute otitis media and recurrences? A primary care-based cohort study. *Vaccine* 2019; 37(11): 1528–1532. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.01.064
33. Ziv O., Kraus M., Holcberg R., Dinur A.B., Kordeluk S., Kaplan D., et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: Epidemiologic and microbiologic characteristics in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 119: 123–130. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.01.031

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

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.

Диагностическое значение компьютерной стабилотрии при двигательных нарушениях у детей первого года жизни

Т.В. Самсонова, С.Б. Назаров

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

Diagnostic value of computer stabilometry in children with movement disorders in their first twelve months of life

T.V. Samsonova, S.B. Nazarov

Gorodkov Ivanovo research Institute of maternity and childhood, Ivanovo, Russia

Современным высокоинформативным методом функциональной диагностики двигательной патологии является компьютерная стабилотрия, которая до последнего времени имела возрастные ограничения для своего применения (с 2-летнего возраста). Цель исследования: разработать новые методы диагностики нарушения моторного развития и формирования детского церебрального паралича (ДЦП) у детей первого полугодия жизни на основании количественной оценки способности к поддержанию первых антигравитационных поз.

Представлена разработанная авторами методика проведения компьютерной стабилотрии у детей первого полугодия жизни в положении лежа на животе с опорой на предплечья или ладони на стабилотриформе с высокой чувствительностью для малого веса. Приведены результаты анализа различных стабилотрических показателей у детей 3–6 мес с двигательными нарушениями по сравнению со здоровыми детьми. Представлены новые методы диагностики нарушения моторного развития и формирования ДЦП у детей первого полугодия жизни с использованием показателей компьютерной стабилотрии. Показана высокая диагностическая значимость разработанных методов.

Ключевые слова: дети первого года жизни, нарушение моторного развития, детский церебральный паралич, компьютерная стабилотрия.

Для цитирования: Самсонова Т.В., Назаров С.Б. Диагностическое значение компьютерной стабилотрии при двигательных нарушениях у детей первого года жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 97–100. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-97-100

Computer stabilometry is a modern highly informative method for the functional diagnostics of the motor pathology, which had age restrictions (for children over 2 years). Purpose: to develop new methods for diagnosing motor development disorders and the formation of cerebral palsy in children in the first six months of life based on a quantitative assessment of the ability to maintain the first antigravity postures.

The authors presented their own technique of computer stabilometry in children of six months old in a supine position with support on the forearm or palm on a stable platform with high sensitivity for low weight. They demonstrate the results of the analysis of stabilometric indicators in children of 3–6 months of age with motor disorders compared with healthy children. The article describes new methods for diagnosing motor development disorders and the formation of cerebral palsy in children of six month old using the indicators of computer stabilometry. The developed methods are characterized by high diagnostic significance.

Key words: children of six months old, motor development disorders, cerebral palsy, computer stabilometry.

For citation: Samsonova T.V., Nazarov S.B. Diagnostic value of computer stabilometry in children with movement disorders in their first twelve months of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 97–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-97-100

Двигательные нарушения составляют значительную долю среди неврологических расстройств в детском возрасте. Наиболее часто они наблюдаются при последствиях перинатальных поражений нервной системы. У детей первого года жизни выраженность их может быть различной: от нарушения моторного развития, носящего пре-

ходящий характер, с компенсацией к 1–1,5 годам до формирования детского церебрального паралича (ДЦП) [1, 2]. Распространенность двигательных нарушений у детей, тяжесть клинических проявлений, нередко приводящих к инвалидности, сложность ранней диагностики и трудоемкость лечения делают данную проблему актуальной и социально значимой [3–5].

Ранняя диагностика и своевременная оценка тяжести двигательных расстройств у детей осложняются физиологической незрелостью нервной системы и возрастными особенностями развивающегося мозга [6]. При двигательных расстройствах у детей первого года жизни нарушается формирование возрастных физиологических моторных функций, одна из которых — функция равновесия. Современным

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Самсонова Татьяна Вячеславовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-6102-6173

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1545-7655

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

методом диагностики ее нарушений является компьютерная стабилметрия [7]. Она основана на регистрации динамики перемещения проекции общего центра массы (центра тяжести) тела человека, находящегося в основной стойке, на плоскость горизонтальной опоры. Метод позволяет быстро и с высокой точностью оценить широкий спектр параметров, совокупность которых отражает различные аспекты функционирования системы равновесия. Использование компьютерной стабилметрии сделало возможным оценку эффективности системы равновесия в целом, топическую и нозологическую диагностику расстройств равновесия, реабилитацию больных с данной патологией. Стабилметрическое исследование применяется и в детской неврологии, но до последнего времени существовали возрастные ограничения, обусловленные его проведением в положении пациента стоя или сидя. Однако у детей первого полугодия жизни поддержание данных поз еще не сформировано.

Нами разработана методика проведения компьютерной стабилметрии у детей первого полугодия жизни на этапе формирования первых антигравитационных поз, имеющих базовое значение для дальнейшего развития двигательных функций и последующей вертикализации ребенка [8]. Исследование проводится на стабилоплатформе с высокой чувствительностью для малого веса с использованием укладки пациента в антигравитационной позе лежа на животе с опорой на предплечья или ладони. Разработанная нами методика предусматривает проведение количественной оценки способности поддержания ребенком этой позы.

Проведение исследования включает следующие этапы: подготовка к исследованию; время выдержки; регистрация перемещения общего центра массы тела; определение основных показателей; оценка полученных результатов. При анализе статокинезиограммы определяются следующие показатели: скорость перемещения центра давления (в миллиметрах в секунду) — среднеамплитудное значение скорости перемещения центра давления пациента в течение времени обследования; площадь статокинезиограммы (в квадратных миллиметрах) — показатель, характеризующий площадь фигуры, ограниченной кривой статокинезиограммы; уровни 60% мощности спектра в сагиттальной и фронтальной плоскостях (в герцах) — показатели, характеризующие преобладающие среди колебаний в данной плоскости компоненты частот; длина, ширина, разность длины и ширины эллипса статокинезиограммы (в миллиметрах) — показатели, характеризующие размеры и форму эллипса, включающего 95% всех вероятных колебаний центра давления за время обследования. Преимущества данной методики: возможность количественно оценить состояние функции равновесия у детей 3–6 мес жизни; небольшое время для ее про-

ведения; возможность использования для скринингового обследования у детей 3–6 мес жизни с целью выявления нарушения формирования функции равновесия.

Цель исследования: разработать новые методы диагностики нарушения моторного развития и формирования ДЦП у детей первого полугодия жизни на основании количественной оценки способности к поддержанию первых антигравитационных поз.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 130 детей первого года жизни. Основную группу составили 114 детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС средней и тяжелой степени, с двигательными нарушениями; контрольную группу — 16 детей без неврологической патологии. Критериями исключения были врожденные пороки развития, тяжелая соматическая патология. При ретроспективном анализе в возрасте 1 года жизни дети основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС: с нарушением моторного развития при компенсации двигательных нарушений ($n=91$) и ДЦП ($n=23$). Всем детям в возрасте 3–6 мес проводилось неврологическое обследование и компьютерная стабилметрия по разработанной нами методике.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10. Уровень значимости различий (p) между величинами определяли по критериям Манна–Уитни. ROC-анализ осуществляли с использованием программы MedCalc.

Результаты и обсуждение

Статистический анализ результатов компьютерной стабилметрии у детей в возрасте 3–6 мес с различными исходами перинатальных поражений нервной системы и у здоровых детей показал, что разность длины и ширины эллипса статокинезиограммы в подгруппах с нарушением моторного развития и ДЦП была выше, чем в контрольной группе ($p=0,000$), а при сравнении между подгруппами — при ДЦП выше, чем при нарушениях моторного развития; $p=0,002$ (см. таблицу). Значения показателя уровня 60% мощности спектра в сагиттальной плоскости у детей с нарушением моторного развития и с ДЦП были ниже, чем в контрольной группе ($p=0,03$), а при сравнении между подгруппами — при ДЦП ниже, чем при нарушениях моторного развития ($p=0,02$). Кроме того, значения ряда показателей в подгруппе детей с ДЦП были ниже аналогичных в подгруппе с нарушением моторного развития: ширины эллипса статокинезиограммы ($p=0,04$); уровня 60% мощности спектра во фронтальной плоскости ($p=0,04$); скорости перемещения центра давления ($p=0,003$).

Таблица. Показатели компьютерной стабилометрии у здоровых детей и у детей с двигательными нарушениями в возрасте 3–6 мес

Table. Indicators of computer stabilometry in healthy children and in children with movement disorders at the age of 3–6 months

Показатель компьютерной стабилометрии Me (UQ; LQ)	Контрольная группа (n=16)	Основная группа	
		подгруппа с нарушением моторного развития (n=91)	подгруппа с ДЦП (n=23)
Скорость перемещения центра давления, мм/с	58,80 (46,00; 77,57)	68,09 (48,84; 95,84)	47,28 (35,26; 57,54) ^{2**}
Площадь статокенизограммы, мм	237,23 (131,44; 360,69)	339,65 (138,93; 620,18)	319,27 (181,56; 535,38)
Уровень 60% мощности спектра в сагиттальной плоскости, Гц	2,50 (2,15; 2,85)	2,10 (1,80; 2,40) ^{1*}	1,55 (0,20; 2,50) ^{1* 2*}
Уровень 60% мощности спектра во фронтальной плоскости, Гц	1,78 (0,90; 2,23)	1,5 (1,10; 1,85)	0,75 (0,50; 1,95) ^{2*}
Ширина эллипса статокенизограммы, мм	17,19 (12,56; 21,37)	19,54 (11,84; 26,29)	14,10 (10,78; 21,04) ^{2*}
Разность длины и ширины эллипса статокенизограммы, мм	0,41 (0,10; 1,07)	2,63 (0,82; 6,64) ^{1***}	10,26 (2,69; 13,21) ^{1*** 2**}

Примечание. ¹ уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; ² уровень статистической значимости различий по сравнению с подгруппой детей с нарушением моторного развития: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,001$.

Различия показателей компьютерной стабилометрии у детей с двигательными нарушениями по сравнению со здоровыми, по-видимому, связаны со снижением устойчивости во время поддержания антигравитационной позы лежа на животе с опорой на предплечья или ладони и обусловлены направлением, частотой, амплитудой колебаний центра давления тела. Колебания центра давления у детей с двигательными нарушениями преобладают в одной из плоскостей, в отличие от детей контрольной группы, у которых эти колебания равномерно распределены в пространстве. Частота их у детей с двигательными нарушениями ниже, а амплитуда — выше, чем у здоровых детей. Различия стабилометрических показателей в подгруппах детей основной группы связаны с большей тяжестью двигательных нарушений (мышечного гипертонуса или гипотонии, задержки формирования цепных рефлексивных функций равновесия) у детей с установленным впоследствии диагнозом ДЦП.

Индивидуальный и ROC-анализ стабилометрических показателей в исследуемых подгруппах позволил выделить диагностические критерии нарушения моторного развития и формирования ДЦП у детей первого полугодия жизни. Установлено, что диагностическое значение при нарушении моторного развития у детей 3–6 мес имеют показатели скорости перемещения центра давления; ширины, разности длины и ширины эллипса статокенизограммы. На основании этого предложен новый метод диагностики нарушения моторного развития [9]. Результаты ROC-анализа с расчетом площади под кривой AUC (area under the curve) показали хорошую диагностиче-

скую значимость предложенного метода (AUC=0,82). Точность его составила 91%, чувствительность — 94%, специфичность — 78%.

Показатели разности длины и ширины эллипса статокенизограммы, уровней 60% мощности спектра во фронтальной и сагиттальной плоскостях явились диагностически значимыми при формировании ДЦП у детей первого полугодия жизни. На основании этого предложен новый метод диагностики формирования ДЦП у детей в возрасте 3–6 мес (Приоритетная справка по заявке на изобретение от 07.06.2018 № 2018121169 «Способ прогнозирования формирования детского церебрального паралича у детей 3–6 мес жизни»). Установлено, что данный метод имеет высокую точность (85%), чувствительность (91%) и специфичность (84%). Результаты ROC-анализа с расчетом площади под кривой подтвердили высокую диагностическую значимость предложенного метода (AUC=0,87). В качестве критерия диагностики формирования ДЦП у детей 3–6 мес нами предложены количественные показатели статокенизограммы (разность длины и ширины эллипса статокенизограммы, уровни 60% мощности спектра во фронтальной и в сагиттальной плоскостях), поскольку на характеристики колебательных движений ребенка в позе лежа на животе с опорой на предплечья или ладони основное влияние оказывают состояние мышечного тонуса (гипотония, гипертонус или дистония) и его способность к поддержанию первых антигравитационных поз, а стойкие выраженные изменения мышечного тонуса при формировании ДЦП нарушают эту способность.

Заключение

Компьютерная стабилометрия — современный метод функциональной диагностики двигательной патологии, который может применяться у детей первого полугодия жизни. В этом возрасте исследование следует проводить, укладывая ребенка в позу лежа на животе с опорой на предплечья или ладони на стабилоплатформе с высокой чувствительностью для малого веса. Определяемые количественные параметры позволяют объективно оценить способность ребенка к поддержанию первых антигравитационных поз. Значения показателей статокине-

зиограммы у детей с двигательными нарушениями в возрасте 3–6 мес отличаются от таковых у здоровых детей. Компьютерная стабилометрия может использоваться в качестве скринингового исследования. В первую очередь ее выполнение показано детям 3–6 мес с двигательными нарушениями, перенесшим перинатальные поражения ЦНС, для диагностики нарушения моторного развития и формирования ДЦП. Это позволит проводить своевременную коррекцию лечебных мероприятий для повышения эффективности лечения и предупреждения или минимизации инвалидизирующих последствий перинатальных поражений ЦНС у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Анаева Л.А., Жетишев Р.А. Современные представления о патогенезе детского церебрального паралича в обосновании внедрения программ его ранней диагностики и лечения. Кубанский научный медицинский вестник 2015; 4(153): 7–12. [Anaeva L.A., Zhetishev R.A. Modern approaches of the cerebral palsy pathogenesis in the substantiation of program for its early diagnosis and treatment introduction. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik 2015; 4(153): 7–12 (in Russ.)]
2. Шкаренкова Е.И., Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика неврологических нарушений у детей первого года жизни с синдромами нарушения и задержки моторного развития. Вестник новых медицинских технологий 2009; 1(16): 67–70. [Shkarenkova E.I., Samsonova T.V. Clinical and functional characteristics of neurological disorders in children of the first year of life with syndromes of impairment and delayed motor development. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy 2009; 1(16): 67–70 (in Russ.)]
3. Herskind A., Greisen G., Nielsen J.B. Early identification and intervention in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2014; 57: 29–36. DOI: 10.1111/dmcn.12531
4. Novak I., Morgan C., Adde L., Blackman J., Boyd R.N., Brunstrom-Hernandez J. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. JAMA Pediatrics 2017; 171(9): 897–907. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
5. Немкова С.А. Детский церебральный паралич: ранняя диагностика и восстановительное лечение. Лечащий врач 2016; 5: 24–27. [Nemkova S.A. Cerebral Palsy: Early Diagnosis and Rehabilitation. Lechashchii vrach 2016; 5: 24–27 (in Russ.)]
6. Самсонова Т.В., Земляникин К.О., Назаров С.Б. Функциональная диагностика двигательной патологии в системе абилитации детей с последствиями перинатального поражения нервной системы. Курортная медицина 2016; 2: 223–225. [Samsonova T.V., Zemlyanikin K.O., Nazarov S.B. Functional diagnostic of motor pathology in rehabilitation system of children with consequences of the nervous system perinatal injuries. Kurortnaya meditsina 2016; 2: 223–225 (in Russ.)]
7. Васичкин С.В., Левин О.С. Нарушения ходьбы и поструральной устойчивости у пациентов с эссенциальным тремором. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016; 116(6–2): 88–90. [Vasichkin S.V., Levin O.S. Gait disorders and postural instability in patients with an essential tremor. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) 2016; 116(6–2): 88–90 (in Russ.)]
8. Патент РФ на изобретение №2585142/ 26.01.2015. Бюл. №15. Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Земляникин К.О. Способ исследования функции равновесия у детей в возрасте 3–6 месяцев жизни. [RF patent for invention №2585142/ 26.01.2015. Byul. №15. Samsonova T.V., Nazarov S.B., Zemlyanikin K.O. Method of studying the balance function in children aged 3–6 months of life (in Russ.)]
9. Патент РФ на изобретение №2598960/ 01.09.2015. Бюл. №28. Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Земляникин К.О. Способ диагностики формирования нарушения моторного развития у детей в возрасте 3–6 месяцев жизни. [RF patent for invention №2598960/ 01.09.2015. Byul. № 28. Samsonova T.V., Nazarov S.B., Zemlyanikin K.O. Method for diagnosing the formation of motor development disorders in children aged 3–6 months of life (in Russ.)]

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

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.

Неонатальный несахарный диабет у палестинского новорожденного

А.Ф. Абухамда

Больница Шифа, сектор Газа, Палестина

Neonatal Diabetes Insipidus in a Palestinian Newborn

A.F. Abuhamda

Shifa hospital, Gaza Strip, Palestine

У новорожденных несахарный диабет встречается редко. Существуют два типа этого заболевания: центральный и нефрогенный несахарный диабет. Палестинский новорожденный родился в женской больнице Шифа в срок путем экстренного кесарева сечения. В возрасте 13 дней у него повысилась температура тела, появилась гипернатриемия, полиурия, отмечены снижение массы тела и пониженная относительная плотность мочи и был диагностирован несахарный диабет. Новорожденного успешно лечили путем восстановления потери жидкости в организме при кормлении из бутылочки, а также с помощью внутривенного введения 5% декстрозы и раствора хлорида натрия. В домашних условиях продолжали корректировать потерю жидкости путем кормления из бутылки и выпаивая водой.

Ключевые слова: дети, новорожденный, несахарный диабет, гипернатриемия, полиурия, пониженная относительная плотность мочи, лечение.

Для цитирования: Абухамда А.Ф. Неонатальный несахарный диабет у палестинского новорожденного. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 101–103. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-101-103

Diabetes insipidus is rare in newborn. There are two types of this disease: central and nephrogenic diabetes insipidus. A Palestinian infant was born at Shifa Women's Hospital at full term by urgent cesarean section. At the age of 13 days he had fever, hypernatremia, polyuria, weight loss and low specific gravity of urine. The baby was diagnosed to have diabetes insipidus. The baby was successfully treated by fluid loss recovery by bottle feeding and intravenous 5% dextrose and sodium chloride solution. At home, they continued to correct fluid loss by bottle-feeding and drinking water.

Key words: children, newborn, diabetes insipidus, hypernatremia, polyuria, low specific urine gravity, treatment.

For citation: Abuhamda A.F. Neonatal Diabetes Insipidus in a Palestinian Newborn. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 101–103 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-101-103

Несахарный диабет — редкое заболевание с распространенностью 1:25 тыс. [1]. Центральный несахарный диабет подразделяется на идиопатический, опухолюассоциированный, послеоперационный, связанный с травмой головы; заболевание также может быть следствием гипоксически-ишемической энцефалопатии, метастатического рака и сосудистых аномалий [2, 3]. Наследственная форма центрального несахарного диабета возникает в результате дефектов в генах *WFS1* (наследуется по аутосомно-рецессивному типу) и *AVP* (наследуется по аутосомно-доминантному типу) и др. [4]. Генетически обусловленный нефрогенный несахарный диабет — самая распространенная наследственная форма, которая развивается при мутациях в генах рецептора-2 AVP (*AVPR2*) [5–6]. Приблизительно 10% случаев семейного нефрогенного несахарного диабета связаны с мутациями в гене *AQP2* (аквапорин-2) [7]. Приводим собственное наблюдение.

Клинический случай. Пациент (мальчик) — первый ребенок в семье; родители не состоят в кровном

родстве. Мать получила дородовое медицинское обследование и наблюдалась в соответствии с существующими стандартами. Ребенок родился в срок путем экстренного кесарева сечения, основанием для которого служили изменения на кардиотокограмме. При рождении отмечалась вялость, околоплодные воды были сильно окрашены меконием. В течение 10 мин осуществлялись реанимационные мероприятия. Новорожденный был интубирован и подсоединен к аппарату искусственной вентиляции легких на 10 ч, после чего была проведена экстубация в условиях палаты. Ребенок выписан домой в возрасте 6 дней в хорошем состоянии, но в возрасте 13 дней повторно госпитализирован с гипертермией 39 °С.

При обследовании менингеальные симптомы не выявлены, результаты анализов на сепсис были отрицательными, на компьютерной томограмме головного мозга изменений не обнаружено. Содержание глюкозы в крови, показатели функции почек оставались в норме, однако был повышен уровень сывороточного натрия — 168 ммоль/л (норма 130–150 ммоль/л)

© Абухамда А.Ф., 2019

Адрес для корреспонденции: Абухамда Аллам Фаяз (Abuhamda Allam Fayeze) — консультант-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных больницы Шифа, сектор Газа, Палестина
e-mail: allam570@yahoo.com

© Abuhamda A.F., 2019

Corresponding author: Allam Fayeze Abuhamda, consultant neonatologist, Shifa hospital, NICU department, Gaza strip, Palestine
Email: allam570@yahoo.com

и отмечалась низкая относительная плотность мочи — 1,005 (норма $1,007 \pm 0,005$). Выделение мочи у ребенка было повышенным и составляло 7,5 мл/кг/ч (норма 2–3 мл/кг/ч). Изменение этих показателей послужило основанием для установления диагноза несахарного диабета.

Расчет показал, что при учете полиурии для коррекции гипернатриемии ребенку требуется введение жидкости в объеме 340 мл/кг. Изначально ребенок находился на вскармливании молочной смесью из бутылки, общее потребление составляло 100 мл/кг/сут. Кроме того, он внутривенно получал 5% декстрозу с 0,45% раствором хлорида натрия в объеме 240 мл/кг/сут. Через 24 ч приема жидкости содержание натрия в крови оставалось прежним — 168 ммоль/л. Жидкость для внутривенного введения была заменена на 5% декстрозу с 0,2% раствором хлорида натрия в объеме 240 мл/кг/сут в дополнение к вскармливанию из бутылки в объеме 100 мл/кг/сут. Уровень сывороточного натрия начал медленно снижаться со скоростью 5–6 ммоль/сут, последний показатель перед выпиской домой составил 153 ммоль/л. Согласно рекомендациям, которые были даны матери, ребенку требовалось 850 мл/сут простой жидкости (воды) в дополнение к кормлению молочной смесью из бутылки. Через 5 дней после выписки сывороточный натрий составлял 147 ммоль/л. В дальнейшем контроль гипернатриемии и гипертермии успешно осуществлялся с помощью инфузионной терапии.

Обсуждение

Основанием для установления диагноза неонатального несахарного диабета были гипертермия,

Diabetes insipidus is a rare disease with a reported prevalence of 1:25,000(1). Central DI could be idiopathic, tumor-associated, postoperative and related to head trauma(2). Inherited central DI is an autosomal recessive defect which results from defects in the *AVP-NP2* (*AVP-neurophysin*) gene, as well as in the *WFS1* gene(3) and autosomal dominant result from a defect in the *AVP-NP2* gene on chromosome 20p13. Central DI also could be the result of hypoxic-ischemic encephalopathy(4), metastatic cancer and vascular anomalies. Hereditary nephrogenic DI is the most common inherited form results from mutations in the *AVP* receptor 2 genes (*AVPR2*) on chromosome Xq28(5-6). Approximately 10% of familial nephrogenic DI cases result from mutations in *AQP2* (aquaporin 2) (7)

Case report. The patient was the first baby to non-con-sanguineous parents. The mother had normal antenatal care. The baby was born at full term by urgent caesarean section due to abnormal Cardiotocography (CTG). The baby was born with nonvigorous thick meconium stained, Resuscitation for about 10 minutes was done. The baby was intubated and connected to mechanical ventilation

гипернатриемия, полиурия, потеря массы тела и снижение относительной плотности мочи. Анализ родословной показал, что в семье этот случай был спорадическим. Состояние ребенка при рождении было нарушено и требовало реанимации в течение 10 мин, что предположительно указывает на центральную (нейрогенную) причину несахарного диабета. Ограниченные ресурсы Министерства здравоохранения в секторе Газа не позволили определить уровень антидиуретического гормона в сыворотке ребенка и провести генетический анализ. В свою очередь, мы не смогли окончательно установить центральный или почечный генез несахарного диабета.

Существуют ограниченные исследования, связанные с лечением неонатального центрального несахарного диабета деслопрессинном, но в целом этот препарат рекомендуется применять с осторожностью из-за высокой вероятности сильных скачков уровня сывороточного натрия [8]. Для коррекции повышенного уровня натрия в крови и гипертермии была рассчитана суточная потребность ребенка в жидкости. Он получал жидкость при кормлении молоком из бутылки, а также воду в промежутках между кормлениями, что существенно сдерживало гипернатриемию.

Заключение

Случай неонатального несахарного диабета был диагностирован вовремя, ребенок получил необходимое лечение путем восстановления потери жидкости в организме. Для установления окончательного диагноза и осуществления семейного консультирования в этом и подобных случаях регион нуждается в создании эндокринной и генетической лабораторий.

for 10 hours and then extubated to room air. Baby was discharged home at the age 6 days in good general condition. The baby was readmitted at the age of 13 days due to fever as body temperature was 39 °C. Physical examination was normal and with no meningeal signs. Septic work up was negative and brain CT was normal. Blood sugar, initial all kidney functions and serum electrolytes were normal except serum sodium was 168 mmol/l. urine specific gravity was 1005. Baby passed urine 7.5 ml/kg/hour. All these findings are diagnostic of diabetes insipidus. Calculated fluid per day showed baby needed total 340 ml/kg fluid to correct the hypernatremia. Baby needed large amount of fluid to correct hypernatremia as he had at same time polyuria. Baby initially was kept on bottle feeding ,total intake was 100ml/kg/day, in addition, intravenous iv fluid 0.45 normal saline dextrose 5 % intake was 240 ml/kg/day, after 24 hours of fluid management repeated serum sodium was same initial one 168 mmol/l. Iv fluid changed to 0.2 normal saline dextrose 5 % 240 ml/kg/day in addition to bottle feeding 100 ml/kg/day, serum sodium showed slowly drop by rate 5-6 mmol/day, last serum electrolyte before dis-

charge home was 153 mmol/l. From hospital course the baby needed 850 ml/day plain fluid (water), in addition to the usual bottle feedings.

Mother instructed to prepare 850 ml/day water to be all given between bottle milk feeds.

After five days of discharge, serum sodium was 147 mmol/l. Fluid management successfully controlled the hypernatremia and controlled the fever. There was no family history of endocrine disorder and baby had perinatal depression needed resuscitation more than 10 minute which is suggestive of the central cause of DI. Ministry of Health in Gaza had limited resources which were the obstacle to do the level of serum antidiuretic hormone level (ADH) and genetic mutations in turn we did not determine if the cause central or nephrogenic.

Discussion

The baby had fever, hypernatremia, polyuria and low specific gravity of urine. Physical examination was normal. Septic workup was negative. Sepsis was ruled out. Baby had low apgar score and he needed resuscitation for

10 minutes. All clinical symptoms and laboratory findings were diagnostic of diabetes insipidus. There was no family history of DI. There were limited resources to do the antidiuretic hormone level and genetic mutation but the history of natal and postnatal course of the baby was suggestive of central diabetes insipidus. There are limited studies related the treatment of neonatal central DI by desmopressin but generally it is not recommended as initial management but the last choice as there is high probability of wide swings in serum sodium⁽⁸⁾

The fluid requirement per 24 hours was calculated and it was given to the baby as bottle milk feeds and plain water which successfully controlled the hypernatremia.

Conclusion. A case of neonatal diabetes insipidus was diagnosed in time and the case was treated appropriately by fluid replacement by bottle feeding plus plain water.

Ministry of Health in Gaza is urgently in need for full endocrine and genetic laboratory which will help to do final diagnosis, appropriate management, and family counseling.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Di Iorgi N., Napoli F., Allegri A.E., Olivieri I., Bertelli E., Gallizia A. et al. Diabetes insipidus—diagnosis and management. *Horm Res Pediatr* 2012; 77(2): 69–84. DOI: 10.1159/000336333
2. Dabrowski E., Rachel K., Donald Z. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(2): 317–328.
3. Ueda H., Numoto S., Kakita H., Takeshita S., Muto D., Goto T. et al. Neonatal Central Diabetes Insipidus Caused by Severe Perinatal Asphyxia. *Pediatr Therapeut* 2016; 6: 278.
4. Perrotta S., Di Iorgi N., Ragione F.D., Scianguetta S., Borriello A., Allegri A.E. et al. Early-onset central diabetes insipidus is associated with de novo arginine vasopressin-neurophysin II or Wolfram syndrome 1 gene mutations. *Euro J Endocrinol* 2015; 172(4): 461–472. DOI: 10.1530/EJE-14-0942
5. Procino G., Milano S., Carmosino M., Gerbino A., Bonfrate L., Portincasa P., Svelto M. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus: molecular basis of the defect and potential novel strategies for treatment. *J Gen Syndr Gene Ther* 2014; 5(3): 1. DOI: 10.4172/2157-7412.1000225
6. Robertson G.L. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30(2): 205–218. DOI: 10.1016/j.beem.2016.02.007
7. Kalra S., Zargar A.H., Jain S.M., Sethi B., Chowdhury S., Singh A.K. et al. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Ind J Endocrinol Metab* 2016; 20(1): 9–21. DOI: 10.4103/2230-8210.172273
8. Djermane A., Elmaleh M., Simon D., Poidvin A., Carel J.C., Léger J. et al. Central diabetes insipidus in infancy with or without hypothalamic adipsic hypernatremia syndrome: early identification and outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2): 635–643. DOI: 10.1210/jc.2015-3108

Поступила: 16.04.19

Received on: 2019.04.16

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Случай редкой генетической мутации при синдроме Вольфа–Хиршхорна у ребенка из семьи облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС родителей

М.П. Сафонова¹, А.Е. Сипягина¹, Л.С. Балева¹, И.В. Канивец²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;
²ООО «Геномед», Москва, Россия

The case of rare genetic mutation in a child with the Wolf–Hirschhorn syndrome from the family irradiated during the Chernobyl accident

M.P. Safonova¹, A.E. Sipyagina¹, L.S. Baleva¹, I.V. Kanivets²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
²Genomed, Moscow, Russia

Синдром Вольфа–Хиршхорна — редкое генетическое заболевание, возникающее в результате делеции конца короткого плеча 4-й хромосомы и проявляющееся многочисленными врожденными пороками развития, задержкой физического и психомоторного развития. Описывается клинический опыт ведения пациента с синдромом Вольфа–Хиршхорна, рожденного у облученных родителей, проживающих на загрязненной радионуклидами территории после аварии на Чернобыльской АЭС. Представлены патогенетические аспекты развития заболевания и продемонстрирована необходимость и возможность своевременной диагностики.

Ключевые слова: ребенок, синдром Вольфа–Хиршхорна, фенотип, генотип, задержка физического и психомоторного развития, молекулярно-генетическая диагностика, ген WHSCR.

Для цитирования: Сафонова М.П., Сипягина А.Е., Балева Л.С., Канивец И.В. Случай редкой генетической мутации при синдроме Вольфа–Хиршхорна у ребенка из семьи облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС родителей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 104–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-104-108

Wolf – Hirschhorn syndrome is a rare genetic disease caused by the deletion of the end of the short arm of the 4th chromosome; it is manifested by numerous congenital malformations, delayed physical and psychomotor development. The article describes clinical experience of managing a patient with Wolff – Hirschhorn syndrome born to exposed parents who lived in a territory contaminated with radionuclides after the Chernobyl accident. The article describes pathogenetic aspects of the development of the disease and the need for timely diagnostics.

Key words: child, Wolf–Hirschhorn syndrome phenotype, genotype, delay of physical and psychomotor development, molecular genetic diagnostics, WHSCR gene.

For citation: Safonova M.P., Sipyagina A.E., Baleva L.S., Kanivets I.V. The case of rare genetic mutation in a child with the Wolf–Hirschhorn syndrome from the family irradiated during the Chernobyl accident. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64(5): 104–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-104-108

Большинство генетических синдромов сопровождается тяжелыми нарушениями нервно-психического, физического развития и представляют большую социальную проблему для современного общества [1]. Генетическая патология занимает зна-

чительный удельный вес в структуре младенческой и детской смертности.

Синдром Вольфа–Хиршхорна характеризуется многочисленными врожденными пороками развития и выраженной задержкой физического и психомоторного развития, возникающими в результате частичной потери генетического материала из дистальной части короткого плеча 4-й хромосомы — делеции, охватывающей область 4p16.3. Известно, что 90% делеций возникает *de novo*, около 10% происходит в результате транслокаций у родителей (1:2 — мужчины: женщины). Наряду с делецией хромосом патология может быть обусловлена инверсиями, дупликациями, изохромосомами. В более 95% случаев синдром диагностируется с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием специфических зондов Вольфа–Хиршхорна для критического хромосомного региона — WHSCR.

Синдром Вольфа–Хиршхорна считается редким: частота его составляет 1:20 тыс. — 1:50 тыс. ново-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Сафонова Манушак Петровна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9779-9899
safonova@pedklin.ru

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

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

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Канивец Илья Вячеславович — рук. отдела генетики ООО «Геномед»
105005 г Москва, Бауманская улица, 50/12 стр.1

рожденных. Основные проявления синдрома: умственная отсталость от легкой до тяжелой степени, мышечная гипотония, задержка физического развития, судороги и характерный лицевой фенотип. Синдром Вольфа–Хиршхорна чаще вызывается концевыми делециями региона 4p16.3, встречаются более продолжительные делеции, вплоть до 4p14. О случаях промежуточных делеций сообщается реже [2–4].

В результате картирования были выявлены две перекрывающиеся делеции в регионе WHSCR разного размера, определяющие критическую область синдрома Вольфа–Хиршхорна 1 и 2 (WHSCR1–2) [2, 3, 5]. Предполагается, что эти регионы ответственны как минимум за два основных клинических проявления синдрома – задержку психофизического развития и лицевой дизморфизм [4].

Клиническая картина и степень тяжести заболевания определяются размером делеции. По данным литературы [5], делеция размером от 5 до 18 Мб приводит к тяжелым порокам развития и тяжелой психомоторной задержке, в то время как небольшая делеция $\leq 3,5$ Мб обычно ассоциируется с мягким фенотипом, при котором не развиваются тяжелые врожденные пороки. В результате крупных делеций, которые превышают 22–25 Мб, развивается тяжелый фенотип, который вызывает трудности в диагностике из-за множественности и выраженности клинических проявлений. Крупную делецию можно обнаружить с помощью классического хромосомного анализа. Делеции малых полос выявляют только молекулярными зондами.

Формирование синдрома связывают прежде всего с мутацией в гене *WHSC1* (Wolf–Hirschhorn Syndrome Candidate 1), известном также как *NSD2* (Nuclear Receptor Binding SET Domain Protein 2, или гистон-лизин-N-метилтрансфераза) и *MMSET* [6], который регулирует формирование трех белков группы гистонов (MMSET I, MMSET II, RE-1BP), влияющих на регуляторную активность других генов. Белки играют важную роль в нормальном развитии клеток во многих тканях организма. Кроме того, мутации в гене *WHSC1*, вызванные транслокацией $tr(4;14)(p16.3;q32.3)$, с высоким уровнем экспрессии гена *MMSET* отмечаются у больных множественной плазмоклеточной миеломой. Экспрессия гена *MMSET* вносит вклад в активацию процесса эксцизионной репарации ДНК при действии ионизирующего излучения, высоко экспрессируясь в опухолях различных типов (карциномах желудочно-кишечного тракта, легких, печени, женских половых органов).

Функциональные исследования *in vivo* показали, что делеция в гене *WHSC1* играет ключевую роль в развитии иммунодефицита у пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна [5].

Ген *WHSC2* (Wolf–Hirschhorn Syndrome Candidate 2), или Negative elongation factor polypep-

tide A (NELFA) регистрируется в клетках и тканях формирующегося организма повсеместно. Мутация связана с гемизиготной делецией дистальной части короткого плеча 4-й хромосомы. Картированный ген в критическом регионе WHS может играть роль в фенотипе синдрома Вольфа–Хиршхорна, а также синдрома Pitt-Rogers-Danks – редкого генетического синдрома, характеризующегося задержкой фетального роста, умственного развития, изменением черт лицевого скелета.

Предполагается, что делеция в гемизиготном состоянии в гене *LETMI* (Leucine zipper-EF-hand containing transmembrane protein 1) является составной частью синдрома Вольфа–Хиршхорна, с чем ассоциировано возникновение судорог [6]. Ген *LETMI* обладает регуляторной активностью; экспрессирован в митохондриях. Его функция связана с обеспечением работы Ca^{2+}/H^{+} насоса и K^{+}/H^{+} насоса. В связи с этим у таких пациентов показано купирование судорог препаратами вальпроевой кислоты.

Хромосомный регион 4p16.3 также содержит ген *DFNA6*, мутации в котором приводят к развитию наследственной несиндромальной потери слуха.

Средняя продолжительность жизни пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна не более 25–30 лет; при тяжелых пороках сердца, почек может составлять не более года. Синдром Вольфа–Хиршхорна связан с мертворождением, высокой перинатальной смертностью. Смертность в течение первых 2 лет жизни ожидается на уровне 34%. Тем не менее, поскольку многие дети умирают прежде, чем аномалия будет диагностирована, истинная смертность недооценивается. Самыми частыми причинами летального исхода служат пороки сердца, аспирационная пневмония, инфекционные заболевания и приступы судорог.

В качестве примера приводим демонстрацию клинического случая редкой генетической мутации при синдроме Вольфа–Хиршхорна.

Клинический случай. Мальчик родился и постоянно проживает в зоне отселения, в регионе с уровнем загрязнения почвы по цезию-137 1665 кБк/м² в результате аварии на Чернобыльской АЭС. По данным родословной отмечена отягощенная наследственность: по материнской линии прослеживаются заболевания желудочно-кишечного тракта, сосудистая патология, бабушка по отцовской линии страдает сахарным диабетом 2-го типа.

Из анамнеза известно, что ребенок от 5-й беременности (две первые беременности у женщины закончились нормальными срочными родами, две последующих – спонтанными абортами на раннем сроке гестации).

Данная беременность протекала на фоне угрозы прерывания на всем протяжении. Роды III срочные, самопроизвольные в головном предлежании.

Ребенок родился с нормальными антропометрическими характеристиками и достаточно высокой оценкой по шкале Апгар (8/10 баллов). Масса тела при рождении — 3050 г, длина — 50 см. С первых месяцев жизни отмечалось отставание ребенка в физическом и нервно-психическом развитии. По причине гипогалактии у матери грудное вскармливание прекращено в возрасте 4 мес. На фоне подбора смесей, введения прикорма отмечалось эпизодическое раздражение стула, ребенок отказывался от еды.

В возрасте 1 года 4 мес впервые обследован в отделении реабилитации радиационного риска НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева. При поступлении жалобы на задержку психоречевого и физического развития, сниженный аппетит. При осмотре ребенка обращало внимание наличие множественных микроаномалий лица и черепа: высокая фронтальная линия роста волос, лицо имеет сходство с элементами шлема греческого воина, эпикант, косые глазные щели, низко посаженные уши, деформированные ушные раковины, гипертелоризм глаз и сосков, широкое переносье, «карпий» рот, дистрофия зубной эмали, клинодактилия мизинцев.

При осмотре: отставание в физическом развитии (масса тела 7 кг, ниже 3-го перцентиля, дефицит массы 30%, рост 74 см, соответствовал 25-му перцентилю). Окружность головы и грудной клетки — ниже 3-го перцентиля (окружность грудной клетки 46 см, окружность головы 45 см). Голова микроцефальной формы, большой родничок открыт: 1,0×1,0 см. Подкожная жировая клетчатка выражена недостаточно. Кожные покровы бледные, чистые. Аускультативно в легких дыхание пузырьное, проводится во все отделы. Сердечная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Гепатоспленомегалии не отмечено. Стул, диурез в норме.

В неврологическом статусе: микроцефалия, мышечная гипотония, низкие сухожильные рефлексы; эмоции не дифференцированы, навыки самообслуживания не сформированы. Отмечалась темповая задержка психомоторного развития. Этапы нервно-психического развития: удерживает голову с 4 мес, самостоятельно сидит с 10 мес, ходит с опорой с 16 мес, произносит отдельные слоги с 18 мес.

По данным лабораторных исследований: в клиническом и биохимическом анализах крови патологические изменения не выявлены. Анализ крови на тиреоидные гормоны без отклонений. При иммунологическом исследовании крови отмечено повышение уровня общего иммуноглобулина Е до 117,6 МЕ/мл (норма до 7,3 МЕ/мл). С целью исключения синдрома мальабсорбции проведено дополнительное обследование: маркеры глютенной энтеропатии (кровь на антитела к пептидам глю-

дина, тканевой трансглутаминазе и эндомизию) — отрицательные.

На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) очаговых изменений интенсивности МР-сигнала от вещества головного мозга, мозжечка, ствола головного мозга не выявлено. Дифференциация на корковое и мозговое вещество выражена удовлетворительно. Боковые желудочки симметричны, не расширены. Отмечено истончение мозолистого тела в средней трети. По данным электроэнцефалограммы: основная активность в рамках возрастной нормы. Межполушарной асимметрии, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

С целью исключения пороков развития внутренних органов проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: выявлены ротация правой почки, утолщение стенок собирательной системы почек. При электро- и эхокардиографическом обследовании патологические изменения не найдены. Эзофагогастродуоденоскопия: без патологии. Экспресс-тест на лактазную недостаточность — отрицательный. По результатам морфологического исследования слизистой оболочки кишечника выявлен хронический энтерит.

Данные акушерского анамнеза матери, совокупность фенотипических признаков и результатов проведенного обследования обусловили необходимость исключения у ребенка хромосомной патологии. Проведено цитогенетическое кариотипирование: кариотип 46,XY,15 cenh+; наличие хромосомной нестабильности.

Для уточнения диагноза было проведено полноэкзомное секвенирование в лаборатории «Геномед». Проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с задержкой психомоторного и физического развития, комплексом выявленных аномалий развития. У пациента обнаружена ранее не описанная и не зарегистрированная в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC гетерозиготная мутация *de novo* в 19-м экзоне гена *WHSC1* (chr4:1976629C>T), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 1138-м кодоне (p.Arg1138Ter, NM_001042424.2). Согласно базе данных OMIM, точковые мутации в гене *WHSC1* не зарегистрированы у пациентов с моногенными заболеваниями. Однако делеции, включающие ген *WHSC1* или его участок (вместе с другими генами), описаны у пациентов с синдромом Вольфа—Хиршхорна (OMIM 194190). Статус *de novo* мутации, наблюдаемый у пробандов, был подтвержден с помощью секвенирования по Сэнгеру — у родителей пробанда изменений не выявлено.

При катamnестическом наблюдении за ребенком в течение 2 лет (2017–2018 гг.) отмечается сохраняющаяся задержка психоречевого развития, недостаточная прибавка массы тела.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость индивидуального подхода к диагностике синдрома Вольфа–Хиршхорна и его прогнозированию, так как клиническая картина может значительно варьировать. Вероятно, микроделеции с мягким фенотипом и менее яркой клинической картиной могут быть пропущены при проведении стандартной цитогенетической диагностики. Для верификации диагноза требуется молекулярно-цитогенетические методы с последующим подтверждением по Сэнгеру и изучением генотипа родителей.

В нашем случае у ребенка, рожденного у облученных в детском возрасте родителей, проживающих в регионе радионуклидной контаминации после аварии на ЧАЭС, выявлена ранее не описанная точечная мутация в гене *WHSC1*, которая спровоцировала появление неполной клинической симптоматики, развитие синдромальной задержки умственного и физического развития у пациента. В связи с наличием точечной нонсенс-мутации в 19-м экзоне гена *WHSC1*, приводящей к появлению сайта преждевременной терминации трансляции («стоп-кодона»), речь может идти о каскаде измененных клеточных процессов (регуляция, дифференциация и др.), обуславливающих имеющийся у ребенка клинический симптомокомплекс. Учитывая постоянное продолжающееся внешнее и внутреннее радиационное облучение в связи с проживанием в зоне радиацион-

ного загрязнения, нельзя в дальнейшем исключить высокий риск развития злокачественных новообразований у ребенка [7].

Заключение

Представленный нами клинический случай позволяет предположить, что мутации в гене *WHSC1* обуславливают умственную отсталость в симптомокомплексе у пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна с умеренно выраженным фенотипом. По-видимому, указанный ген ответственен за формирование интеллектуальной недостаточности.

В настоящее время обсуждается мультигенная природа синдрома Вольфа–Хиршхорна [3, 8, 9, 10], в соответствии с которой предполагается, что обнаруженный локус *WHSC1* либо содержит регуляторные последовательности, которые влияют на экспрессию генов критического региона *WHSCR1–2*, либо является аддитивным к делециям в указанном регионе, увеличивая фенотипическую экспрессию. Обсуждаемая мультигенная природа синдрома Вольфа–Хиршхорна ассоциируется с концепцией [11, 12], согласно которой основные неблагоприятные генетические эффекты вследствие радиационного воздействия у человека чаще всего принимают форму мультисистемных, мультигенных аномалий развития с изменением активности регуляторных сетей, обуславливающих экспрессию генов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Патофизиология. Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 848. [Pathophysiology. V.V. Novitskiy, E.D. Goldberg, O.I. Urasova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 848 (in Russ.)]
2. Lozier E.R., Kononov F.A., Kanivets I.V., Pyankov D.V., Koshkin P.A., Korostelev S.A. et al. De novo nonsense mutation in *WHSC1* (*NSD2*) in patient with intellectual disability and dysmorphic features. *J Hum Genet* 2018; 63(8): 919–922. DOI: 10.1038/s10038-018-0464-5
3. Yamamoto-Shimajima K., Kouwaki M., Kawashima Y., Ito K., Momosaki K., Ozasa S., Okamoto N. et al. Natural histories of patients with Wolf–Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenit Anom (Kyoto)* 2018; 31. DOI: 10.1111/cga.1231
4. Andersen E.F., Carey J.C., Earl D.L., Corzo D. Deletions involving genes *WHSC1* and *LETM1* may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf–Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(4): 464–470. DOI: 10.1038/ejhg.2013.192
5. Campos-Sanchez E., Deleyto-Seldas N., Dominguez V., Carrilode-Santa-Pau E., Ura K., Rocha P.P. et al. Wolf–Hirschhorn Syndrome Candidate 1 is necessary for correct hematopoietic and B cell development. *Cell Rep* 2017; 19: 1586–1601. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.069
6. Zollino M., Murolo M., Marangi G., Pecile V., Galasso C., Mazzanti L., Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf–Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008; 148C(4): 257–269. DOI: 10.1002/ajmg.c.30190
7. Battaglia A., Carey J.C. Risk of hepatic neoplasms in Wolf–Hirschhorn syndrome (4p). *Am J Med Genet A* 2018; 176(11): 2389–2394. DOI: 10.1002/ajmg.a.40469
8. Sheth F., Akinde O.R., Datar C., Adeteye O.V., Sheth O. Genotype-Phenotype Characterization of Wolf–Hirschhorn Syndrome Confirmed by FISH: Case Reports. *Case Rep Genet* 2012; 2012: 878796. DOI: 10.1155/2012/878796
9. Bergemann A.D., Cole F., Hirschhorn K. The etiology of Wolf–Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 2005; 21(3): 188–195. DOI: 10.1016/j.tig.2005.01.008
10. Hannes F., Hammond P., Quarrell O., Fryns J.P., Devriendt K., Vermeesch J.R. A microdeletion proximal of the critical deletion region is associated with mild Wolf–Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(5): 996–1004. DOI: 10.1002/ajmg.a.35299
11. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах — пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Под ред. А.В. Акеева, М.Ф. Киселева. Челябинск: Книга, 2012; 384. [The ICRP report on tissue reactions, early and late effects in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in the context of radiation protection. A.V. Akleev, M.F. Kiselev (eds). Chelyabinsk: Kniga, 2012; 384 (in Russ.)]

12. Аклеев А.В., Азизова Т.В., Алексахин Р.М., Иванов В.К., Котеров А.Н., Крышев И.И. и др. Итоги 61-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 2014). Медицинская радиология и радиационная безопасность 2014; 59(5): 74–82. [Akleev A.V., Azizova T.V., Alexakhin R.M., Ivanov V.K., Koterov A.N.,

Kryishev I.I. et al. The results of the 61-st session of the UN Scientific Committee on the atomic radiation effects (UNSCEAR) (Vienna, 2014). Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' (Medical radiology and radiation safety) 2014; 59(5): 74–82 (in Russ.)]

Поступила: 27.06.19

Received on: 2019.06.27

Источник финансирования:

Работа выполнена в рамках ГосЗадания «Значение профилактики врожденных пороков развития на основе оценки эпидемиологических данных (по данным мониторинга ВПР в РФ)» № АААА-А18-118051590124-1.

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

The work was carried out within the framework of the State Task “The Importance of congenital malformations prevention on the basis of epidemiological data evaluation (according to the monitoring of CDM in Russia)” № ААА-А-А18-118051590124-1.

Conflict of interest:

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

Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет

И.Ф. Федосеева¹, Т.В. Попонникова¹, Г.Ю. Галиева², С.В. Мошнегуц²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Минздрава России, Кемерово, Россия;

²Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово, Россия

Clinical case of a rare neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain, type 4, in a 15-year-old child

I.F. Fedoseeva¹, T.V. Poponnikova¹, G.Yu. Galieva², S.V. Moschnegootz²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

Представлены клинично-генетическое описание и анализ случая редкого аутосомно-рецессивного нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4. Заболевание началось в подростковом возрасте, имеет медленно прогрессирующее течение. Диагноз подтвержден данными магнитно-резонансной томографии и результатами молекулярно-генетического анализа. В гене *C19orf12* выявлены две компаунд-гетерозиготные мутации: в 3-м экзоне (chr 19:30193873C>T, rs515726205), приводящая к замене аминокислоты в 69-й позиции белка (p.Gly69Arg, NM_001031726.3), и ранее не описанная мутация в 3-м экзоне (chr19:30193806A>T), приводящая к замене аминокислоты в 91-й позиции белка (p.Leu91Gln, NM_001031726.3).

Ключевые слова: дети, нейродегенеративное заболевание, накопление железа в мозге, тип 4, ген *C19orf12*.

Для цитирования: Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Мошнегуц С.В. Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 109–113. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–109–113

The authors presented clinical and genetic description and analysis of a rare autosomal recessive neurodegenerative disease with an accumulation of iron in the brain, type 4. The disease began in adolescence and has a slowly progressive course. The diagnosis was confirmed by magnetic resonance imaging and molecular genetic analysis. The author found two compound heterozygous mutations in the *C19orf12* gene: in exon 3 (chr 19: 30193873C>T, rs515726205), leading to a substitution of the amino acid in the 69th position of the protein (p.Gly69Arg, NM_001031726.3), and the mutation in the 3rd exon (chr19: 30193806A>T) not described earlier, resulting in the replacement of the amino acid in 91 positions of the protein (p.Leu91Gln, NM_001031726.3).

Key words: children, neurodegenerative disease, iron accumulation in the brain, type 4, *C19orf12*.

For citation: Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Galieva G.Yu., Moschnegootz S.V. Clinical case of a rare neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain, type 4, in a 15-year-old child. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(5): 109–113 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–109–113

Группа нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге, в зарубежной литературе — Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA), включает различные генетические формы наследственных прогрессирующих заболеваний нервной системы с накоплением железа в базальных ганглиях и патогномичными признаками при нейровизуализации. Клинические проявления этой

группы наследственных прогрессирующих болезней ЦНС также разнообразны [1].

Впервые нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в мозге описано в 1922 г. и получило название болезни Галлервордена–Шпатца в честь немецких морфологов, описавших эту патологию. Ген пантотенаткиназы *PANK2* был идентифицирован в 2001 г. [2]. Результатом дефекта гена является уменьшение продукции пантотенаткиназы, что ведет к накоплению цистеина в базальных структурах головного мозга. Запускается процесс перекисного окисления, приводящий к апоптозу нейронов. На месте некротизированных нейронов происходит разрастание глияльной ткани. При этом заболевании общий обмен железа не страдает [3].

Развитие молекулярной генетики, широкое распространение и совершенствование методов нейровизуализации расширили возможности диагностики и привели к выявлению других форм нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге, гены которых установлены [1, 2]. В настоящее время известно пятнадцать таких форм [4]. Однако значи-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Федосеева Ирина Фаисовна — к.м.н., доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Кемеровского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3692-5673

e-mail: irenfi@yandex.ru

Попонникова Татьяна Владимировна — д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Кемеровского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2894-3062

650029 Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Галиева Галина Юрьевна — к.м.н., зав. отделением для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата Кемеровской областной клинической больницы, ORCID: 0000-0002-5334-519

Мошнегуц Сергей Валерьевич — к.м.н., врач рентгенологического отделения №2 Кемеровской областной клинической больницы

650000 Кемерово, Октябрьский проспект, д. 22

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

тельная часть случаев с клиническими проявлениями данного заболевания генетически не расшифрована. Классификация нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге не завершена, заболевания обозначают не по условным номерам, отражающим хронологию молекулярной расшифровки, а по названиям генов или белков [1, 2, 5].

Большинство нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге начинается в детском или подростковом возрасте. Для клинической картины характерны пирамидные и различные экстрапирамидные симптомы, дизартрия, атрофия зрительных нервов, когнитивные и психические расстройства. Биохимическими методами эти заболевания не выявляются (за исключением ацерулоплазмиемии). Сложность диагностики, кроме того, обусловлена разнообразием клинических проявлений.

Важным признаком болезни считается патогномичный признак, определяемый при нейровизуализации — «глаз тигра». При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга на T2-взвешенных изображениях выявляются симметричные гипоинтенсивные очаги в бледном шаре, обусловленные накоплением железа, с центральным очагом гиперинтенсивности — так называемые глаза тигра. Анализ ДНК — единственный метод уточнения диагноза при этой патологии [5].

Чаще остальных форм заболеваний этой группы встречается 1-й тип (35–50% всех нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа); 2-й тип выявляется в 15–20% случаев. 4-й тип представляет собой редкую форму и выявляется в 6–10% случаев нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге; остальные формы крайне редки (1% и менее) [1, 2].

Ориентировочная частота нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге составляет 1–3:1 000 000 [2]. Почти все формы наследуются аутосомно-рецессивно. Большинство форм, кроме связанных с генами *FAH2* и *COASY*, манифестируют в юношеском и взрослом возрасте; 1-й и 2-й типы заболевания обычно начинаются в детстве, но имеются и редкие поздно манифестирующие фенотипы; 4-й тип заболевания чаще проявляется в подростковом возрасте [5].

Нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в мозге 4-го типа, связанное с геном мембранного белка митохондрий *C19orf12* и обозначенное как ННЖМ-4, или MPAN (Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration), выделено в отдельную форму в 2011 г. [6]. Функция белка, кодируемого геном *C19orf12*, малоизучена, предполагается его участие в клеточной энергетике и метаболизме жирных кислот. При данной патологии происходит отложение телец Леви не только в базальных ганглиях, но и в неокортексе. Накопление железа наблюдается в бледном шаре и в меньшей степени в черной субстанции [7].

Клиническая картина заболевания с накоплением железа в мозге 4-го типа разнообразна. Гено-фенотипические корреляции четко не доказаны, разные фенотипы могут быть связаны с одной и той же мутацией. При МРТ выявляются очаги гипоинтенсивности в бледном шаре (у всех больных) и черной субстанции (почти у всех). «Глаз тигра» считается нехарактерным признаком при данной форме болезни, однако был выявлен у 2 польских и 2 турецких пациентов. Изменения картины МРТ появляются спустя некоторое время после начала клинических проявлений и в динамике не нарастают [2, 5].

В международном регистре нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в мозге 4-го типа представлено 19 семьями с 24 больными (18 польских семей и 1 немецкая). Появляются сообщения о данном заболевании в турецких, иранских, итальянских семьях. В России выявлены больные в 5 семьях, 3 из которых описаны [5].

В русскоязычной литературе встречаются единичные публикации, посвященные этой крайне редкой патологии, в которых подчеркивается сложность ее диагностики как у детей, так и у взрослых [8]. На данном этапе изучения болезни каждый клинический случай представляет научный и практический интерес. В качестве иллюстрации приводим историю болезни пациентки, наблюдавшейся в нашей клинике.

Больная М., 15 лет, обследована в отделении для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата. Госпитализирована с жалобами на слабость в ногах, нарушение походки, координации, головные боли лобной локализации, возникающие преимущественно во второй половине дня и купирующиеся отдыхом, эпизоды головокружения, эмоциональную лабильность, снижение остроты зрения, обморочные состояния.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой нормально протекавшей беременности, срочных, физиологичных родов, масса при рождении 3400 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. Психомоторное развитие до 1 года соответствовало возрастным нормам: голову держит с 2 мес, сидит самостоятельно с 6 мес, ходит с 1 года. Фразовая речь с 2 лет. Перенесла ветряную оспу. Родителям по 34 года, здоровы. Наследственных заболеваний в семье не отмечали.

Больна с 11 лет, когда на фоне полного здоровья появились эпизоды головных болей. С 12 лет отмечалось ухудшение состояния в виде учащения головных болей. Наблюдалась у невролога по месту жительства, проводилась нейрометаболическая терапия без существенного эффекта. С 13 лет появилось снижение зрения, ухудшение походки. В возрасте 13 лет при диспансеризации офтальмологом выявлен отек дисков зрительных нервов, что послужило поводом для обследования в стационарных условиях.

Неврологический статус. Обоняние не нарушено. Снижение остроты зрения с двух сторон. Глазные щели и зрачки симметричны. Реакции зрачков на свет и конвергенцию живые, симметричные. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметрично в покое и при мимических движениях. Язык в полости рта расположен по средней линии. Речь с элементами дизартрии. Сила мышц в руках — 5 баллов, в ногах: в проксимальных отделах — 4,5 балла, в дистальных — 4 балла. Тонус мышц с элементами экстрапирамидного, в нижних конечностях повышен по спастическому типу. Равномерная симметричная сухожильная гиперрефлексия с расширенными рефлексогенными зонами. Проба Барре положительная в нижних конечностях. Симптом Бабинского положительный справа. Ограничен объем активных и пассивных движений в голеностопных суставах. Брюшные рефлексы снижены, симметричные. Ограничены наклоны вперед, не может приседать, ходить на пятках. Координаторные пробы выполняет с интенционным тремором с двух сторон. Отмечены эмоциональная лабильность в течение дня, смена настроения, снижение критики к своему состоянию, избыточная говорливость. Учится в школе слабо.

По данным офтальмоскопии в 2016 г. выявлены отек диска зрительного нерва с двух сторон, частичная атрофия нервных волокон перипапиллярно и в макулярной области. Диск зрительного нерва справа бледный, отечный, проминирует, границы размыты, перипапиллярный отек сетчатки. Диск зрительного нерва слева бледный, медиальная половина отечная, край размыт. Ретинальные сосуды близки к норме. Ход сосудов обычный. В макулярной зоне рефлексы сглажены. При исследовании остроты зрения выявлена миопия слабой степени обоих глаз. Периметрия: поля зрения с белым объектом в норме. Цветовосприятие обоих глаз грубо нарушено.

Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга (2016 г.): выявлено изменение бледных шаров и черной субстанции головного мозга с обеих сторон (кальцинаты?). Определяется обызвествление головки зрительного нерва с двух сторон.

МРТ головного мозга (04.2016 г.) выявило картину, характерную для пантотенаткиназоассоциированной нейродегенерации — синдрома Галлервордена — Шпатца, в виде накопления железа в области бледных шаров и черной субстанции головного мозга, симметрично с обеих сторон. Других особенностей вещества головного мозга и его структур не обнаружено. В 2016 г. проведен ДНК-анализ: методом прямого автоматического секвенирования исследованы вся кодирующая область и прилежащие экзон-интронные соединения гена *PANK2*, ответственного за развитие болезни Галлервордена—Шпатца. Мутации не обнаружены.

По данным электроэнцефалографии в 2017 г., на фоне снижения функционального состояния коры

больших полушарий выявлены признаки раздражения диэнцефальных отделов мозга. Эпилептиформная активность не зарегистрирована. МРТ головного мозга в 2017 г. проведена в стандартных импульсных последовательностях FSE и SE, FLAIR, SWAN, T1- и T2-взвешенных изображениях в аксиальной, сагитальной и коронарной проекциях. Визуализируются билатеральные гипоинтенсивные во всех режимах сканирования зоны в структуре подкорковых ядер, внутренней капсулы с распространением по проводящим путям на структуры ствола, имеющие в режиме SWAN хаотичные гиперинтенсивные включения, что может свидетельствовать или о наличии кальцинации при дегенеративных процессах, или ферромагнетиков при болезнях накопления железа (см. рисунок).

Психиатрическое обследование в 2017 г. Ориентирована в месте и времени верно. Эмоционально лабильна. На вопросы отвечает по существу, внимание быстро истощается. Речь с ограниченным словарным запасом, примитивна. Интеллектуальные возможности невысокого уровня. Смысл пословиц и поговорок трактует конкретно. Мышление склонно к застреванию на несущественных деталях, вязкое. Психопродуктивная симптоматика не выявляется. Заключение: органическое астеническое расстройство у ребенка с нейродегенеративным заболеванием.

По результатам офтальмоскопии 2017 г. выявлены признаки двусторонней частичной атрофии зрительного нерва, диагностированы друзы диска зрительного нерва, миопия слабой степени. Диски зрительных нервов бледно-розовые, умеренно деколорированы, границы ступенчатые. Артерии сужены. Макулярная зона не изменена. Заключение: двусторонняя частичная атрофия зрительного нерва. Друзы диска зрительного нерва. Миопия слабой степени.

При молекулярно-генетическом исследовании крови по результатам секвенирования ДНК (панель «Нейродегенеративные заболевания») выявлена гетерозиготная мутация в 3-м экзоне гена *C19orf12* (chr19:30193873C>T, rs515726205), приводящая к замене аминокислоты в 69-й позиции белка (p.Gly69Arg, NM_001031726.3). Данная мутация в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другой мутацией описана у пациентов с нейродегенерацией с накоплением железа в мозге, тип 4 (OMIM: 614298). Кроме того, выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 3-м экзоне гена *C19orf12* (chr19:30193806A>T), приводящая к замене аминокислоты в 91-й позиции белка (p.Leu91Gln, NM_001031726.3). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Алгоритмы прогнозирования патогенности расценивают данную мутацию как вероятную патогенную (SIFT: 0.001, Polyphen2_HDIV: 1.000, Polyphen2_HVAR: 0.995< MutationTaster:1.000, PROVEAN: — 5.510, LRT: D). По данным генетического исследования у родителей, отец является носи-

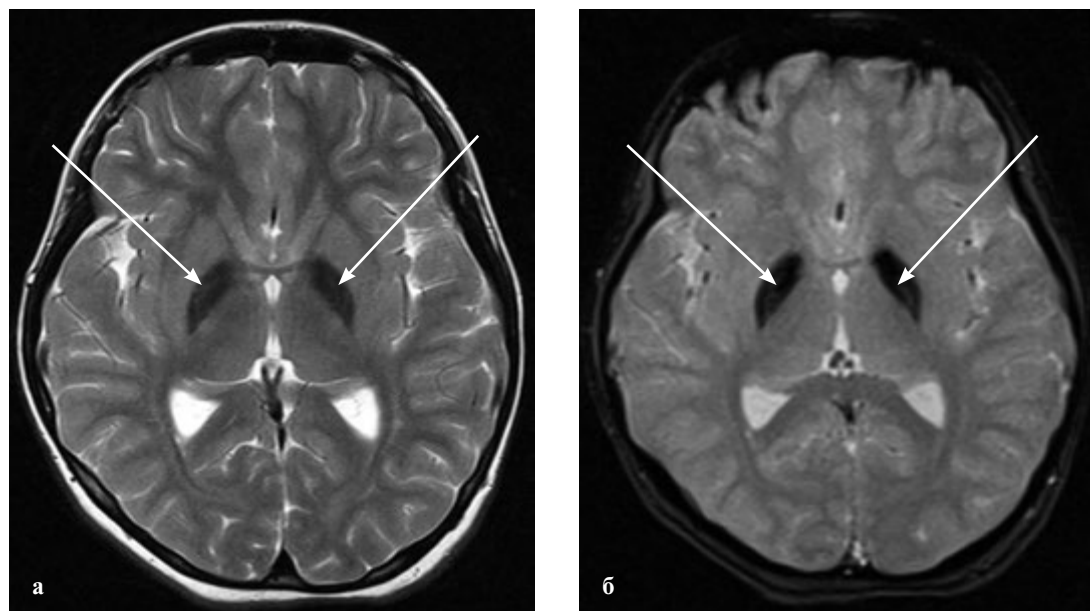


Рисунок. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки М., 15 лет
а — T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция: стрелки указывают на участки снижения T2-сигнала в области бледных шаров из-за накопления железосодержащих соединений; б — изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости (SWI), аксиальная проекция: стрелки указывают на участки снижения SWI-сигнала в области бледных шаров из-за накопления железосодержащих соединений.

Figur. Brain MRI of the patient M., 15 years old

а — T2-weighted image, axial projection: the arrows indicate areas of decrease in T2 signal in the area of pale balls due to the accumulation of iron-containing compounds; б — magnetic susceptibility image (SWI), axial projection: the arrows indicate areas of decrease SWI signals in the area of pale balls due to the accumulation of iron-containing compounds.

телем мутации chr19:30193806 A>T гена *C19Orf12*, мать — носителем мутации chr 19630193873C>T данного гена.

На основании совокупности клинических проявлений и результатов обследования больной был установлен диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы — нейродегенерация с накоплением железа, тип 4, подкорково-мозжечковый синдром, псевдобульбарный синдром, нижний спастический парез.

Лечение включало нейрометаболическую терапию, витаминотерапию (витамины группы В), гормонотерапию (глюкокортикоиды), физиотерапию, массаж, механотерапию. На фоне лечения продолжалось прогрессирование когнитивных и экстрапирамидных нарушений.

Заключение

Таким образом, сочетание синдрома экстрапирамидной и мозжечковой недостаточности, ниж-

него спастического пареза, частичной атрофии зрительных нервов, умеренных когнитивных нарушений, медленно прогрессирующего течения заболевания, характерного органического поражения головного мозга, подтвержденного методами нейровизуализации, а также результаты молекулярно-генетического анализа послужили основанием для установления диагноза: дегенеративное заболевание нервной системы — нейродегенерация с накоплением железа, тип 4.

Диагностика нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, особенно на стадии начальных проявлений, существенно затруднена. Сложность диагностики обусловлена полиморфизмом клинических проявлений, вариабельностью возраста манифестации, низкой распространенностью этих заболеваний в популяции, а также отсутствием простого диагностического теста для селективного скрининга.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Захарова Е.Ю., Руденская Г.Е. Новая форма наследственной нейродегенерации с накоплением железа в мозге: клинические и молекулярно-генетические характеристики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114(1): 4–12. [Zakharova E.Yu., Rudenskaya G.E. A new form of hereditary neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical and molecular-genetic characteristics. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) 2014; 114(1): 4–12 (in Russ.)]
2. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге. Анналы кли-

- нической и экспериментальной неврологии 2013; 7(4): 51–59. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurodegeneration with brain iron accumulation. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology) 2013; 7(4): 51–59 (in Russ.)]
3. Копишинская С.В., Макушина С.В., Густов А.В., Паршина Е.В. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена–Шпатца). Медицинский альманах 2013; 1(25): 150–152. [Kopishinskaya S.V., Makushina S.V., Gustov A.V., Parshina E.V. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Hallervorden–Spatz disease). Medicinskij al'manah (Medical Almanac) 2013; 1(25): 150–152 (in Russ.)]
 4. Levi S., Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. Pharmaceuticals (Basel) 2019; 12(1): 27. DOI: 10.3390/ph12010027.
 5. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 392. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurometabolic diseases of youthful and adult age. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 392 (in Russ.)]
 6. Hartig M.B., Iuso A., Haack T., Kmiec T., Jurkiewicz E., Heim K. et al. Absence of an Orphan Mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. Am J Hum Genet 2011; 89(4): 543–550. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.09.007
 7. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. J Mov Disord 2015; 8(1): 1–13. DOI: 10.14802/jmd.14034
 8. Пономарев В.В. Болезнь Галлервордена–Шпатца (клинический разбор и собственное наблюдение). Международный неврологический журнал 2011; 3(41): 120–124. [Ponomarev V.V. Hallervorden–Spatz disease (Clinical Review and Personal Experience). Mezhdunarodnyj Nevrologicheskij Zhurnal (International Neurological Journal) 2011; 3(41): 120–124 (in Russ.)]

Поступила: 15.05.19

Received on: 2019.05.15

Авторы выражают особую благодарность сотрудникам лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва) за проведение молекулярно-генетического исследования в представленном клиническом случае.

The authors express special gratitude to the staff of the laboratory of molecular pathology “Genomed” (Moscow) for carrying out molecular genetic research in the presented clinical case.

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

Клинические случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W

Н.В. Скрипченко^{1,2}, В.Е. Карев^{1,2}, К.В. Маркова¹, А.А. Вильниц^{1,2}, Н.Ф. Пульман¹

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

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

Clinical cases of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W

N.V. Skripchenko^{1,2}, V.E. Karev^{1,2}, K.V. Markova¹, A.A. Vilnits^{1,2}, N.F. Pulman¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

Менингококковая инфекция остается социально значимым заболеванием в связи с широким диапазоном клинических проявлений, тяжелым течением с высокой летальностью, достигающей 40–80% при отдельных формах. В последние годы наблюдается изменение серогруппового пейзажа менингококковой инфекции, в частности в структуре заболеваемости отмечается увеличение доли менингококка серогруппы W, отличающаяся полиморфизмом клинических проявлений. В статье представлены два собственных клинических наблюдения генерализованной формы менингококковой инфекции с тяжелым течением у подростков, закончившейся летально, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W. Представлены особенности случаев, заключающиеся в нетипичности клинической картины в начале заболевания и постмортальных изменений. Описаны поражение сердца в виде очагового гнойного септического миокардита и гнойные очаги деструкции в стволовой части головного мозга, геморрагический инфаркт сосудистых сплетений с гемотампонадой боковых желудочков головного мозга, преобладание септикопиемии над септициемией. Вероятно, выявленные изменения отражают клинко-морфологические особенности менингококковой инфекции, вызванной *N. meningitidis* серогруппы W.

Ключевые слова: дети, менингококковая инфекция, *Neisseria meningitidis* серогруппы W, септический миокардит, геморрагический инфаркт, стволовая часть головного мозга.

Для цитирования: Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Маркова К.В., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф. Клинические случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 114–122. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-114-122

Meningococcal infection remains a socially significant disease due to a wide range of clinical manifestations, severe course with high mortality, reaching 40–80% for certain forms. In recent years we observe a change in the serogroup picture of meningococcal infection, in particular, an increase in the proportion of meningococcal serogroup W, characterized by polymorphism of clinical manifestations. The authors present two their own clinical observations of a generalized form of meningococcal infection with a severe course in adolescents caused by *Neisseria meningitidis* of W serogroup with fatal outcome. They describe the peculiarities of the cases, namely, inconsistency of the clinical picture at the beginning of the disease and post-mortem changes. The article describes heart damage in the form of focal purulent septic myocarditis and purulent foci of destruction in the brain stem, hemorrhagic infarction of the choroid plexus with hemotamponade of the lateral ventricles of the brain, the predominance of septicopie over septicemia. The revealed changes are likely to reflect clinical and morphological features of meningococcal infection caused by *N. meningitidis* of serogroup W.

Key words: children, meningococcal infection, *Neisseria meningitidis* of serogroup W, septic myocarditis, hemorrhagic infarction, brain stem.

For citation: Skripchenko N.V., Karev V.E., Markova K.V., Vilnits A.A., Pulman N.F. Clinical cases of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 114–122 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-114-122

Менингококковая инфекция остается социально значимым заболеванием в связи с непредсказуемостью и тяжестью течения, высокой частотой развития инвалидности после перенесенного заболевания (10–20%), высоким риском возникновения жизнеугрожающих состояний и летальных исходов,

достигающих 40–80% при развитии септического шока [1–7].

Общепризнанно, что более 90% инвазивных случаев менингококковой инфекции вызывают *Neisseria meningitidis* шести серогрупп (A, B, C, W, X, Y) [2, 3, 8–14]. В последнее время отмечается тенденция

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, зав. кафедрой инфекционных болезней ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8927-3176
e-mail: snv@niidi.ru

Карев Вадим Евгеньевич – д.м.н., рук. отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-7972-1286

Маркова Ксения Витальевна – очный асп. отдела нейроринфекций и ор-

ганической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ORCID: 0000-0001-8652-8997

Вильниц Алла Ароновна – к.м.н., ст. науч. сотр. отдела нейроринфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доц. кафедры инфекционных болезней ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7965-7002

Пульман Надежда Федоровна – к.м.н., зав. отделением нейроринфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-1067-559X

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9

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

к распространению менингококка серогруппы W в различных странах мира. Тем не менее история глобального распространения менингококковой инфекции, вызванной серогруппой W, началась в 2000 г. после международной чрезвычайной ситуации во время хаджа в Саудовскую Аравию. До этого считалось, что менингококки данной серогруппы служат редкой этиологической причиной заболевания и ответственны только за спорадическую заболеваемость [15, 16].

В настоящее время в структуре заболеваемости менингококковой инфекцией доля менингококка серогруппы W увеличилась до 10–50% в странах Африки и Латинской Америки, в странах Европы до 32%, в Российской Федерации более чем на 30% [7, 16–26]. Необходимо отметить, что в последние годы наибольшую актуальность приобретает изучение клинических особенностей менингококковой инфекции в зависимости от серогруппы менингококка. Все больше появляется данных о разнообразии клинических проявлений генерализованной формы менингококковой инфекции: помимо классических проявлений (менингококцемия, менингит), могут встречаться атипичные проявления. Например, по данным D.S. Stephens, 2009 [11], M. Aung, 2019 [12], J. Bethea, 2016 [27], первичная пневмония наиболее часто ассоциируется с менингококком серогруппы Y. В то же время D.S. Stephens, 2015 [28], утверждает, что первичная пневмония, вызванная серогруппой Y, наиболее часто встречается у взрослых, особенно у лиц старше 50 лет, и нередко связана с неблагоприятным прогнозом для жизни (летальность достигает 16%). Наряду с этим, D.S. Stephens, 2015 [28], указывает, что подростки и молодые взрослые с менингококковой инфекцией, вызванной серогруппами W и C, имеют наибольшую склонность к развитию септического артрита, как правило, моноартикулярного, затрагивающего в основном коленный и тазобедренный суставы. Многие авторы [12, 19, 25, 27, 29–31] указывают, что для менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогруппы W, характерны тяжелое течение, высокая летальность (30–57%), атипичные проявления в виде энтерита, перитонита, пневмонии, эндокардита, фасциита, эпиглоттита. J. Bethea и соавт., 2016 [27], описывают чрезвычайно редкое проявление менингококковой инфекции в виде менингококк W-ассоциированного первичного менингококкового миоперикардита. Однако данные, касающиеся изучения клинических особенностей в зависимости от серогруппы менингококка у детей и подростков, немногочисленны.

В статье представлены два собственных клинических наблюдения течения генерализованной формы менингококковой инфекции, вызванной *N. meningitidis* серогруппы W у подростков.

Клиническое наблюдение №1. Подросток 16 лет поступил 20.12.16 в 15:30 в Детский научно-кли-

нический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России в отделение реанимации и интенсивной терапии, минуя приемное отделение, с нарушением сознания, на самостоятельном дыхании. Из анамнеза заболевания известно, что накануне вечером отмечалось повышение температуры тела до 39–40 °С с положительным эффектом от жаропонижающей терапии. Утром после сна появилась слабость, в полдень — нарушение речи и координации: подросток начал падать, стал дезориентирован. В связи с развившимся судорожным приступом родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи. На догоспитальном этапе проведена терапия: диазепам (реланиум) 2 мл внутривенно 2 инъекции, 25% раствор сульфата магния 10 мл внутривенно, начата инфузионная терапия солевыми растворами. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой физиологически протекавшей беременности. Мальчик рожден в срок с массой тела 3700 г, длиной тела 53 см. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, на диспансерном учете не состоял. Вакцинирован в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Аллергологический, эпидемиологический анамнез, со слов родителей, без особенностей.

При поступлении (1-е сутки заболевания) состояние крайней степени тяжести, критическое. Сознание на уровне 3 баллов по шкале комы Глазго (кома-3). Тяжесть состояния была обусловлена декомпенсированной церебральной недостаточностью (анизокория: зрачки левый шире правого, без фотореакции, выраженная мышечная гипотония), декомпенсированной недостаточностью кровообращения (нарушение микроциркуляции, пульс слабого наполнения с частотой сердечных сокращений 75–80 уд/мин на лучевой артерии, тоны сердца глухие, артериальное давление не определялось), декомпенсированной дыхательной недостаточностью (дыхание самостоятельное, хрипящее, равномерно ослабленное над всей поверхностью грудной клетки). Учитывая острое начало, предположена генерализованная вирусно-бактериальная инфекция с преимущественным поражением центральной нервной системы (менингоэнцефалит?), осложненная отеком-набуханием головного мозга и септическим шоком в стадии децентрализации.

С момента поступления больной переведен на искусственную вентиляцию легких, был обеспечен центральный венозный доступ, проводилась стандартная противошоковая, антибактериальная (цефтриаксон — лендацин, цефалоспорины III поколения в дозировке из расчета 100 мг/кг/сут), противовирусная (интерферон альфа-2b — виферон) 500 МЕ (международных единиц) ректально по 1 свече 2 раза в день, осельтамивир — тамифлю по 75 мг 2 раза в день), противоотечная (ацетазоламид — диакарб 250 мг (1 таблетка)

1 раз в сутки, повторное введение маннитола из расчета 0,25–0,5 г/кг каждые 6–8 ч в сочетании с фуросемидом — лазиксом), антацидная (эзомепразол — нексиум) по 10 мг 2 раза в день), иммунозаместительная (иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM) — пентаглобин 5 мл/кг/сут в течение 3 сут), антиагрегантная терапия (гепарин натрия в дозе 50 ед/кг/сут).

На фоне терапии гемодинамика стабилизировалась: наблюдалась нестойкая централизация кровообращения за счет сохраняющегося периферического спазма, улучшилась микроциркуляция. В неврологическом статусе анизокория при поступлении сменилась двусторонним мидриазом (зрачки симметричные, фотореакции не было), наблюдалась атония, арефлексия. На болевые раздражители и санацию трахеобронхиального дерева ребенок не реагировал. В ночь на 21.12.16. в 1:23 на коже туловища, конечностей появились мелкоточечные геморрагические/петехиальные элементы сыпи без склонности к слиянию, в динамике с нарастанием. На фоне трансфузии донорской крови и ее компонентов отмечалась положительная динамика: с 09:00 сыпь перестала распространяться.

При обследовании в гемограмме лейкоцитов до $31,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма от $4,0$ до $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$) с выраженным нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы крови влево, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 68 мм/ч (норма от 2 до 10 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечалось повышение С-реактивного белка до 277 мг/л (норма от 0 до 5,0 мг/л), прокальцитонина до 40 нг/мл (норма менее 0,05 нг/мл). Все тесты коагулограммы свидетельствовали о гипокоагуляции. По данным этиологического обследования в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота *N. meningitidis*. Экспресс-методом, реакцией агглютинации латекса в крови выявлен специфический антиген менингококка серогруппы W135, что в последующем было подтверждено высевом культуры менингококка серогруппы W из крови.

По данным доплерографии, кровотоков на средних мозговых артериях был ремитирующий, отмечалось выраженное сужение желудочков, III желудочек был «щелевидный». Визуализировалось расширение зрительных нервов. Ребенок осмотрен офтальмологом: на момент осмотра имелись начальные признаки застойного диска зрительного нерва (перипапиллярный отек, вены полнокровны, извиты). По данным транскраниальной доплерографии от 21.12.16, кровотоков ревербирующий. Выраженное угнетение биоэлектрической активности головного мозга по результатам электроэнцефалограммы.

Таким образом, учитывая данные клинко-лабораторной диагностики, ребенку установлен диагноз: генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W135, вероятно, смешанная форма (менингокок-

кемия + менингит). Осложнения: декомпенсированный септический шок, отек-набухание головного мозга, синдром внутричерепной гипертензии, судорожный статус, дислокационный синдром, височно-тенториальное вклинение, диэнцефально-католический синдром. Синдром полиорганной недостаточности (мозговая кома-3, недостаточность кровообращения-3, дыхательная недостаточность-3, диссеминированное внутрисосудистое свертывание-3). Крайняя тяжесть состояния была обусловлена осложнениями. Проведена следующая терапия: цефтриаксон (лендацин) в дозировке 2 г 2 раза в день, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота (цитофлавин) по 10 мл/сут, эсцина лизинат (L-лизина-эсцинат) в дозе 10 мл/сут с противотечной целью, пентаглобин из расчета 5 мл/кг. Прогноз для жизни расценивался как неблагоприятный. 23.12.16 года на 3-е сутки стационарного лечения, на 4-е сутки заболевания у ребенка отмечалась остановка кровообращения. В течение 40 мин проведен весь комплекс реанимационных мероприятий, восстановить сердечную деятельность не удалось, констатирована смерть.

По данным посмертного патологоанатомического исследования, подросток 16 лет переносил генерализованную форму менингококковой инфекции, вызванную менингококком серогруппы W135, с преимущественным поражением надпочечников и стволовой части головного мозга в дебюте заболевания, с формированием гнойного лептоменингита, очагового контактного гнойно-некротического энцефалита (рис. 1, а, б) и тромбоза сагиттального синуса в последующий период заболевания. Патологические изменения надпочечников носили характер преимущественно альтеративного поражения и были представлены множественными очагами некроза паренхимы при наличии выраженных лейкоцитарных инфильтратов в кровеносных сосудах (рис. 1, в, г). Изменения в стволовой части головного мозга были представлены фокусами гнойно-некротического повреждения и сопровождались обширными расстройствами гемодинамики (гнойно-некротический септический стволчатый энцефалит с обширными перифокальными паренхиматозными кровоизлияниями; рис. 1, д, е). Крайняя тяжесть течения заболевания, а также развившиеся в первые дни болезни фатальный отек и набухание головного мозга с его дислокацией были обусловлены как локализацией проявлений менингококкемии в стволовой части головного мозга, так и быстро развившимися тяжелыми осложнениями в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с формированием кровоизлияний в стволе и оболочках головного мозга, ткани легких, миокарде, надпочечниках, селезенке. Непосредственной причиной смерти послужили отек и набухание головного мозга с его дислокацией.

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует, что генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W135, у подростков протекает тяжело. Тяжесть заболевания обусловлена быстротой развития инфекционного процесса и его осложнений, среди которых наряду с септическим шоком имеется отек головного мозга с дислокацией. Обращает внимание позднее появление полиморфной,

в том числе геморрагической сыпи (на 3-и сутки). Наличие гнойных очагов деструкции в стволовой части головного мозга, выраженный экссудативный характер патологических изменений паренхиматозных органов. Преобладание септикопиемии над септициемией свидетельствуют обо особенностях, вызванного *N. meningitidis* серогруппы W135.

Клиническое наблюдение №2. Подросток 17 лет поступил 27.04.17. в 20:40 в отделение реанимации

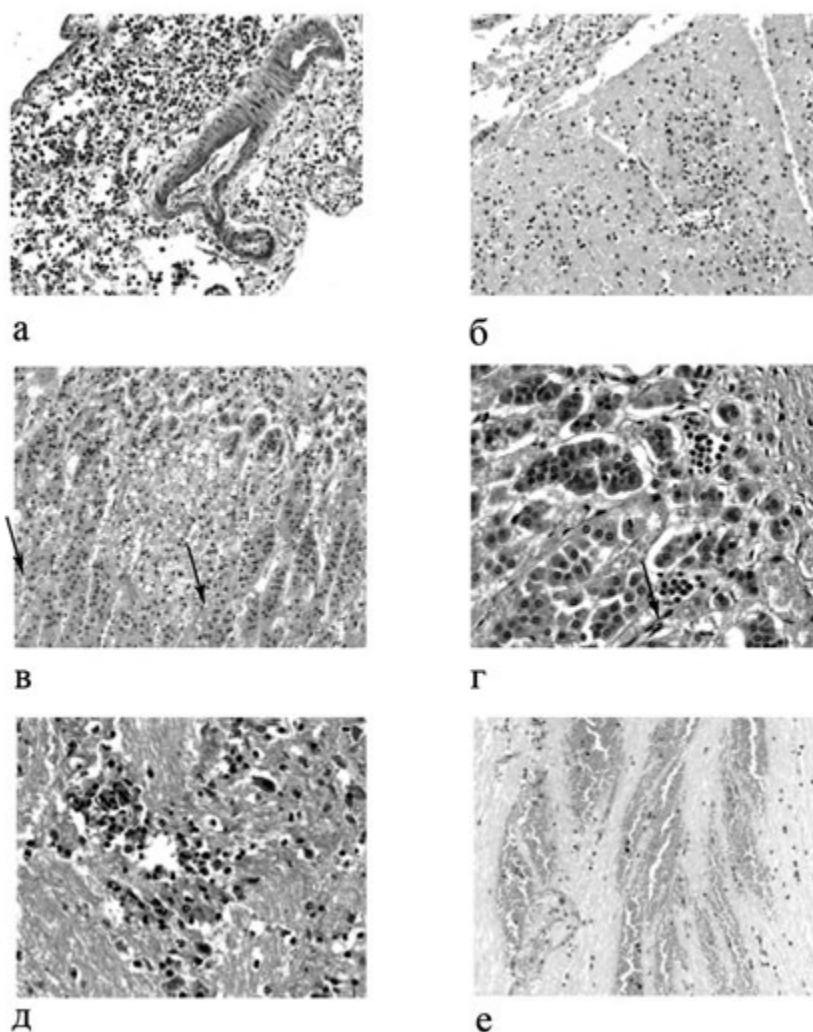


Рис. 1. Морфологические проявления менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W135 с неблагоприятным исходом у ребенка 16 лет. Окраска гематоксилином и эозином.

а — гнойный менингит, обширная полиморфноклеточная инфильтрация мягкой мозговой оболочки с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, $\times 200$; б — контактный гнойный деструктивный энцефалит, обширная инфильтрация кортикальных отделов височной доли полиморфноядерными лейкоцитами, $\times 100$; в — очаг некроза (стрелки) в кортикальных отделах надпочечника, $\times 200$; г — лейкостазы в просвете кровеносных сосудов коркового слоя надпочечника, $\times 400$; д — периваскулярный очаг гнойной деструкции в стволовой части головного мозга, $\times 400$; е — обширные паренхиматозные кровоизлияния в стволовой части головного мозга, $\times 200$.

Fig. 1. Morphological manifestations of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* gr. W135 with an unfavorable outcome in a child of 16 years. Stained with hematoxylin and eosin.

а — purulent meningitis, extensive polymorphonuclear infiltration of the pia mater with a predominance of polymorphonuclear leukocytes, $\times 200$; б — contact suppurative destructive encephalitis, extensive infiltration of the cortical regions of the temporal lobe with polymorphonuclear leukocytes, $\times 100$; в — necrosis center (arrows) in the cortical regions of the adrenal gland, $\times 200$; г — leukostasis in the lumen of the blood vessels of the cortical layer of the adrenal gland, $\times 400$; д — perivascular focus of purulent destruction in the brainstem, $\times 400$; е — extensive parenchymal hemorrhages in the brainstem, $\times 200$.

и интенсивной терапии Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, минув приемное отделение, с нарушением сознания, с направительным диагнозом менингококковая инфекция, менингококцемия, септический шок-3, ушиб грудной клетки, передней брюшной стенки, спины, нижней челюсти слева от 24.04.17.

Из анамнеза заболевания известно, что 24.04.17. подросток был избит, но в течение 2 сут состояние оставалось удовлетворительным. Вечером 26.04.17 около 18:00 отмечалось повышение температуры тела до 39 °С, озноб, головная боль, рвота на высоте головной боли, боль в животе без четкой локализации. Родители вызвали скорую медицинскую службу, мальчик был госпитализирован в стационар с хирургическим профилем в начале 20:00. При осмотре диагностирован ушиб грудной клетки, передней брюшной стенки, спины, нижней челюсти, перенапряжение мышц шеи. Около 20:00 появились геморрагические элементы сыпи, в связи с чем ребенку обеспечен венозный доступ и начата инфузионная терапия кристаллоидами. Ребенок по согласованию с начальником медицинской службы переведен в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России.

При поступлении 27.04.17 в 20:40 (2-й день болезни) в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней состояние соответствовало крайней степени тяжести. Сознание на уровне 4 баллов по шкале комы Глазго (кома-3). В соматическом статусе тотальный цианоз кожи лица, туловища, конечностей, слизистых оболочек, множественные цианотичные гипостазы на всей поверхности тела. Ногтевые ложа темно-синие. Капиллярное наполнение отсутствовало до верхней трети конечностей. Отсутствовала пульсация на периферических артериях, на бедренной артерии оставалась ослабленной. Тоны сердца глухие, с трудом прослушивались, тахикардия до 180–185 уд/мин, гипотензия (артериальное давление 70–65/30–35 мм рт. ст.), центральное венозное давление 0. Диурез отсутствовал. Гемодинамика характеризовалась прогрессирующей децентрализацией кровообращения, несмотря на вазопрессорную поддержку норэпинефрином (норадреналин) в дозе 1 мкг/кг/мин и инотропную поддержку допамином (дофамин) в дозе 7,5 мкг/кг/мин. Ребенок находился на искусственной вентиляции легких через оротрахеальную трубку, дыхание проводилось во все отделы, однако было ослаблено слева в нижних отделах. Перистальтика не выслушивалась. В неврологическом статусе сознание отсутствовало, на болевые раздражители ребенок не реагировал. Зрачки узкие без фотореакции, симметричные, фиксированы по центру.

При обследовании 27.04.17 в гемограмме определялась выраженная системная воспалительная реакция: лейкопения с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, резкое повышение С-реактивного белка до 108 мг/л (норма от 0 до 5,0 мг/л). В биохимическом анализе крови — повышение уровня мочевины до 11,2 ммоль/л (норма от 2,87 до 8,07 ммоль/л) и креатинина до 218 мкмоль/л (норма от 62,0 до 106,0 мкмоль/л). Выявлена гипокоагуляция, время свертываемости крови по Ли–Уайту больше 15 мин (норма 5–7 мин). Методом ПЦР из крови выявлена *N. meningitidis*. Экспресс-методом, реакцией агглютинации латекса в крови выявлен специфический антиген менингококка серогруппы W135/Y, что в последующем было подтверждено высевом культуры менингококка серогруппы W из крови. При ультразвуковом исследовании зрительных нервов от 27.04.17 выявлено их расширение, кровоток слабый без диастолического компонента, венозный фон повышен. Церебральный кровоток по данным доплерографии неэффективный, асимметричный. На рентгенографии легких от 27.04.17 определено среднеинтенсивное затемнение левого легочного поля. Ребенок был проконсультирован хирургом: установлено наличие гемоторакса слева, произведена пункция левой плевральной полости.

По совокупным данным, тяжесть состояния была обусловлена гипертоксической формой менингококковой инфекции, вызванной *N. meningitidis* серогруппы W, менингококцемией и менингитом. Осложнение: септический шок 3-й степени, отек-набухание головного мозга, внутричерепная гипертензия тяжелой степени, синдром полиорганной недостаточности. Декомпенсированная недостаточность центральной нервной системы была обусловлена внутричерепной гипертензией смешанного генеза (нарушение ликвородинамики и отек-набухание головного мозга — токсический, ишемический и дисциркуляторный). Имелась декомпенсированная недостаточность кровообращения смешанного генеза (центральная, гиповолемическая, сосудистая и кардиогенная). Септический шок в стадии децентрализации, рефрактерный к волевической, инотропной и вазопрессорной терапии. Декомпенсированная дыхательная недостаточность смешанного генеза, центральная и дисциркуляторная. Кровоизлияние в надпочечники, острая надпочечниковая недостаточность. Синдром Уотерхауса–Фридериксена, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в стадии гипокоагуляции. Острое повреждение почек. По шкале оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (шкала SOFA) 24 балла. Таким образом, декомпенсация недостаточности пяти жизненно важных систем определяла крайне неблагоприятный прогноз.

С поступления проводилась противошоковая, противоотечная, антиагрегантная, иммунокорригирующая (иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM — пентаглобин) в дозе 5 мл/кг/сут), антибактериальная (цефтриаксон — лендацин из расчета 100 мг/кг/сут) терапия, коррекция синдрома ДВС. Однако несмотря на лечение состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Со времени поступления сохранялась и нарастала церебральная недостаточность, кома-3 с атонией и арефлексией, прекратился эффективный мозговой кровоток, прогрессировала недостаточность кровообращения вплоть до полной блокады кровотока на периферии. 28.04.20 в 3:00 у ребенка отмечалась остановка кровообращения. С 3:00 до 3:40 проведен весь комплекс реанимационных мероприятий, восстановить сердечную деятельность не удалось. В 3.40 констатирована смерть.

Ребенок находился на лечении с клиническим диагнозом основным: генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппой W135, смешанная форма, крайне тяжелое течение. Синдром Уотерхауса—Фридериксена. Осложнения: септический шок 3-й степени в стадии децентрализации, рефрактерный к волеической, инотропной и вазопрессорной терапии. Синдром полиорганной недостаточности. Сопутствующий диагноз: ушиб грудной клетки, ушиб передней брюшной стенки, спины, нижней челюсти слева.

По данным посмертного патологоанатомического исследования, ребенок 17 лет переносил генерализованную форму менингококковой инфекции, вызванную менингококком серогруппы W135 с формированием экссудативного менингита, на момент смерти приобретающего характер гнойного (рис. 2, а), с поражением кожи и паренхиматозных органов, в том числе сердца в виде очагового гнойного септического миокардита (рис. 2, б). Неблагоприятное течение менингококковой инфекции, вероятно, обусловлено прогрессирующим геморрагическим инфицированием надпочечников (рис. 2, в, г), геморрагическим синдромом, среди которых танатогенетически наиболее выраженными были нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние в области базальных отделов мозжечка, геморрагический инфаркт сосудистых сплетений с гемотампонадой боковых желудочков головного мозга (рис. 2, д, е), а также компенсированный на момент смерти заместительными гемотрансфузиями гемоторакс.

Данное клиническое наблюдение подтверждает, что триггером развития менингококковой инфекции может быть предшествующая травма. Сложность клинической диагностики обусловлена имевшейся в дебюте заболевания черепно-мозговой травмой, приведшей к развитию танатогенетически незначимой субдуральной гематомы в проекции затылочной области левого полушария головного мозга.

Следует отметить, что поражение паренхиматозных органов (сердца в виде очагового гнойного септического миокардита), проявление геморрагического синдрома в виде нетравматического субарахноидального кровоизлияния в области базальных отделов мозжечка, геморрагического инфаркта сосудистых сплетений с гемотампонадой боковых желудочков головного мозга, а также компенсированного на момент смерти заместительными гемотрансфузиями, гемоторакса являются особенностями течения генерализованной формы менингококковой инфекции, вызванной *N. meningitidis* серогруппой W135.

Обсуждение и заключение

Приведенные клинические случаи иллюстрируют тяжелое течение менингококковой инфекции, вызванной *N. meningitidis* серогруппы W у подростков. Особенность данных случаев состоит в нетипичности клинической картины в начале заболевания. Обращает внимание манифестация менингококковой инфекции с очаговых симптомов в виде нарушения речи и координации с последующим развившимся судорожным приступом в первом случае, что и послужило поводом для вызова скорой медицинской помощи. Во втором — преобладание общемозговой симптоматики в виде головной боли и рвоты, которая с учетом анамнеза и факта избиения подростка была обоснованно, но ошибочно принята за проявления черепно-мозговой травмы. Следует также отметить, что боль в животе без четкой локализации, которая имела у подростка, должна настораживать в плане клинического проявления генерализованного сосудистого спазма, который может быть следствием септического состояния, особенно если сочетается с общеинфекционными проявлениями, а не только является основанием для исключения патологии хирургического профиля. В первом случае обращает внимание позднее появление геморрагической сыпи (3-и сутки). В обоих случаях имеется поражение паренхиматозных органов: сердца в виде очагового гнойного септического миокардита (случай №2) и гнойных очагов деструкции в стволовой части головного мозга (случай №1). Обращают внимание выраженный экссудативный характер патологических изменений паренхиматозных органов, геморрагический инфаркт сосудистых сплетений с гемотампонадой боковых желудочков головного мозга, преобладание септикопиемии над септициемией, что свидетельствуют об особенностях заболевания, вызванного *N. meningitidis* серогруппы W.

По данным M. Aung, 2019 [12], G. Taldir, 2013 [32], предполагаемый патогенез миокардита связан либо с ранним развитием перикардита, обусловленным септической бактериемией, либо с задержкой иммунного ответа. По данным N. Pathan, 2004 [33],

интерлейкин-6 вызывает значительную депрессию сократительной функции миокарда *in vitro*. Таким образом, по данным автора, удаление интерлейкина-6 из образцов сыворотки пациентов с менингококкемией может способствовать устранению отрицательного инотропного влияния на миокард. Кроме того, определение концентрации в сыворотке интерлейкина-6 позволяет прогнозировать степень дисфункции миокарда и степень тяжести заболе-

вания у детей с менингококковым септическим шоком [33]. Общеизвестно, что микрососудистые поражения при менингококковом сепсисе проявляются повышенной сосудистой проницаемостью, приводящей к массивной протеинурии и гиповолемии, вазоконстрикции или вазодилатации, внутрисосудистым тромбозам [3]. Этим, вероятно, и был обусловлен геморрагический инфаркт сосудистых сплетений с гемотампонадой боковых желу-

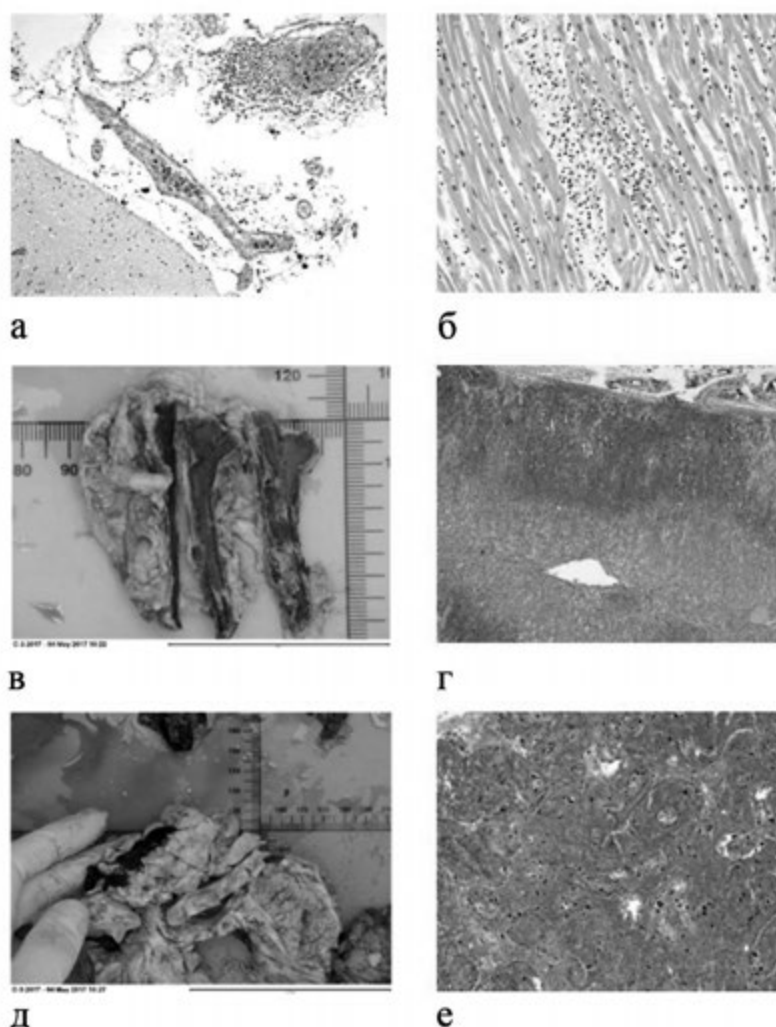


Рис. 2. Морфологические проявления менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W135/Y с неблагоприятным исходом у ребенка 17 лет. а, б, г, е — окраска гематоксилином и эозином; в, д — макропрепараты.

а — полнокровие, отек и инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами мягкой мозговой оболочки (гнойный менингит), ув. 200; б — обширная периваскулярная инфильтрация миокарда полиморфноядерными лейкоцитами (очаговый гнойный септический миокардит), ув. 200; в — геморрагическое инфарктирование надпочечника; г — обширные кровоизлияния в корковый слой надпочечника с его субтотальным геморрагическим инфарктированием, ув. 100; д — гемотампонада бокового желудочка головного мозга; е — геморрагический инфаркт сосудистого сплетения бокового желудочка головного мозга, ув. 200.

Figure 2. Morphological manifestations of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* gr. W135 / Y with adverse outcome in a 17 year old child.
а, б, г, е — coloring with hematoxylin and eosin; в, д — macropreparations. а — plethora, edema and infiltration with polymorphonuclear leukocytes of the pia mater (purulent meningitis), x200; б — extensive perivascular myocardial infiltration with polymorphonuclear leukocytes (focal purulent septic myocarditis), x200; в — hemorrhagic infarction of the adrenal gland; г — extensive hemorrhages in the cortical layer of the adrenal gland with its Subtotal hemorrhagic infarction, x100; д — hemotamponade of the lateral ventricle of the brain; е — hemorrhagic infarction of the choroid plexus of the lateral ventricle of the brain, x200.

дочков головного мозга во втором случае. Однако детально патогенез развития различных клинических проявлений в зависимости от серогрупповой принадлежности *N. meningitidis*, не описан.

Клинические особенности менингококка серогруппы W, описанные в статье, отмечают и другие авторы. Например, М.В. Иванова и соавт., 2016 [16], Н. Campbell, 2016 [34] акцентируют внимание на наиболее тяжелом, осложненном течении менингококковой инфекции, вызванной серогруппой W, у детей старшей возрастной группы. В приведенном М.В. Ивановой, 2016 [16], клиническом случае обращает внимание подострое начало заболевания, появление на 4–6-й день болезни необильной геморрагической сыпи с преимущественной локализацией на дистальных отделах конечностей. М. Aung и соавт., 2019 [12] описы-

вают поражение сердечно-сосудистой системы в виде миоперикардита. J. Bethea и соавт., 2016 [27], Н. Campbell и соавт., 2016 [34] описывают необычные проявления менингококковой инфекции, вызванной серогруппой W и связанные с выраженными желудочно-кишечными симптомами, включая боль в животе и диарею, сопровождаемые быстрым клиническим ухудшением состояния и смертью в течение 24 ч после появления первых симптомов. Однако данные патоморфологических особенностей менингококка серогруппы W, в частности у детей, не описаны. С учетом тяжести течения у детей подросткового возраста менингококковой инфекции, вызванной серогруппой W, обоснована обязательная вакцинация четырехвалентной (A, C, W, Y) конъюгированной вакциной не только детей раннего возраста, но и подростков.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации. Медицинский алфавит 2015; 1(6): 27–28. [Koroleva I.S., Beloshickij G.V., Zakroeva I.M., Koroleva M.A. Meningococcal infection in the Russian Federation. Meditsinskii alfavit (Medical alphabet) 2015; 1(6): 27–28 (in Russ.)]
2. Краева Л.А. Микробиологическая диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Инфекция и иммунитет 2011; 1(1): 51–58. [Kraeva L.A. Microbiological diagnosis of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis. Infektsiya i immunitet (Russian Journal of Infection and Immunity) 2011; 1(1): 51–58 (in Russ.)]
3. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2015; 840. [Skrichenko N.V., Vil'nic A.A. Meningococcal infection in children: a guide for doctors. St. Petersburg: Tactic Studio, 2015; 840 (in Russ.)]
4. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(4): 9–22. [Skrichenko N.V., Ivanova M.V., Vil'nic A.A., Skrichenko E.Yu. Neuroinfections in children: trends and prospects. Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(4): 9–22 (in Russ.)]
5. Фридман И.В., Харит С.М. Профилактика менингококковой инфекции. Медицинский совет 2017; 4: 16–18. [Fridman I.V., Harit S.M. Prevention of meningococcal infection. Meditsinskii sovet (Medical Council) 2017; 4: 16–18 (in Russ.)]
6. Mori N., Hayashi T., Nakamura H., Takahashi H. Meningococcal meningitis with neurological complications and meningococemia due to serogroup W sequence type 11 complex. J Infect Chemother 2018; 24 (5): 398–400. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.12.005
7. Pelton S.I. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. Adolesc Health 2016; 59 (2): S3–S11. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2016.04.012
8. Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И. Менингококковая инфекция. Современные представления о возбудителе, эпидемиологии, патогенезе и диагностике. Сообщение 1. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2014; 3(51): 4–10. [Abramceva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaja T.I. Meningococcal infection. Modern ideas about the causative agent, epidemiology, pathogenesis and diagnosis. Message 1. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie (BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment) 2014; 3(51): 4–10 (in Russ.)]
9. Гречуха Т.А., Галицкая М.Г. Особо опасные инфекции: менингококковая инфекция и способы ее профилактики. Практика педиатра 2012; 6: 5–9. [Grechuha T.A., Galickaja M.G. Especially dangerous infections: meningococcal infection and how to prevent it. Praktika pediatra (Pediatric practice) 2012; 6: 5–9 (in Russ.)]
10. Lionel K.K. Tan, Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. N Engl J Med 2010; 362: 1511–1520. DOI: 10.1056/NEJMr0906357
11. Stephens D.S. Biology and pathogenesis of the evolutionary successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. Vaccine 2009; 27 (Suppl. 2): B71–77. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.04.070
12. Aung M., Raith E., Williams E., Burrell A.J. Severe meningococcal serogroup W sepsis presenting as myocarditis: A case report and review of literature. J Intensive Care Soc 2019; 20(2): 182–186. DOI: 10.1177/1751143718794127
13. Granoff D.M., Harrison L.H., Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: WB. Saunders, 2008; 399–434.
14. Lucidarme J., Hill D.M., Bratcher H.B., Gray S.J., du Plessis M., Tsang R.S. et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. J Infect 2015; 71(5): 544–52. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.07.007
15. Fazio C., Neri A., Vacca P., Ciammaruconi A., Arghittu M., Barbui A.M. et al. Cocirculation of Hajj and non-Hajj strains among serogroup W meningococci in Italy, 2000 to 2016. Euro Surveill 2019; 24(4): 1800183. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1800183
16. Иванова М.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Матюнина Н.В., Середняков К.В. Особенности течения генерализованной менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W135. Детские инфекции 2016; 4: 57–60. [Ivanova M.V., Skrichenko N.V., Vil'nic A.A., Gorelik E.Yu., Matjunina N.V., Serednjakov K.V. Features of the course of generalized meningococcal infection

- caused by meningococcal serogroup W135. *Detskie infektsii* (Children's infections) 2016; 4: 57–60 (in Russ.)]
17. Peterson M.E., Li Y., Bita A., Moureau A., Nair H., Kyaw M.H. et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health* 2019; 9(1): 010409. DOI: 10.7189/jogh.09.010409
 18. Russcher A., Fanoy E., van Olden G.D.J., Graafland A.D., van der Ende A., Knol M.J. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W (MenW) clonal complex 11, the Netherlands, March 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(23): pii:30549. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30549
 19. Mustapha M.M., Marsh J.W., Harrison L.H. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine* 2016; 34(13): 1515–1523. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.014
 20. Королева М.А., Миронов К.О., Королева И.С. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы* 2018; 3: 16–23. [Koroleva M.A., Mironov K.O., Koroleva I.S. Epidemiological features of the generalized form of meningococcal infection due to *Neisseria meningitidis* serogroup W in the world and the Russian Federation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* (Epidemiology and infectious diseases. Current items) 2018; 3: 16–23 (in Russ.)]
 21. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Маркова К.В., Горелик Е.Ю., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф., Сидоренко С.В. и др. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(1): 242–245. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Markova K.V., Gorelik E.Yu., Vil'nic A.A., Pul'man N.F., Sidorenko S.V. et al. Family cases of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2019; 98(1): 242–245 (in Russ.)]
 22. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга. *Журнал инфектологии* 2016; 8(1): 19–25. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Ivanova M.V. Clinical and epidemiological aspects of generalized meningococcal infection in children and adolescents of St. Petersburg. *Zhurnal infektologii* (Journal of Infectology) 2016; 8(1): 19–25 (in Russ.)]
 23. Матосова С.В., Миронов С.В., Платонов А.Е., Шипулина О.Ю., Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я. Молекулярно-биологический мониторинг *N. meningitidis* на территории Москвы с 2011 по 2015 г. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2016; 2: 4–9. [Matosova S.V., Mironov S.V., Platonov A.E., Shipulina O.Yu., Nagibina M.V., Vengerov Yu.Ja. Molecular biological monitoring of *N. meningitidis* in Moscow from 2011 to 2015. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* (Epidemiology and infectious diseases) 2016; 2: 4–9 (in Russ.)]
 24. Миронов К.О., Животова В.А., Матосова С.В., Кулешов К.В., Шипулина О.Ю., Гонтарь И.А. и др. Характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W, циркулирующей на территории Москвы, с помощью массового параллельного секвенирования. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2017; 4(95): 33–38. [Mironov K.O., Zhivotova V.A., Matosova S.V., Kuleshov K.V., Shipulina O.Yu., Goptar' I.A. et al. Characteristic of *Neisseria meningitidis* serogroup W circulating in the territory of Moscow, using mass parallel sequencing. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika* (Epidemiology and Vaccinal Prevention) 2017; 4(95): 33–38 (in Russ.)]
 25. Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Матосова С.В., Миронов К.О., Платонова А.Е., Свистунова Т.С. и др. Генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W, на территории г. Москвы в 2011–2016 гг. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2018; 1(24): 100–105. [Nagibina M.V., Vengerov Yu.Ja., Matosova S.V., Mironov K.O., Platonova A.E., Svistunova T.S. et al. Generalized form of meningococcal infection caused by *N. meningitidis* of serogroup W in the territory of Moscow in 2011–2016. *Infektsionny'e bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* (Infectious diseases: news, opinions, training) 2018; 1(24): 100–105 (in Russ.)]
 26. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018; 268. https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2018; 268. https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 (in Russ.)]
 27. Bethea J., Makki S., Gray S., MacGregor V., Ladhani S. Clinical characteristics and public health management of invasive meningococcal group W disease in the East Midlands region of England, United Kingdom, 2011 to 2013. *Euro Surveill* 2016; 21(24). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.24.30259
 28. Stephens DS, Apicella M.A. *Neisseria meningitidis*. In: Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 2425–2445.
 29. Knol M., Ruijs W.L.M., Melker H.E., Berbers G.A.M., van der Ende A. Plotselinge toename van invasieve meningokokkenziekte serogroep W in 2015 en 2016. *Infectieziekten Bulletin* 2017; 28 (1): 23–28.
 30. Abad R., Vázquez J.A. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect* 2016; 73(3): 296–297. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.06.010
 31. Bratcher H.B., Corton C., Jolley K.A., Parkhill J., Maiden M.C. A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. *BMC Genomics* 2014; 15: 1138. DOI: 10.1186/1471-2164-15-1138
 32. Taldir G., Parize P., Arvis P., Faisy C. Acute right-sided heart failure caused by *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 2013; 51(1): 363–365. DOI: 10.1128/JCM.02264-12
 33. Pathan N., Hemingway C.A., Alizadeh A.A., Stephens A.C., Bol-drick J.C., Oragui E.E. et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004; 363(9404): 203–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15326-3
 34. Campbell H., Ladhani S. The importance of surveillance: Group W meningococcal disease outbreak response and control in England. *Int Health* 2016; 8(6): 369–371. DOI: 10.1093/inthealth/ihw037

Поступила: 27.06.19

Received on: 2019.06.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии

А.Е. Богорад, С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий

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

Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment

A.E. Bogorad, S.E. Diakova, Yu.L. Mizernitsky

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

Первичная цилиарная дискинезия — редкое заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит наследственно обусловленный дефект структуры двигательных ресничек эпителия респираторной системы и аналогичных им структур. Патология относится к группе аутосомно-рецессивных фенотипов с выраженной генетической гетерогенностью. Клинически характеризуется прогрессирующим воспалительным поражением всех отделов дыхательного тракта у детей, снижением фертильной функции у больных старшего возраста; нередко наблюдаются дефекты латерализации и пороки развития органов. Несмотря на яркую клиническую картину, заболевание не всегда своевременно диагностируется, что приводит к быстрому снижению легочной функции, нередко — к неоправданным хирургическим вмешательствам. Цель настоящей статьи — ознакомить широкий круг педиатров и пульмонологов с современными методами диагностики и терапии первичной цилиарной дискинезии.

Ключевые слова: дети, цилиопатия, первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, орфанные заболевания.

Для цитирования: Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133

Primary Ciliary Dyskinesia is an orphan disease from the group of ciliopathies based on genetically determined defect in the structure of the motor cilia of the epithelium of the respiratory system and similar structures. Pathology belongs to the group of autosomal recessive phenotypes with pronounced genetic heterogeneity. It is clinically characterized by a progressive inflammatory lesion of all parts of the respiratory tract in children, a decrease in fertile function in older patients; defects of lateralization and malformations of organs are often observed. Despite a vivid clinical picture, the disease is not always timely diagnosed, which leads to a rapid decrease in pulmonary function, often to unnecessary surgical interventions. The purpose of this article is to familiarize a wide range of pediatricians and pulmonologists with modern methods of diagnostics and therapy of primary ciliary dyskinesia.

Key words: children, ciliopathy, primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, orphan diseases.

For citation: Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(5): 123–133 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133

Первичная цилиарная дискинезия — редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины маточных труб, эпендимы желудочков мозга и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Заболевание характеризу-

ется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Приблизительно у 50% пациентов с первичной цилиарной дискинезией наблюдается обратное расположение внутренних органов или изолированная декстрокардия (синдром Картагенера); нередко имеются различные варианты гетеротаксии [1–4]. Распространенность заболевания по данным различных авторов колеблется в пределах от 1:15000 до 1:30000; она существенно выше в изолированных популяциях и среди народностей, в которых традиционно распространены кровнородственные браки [5].

Несмотря на яркую клиническую картину, патология остается недостаточно известной широкому кругу педиатров, что затрудняет ее своевременную диагностику; в наибольшей степени это касается первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов. В последние годы международным научным сообществом специалистов по респираторной медицине было выпущено несколько основополагающих согласительных доку-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Богорад Анна Евсеевна — к.м.н., врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0002-2763-7795
e-mail: anna.bogorad@gmail.com

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0002-3445-4903

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, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации
ORCID: 0000-0002-0740-1718

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ментов, направленных на повышение осведомленности педиатров об этой патологии, где представлены основные критерии диагностики, принципы терапии и наблюдения этих больных [3, 4, 6].

Основные характеристики клеток, имеющих реснички. Строение и функции ресничек. Первичная цилиарная дискинезия относится к группе цилиопатий — заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированный дефект строения ресничек [1, 7]. Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих [8]. Реснички разделяют на 2 большие группы в соответствии с их основной функцией — моторные и сенсорные. Реснички респираторного тракта, клеток эпидимы желудка, сперматозоидов и клеток семявыносящего канала у мужчин и маточных труб у женщин, выполняющие двигательную функцию, имеют структуру 9+2; к группе двигательных относят также реснички со структурой 9+0, утратившие центральную пару, но имеющие внутренние и наружные динеиновые ручки (ресничка эмбрионального узла). Сенсорные реснички (аксонема 9+0), называемые также первичными ресничками, функционируют как сенсорные органеллы, обеспечивающие выработку рецепторных молекул и иницирующие ток жидкости; последние представлены в клетках гипофиза, надпочечниках, поджелудочной железе, почках, сердце, хрящевой и соединительной ткани, дерме, эпидермисе и на некоторых эмбриональных клетках; к сенсорным относят также реснички на поверхности клеток спи-

рального (кортиева) органа (киноцилии), имеющие структуру 9+2 [9].

Двигательная ресничка представляет собой высокоорганизованную органеллу (рис. 1), основная функциональная единица которой — аксонема, состоящая из центральной пары микротрубочек, соединенных центральным мостиком, и 9 периферических пар (9+2). Периферические пары (дублеты) микротрубочек связаны между собой нексиновыми связками, внутренними и наружными динеиновыми ручками, а с центральной парой — радиальными спицами. Динеиновые ручки состоят из тяжелых, промежуточных и легких полипептидных цепей; движение ресничек происходит вследствие скольжения дублетов, которое обеспечивается АТФ-зависимой активностью динеиновых ручек. В норме движение состоит из двух фаз: сильного удара в выпрямленном относительно вертикальной оси состоянии и мягкого возвращения в исходное положение, что в целом создает ундулирующий (хлыстообразный) характер движения [6]; частота биения ресничек в организме человека составляет 10–15 Гц (В.А. Afzelius, 1985; цит. по [1]).

Сложная морфология реснички подразумевает большое разнообразие структурных нарушений, способных влиять на ее функцию и приводить либо к нарушению движения, либо к полной неподвижности. Выделяют не менее 18 вариантов нарушений ультраструктуры, которые представляют собой общепринятый стандарт при описании особенностей морфологии реснички. Чаще всего наблюдаются полное отсутствие или аномалии структуры наружных и внутренних динеиновых ручек, увеличение или уменьшение числа пар микротрубочек; отсутствие или появление дополнительной центральной пары; вместе с тем у ряда больных с первичной цилиарной

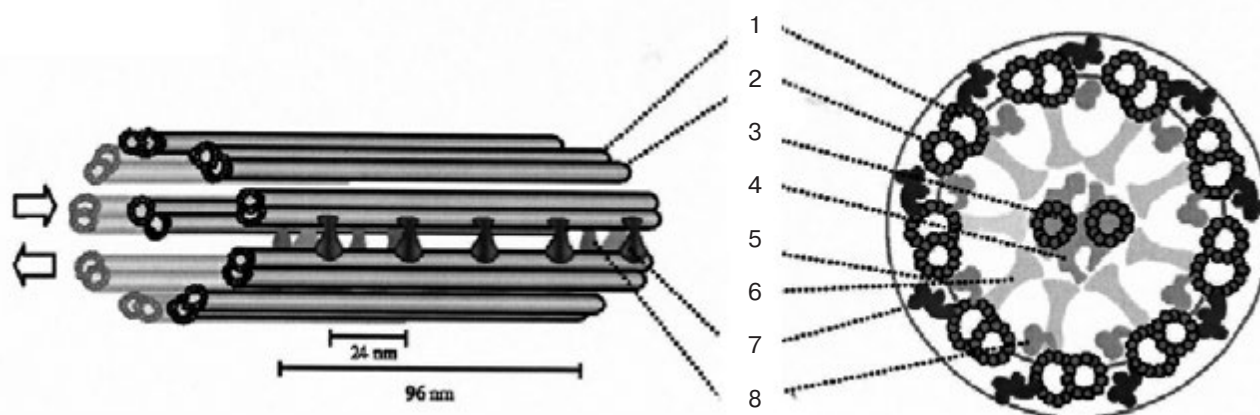


Рис. 1. Структура аксонемы реснички (I). Приводится в адаптированном варианте по [8].

1 — микротрубочки А; 2 — микротрубочки В; 3 — центральная пара; 4 — оболочка центральной пары; 5 — нексиновая связка; 6 — радиальная спица; 7 — наружные динеиновые ручки; 8 — внутренние динеиновые ручки. Дополнительные объяснения в тексте.

Fig. 1. Structure diagram of the axoneme of cilia (I), adapted from [8].

1 — microtubules A; 2 — microtubules B; 3 — central pair; 4 — covering of central pair; 5 — nexin link; 6 — radial spoke; 7 — outer dynein arms; 8 — inner dynein arms.

дискинезией ультраструктурных нарушений выявить не удастся [1, 2] (рис. 2).

Генетическая характеристика первичной цилиарной дискинезии. Как генетически детерминированная патология первичная цилиарная дискинезия характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с выраженной генетической гетерогенностью. На портале OMIM (244400) к настоящему времени указано более 30 генетических локусов, участвующих в реализации первичной цилиарной дискинезии. Следует также отметить, что там же приведены ссылки, указывающие на возможность иных (аутосомно-доминантный, X-сцепленный) вариантов наследования патологии [5].

В таблице представлен список генов, мутации в которых, по данным независимых исследований, ассоциированы с первичной цилиарной дискинезией [4].

Эти гены могут контролировать функцию белков, структуру различных компонентов аксономы. Так, от 15 до 60% случаев заболевания обусловлено мутациями в генах (*DNAH11*, *DNAH5*), контролирующим основной белок аксономы — динеин, входящий в состав наружных и внутренних динеиновых ручек; полное или частичное их отсутствие приводит к зна-

чительному нарушению двигательной функции или полной неподвижности реснички [4, 9]. Утрата центральной пары (*RSPH4A*, *RSPH9*) приводит к нарушениям оси движения реснички, обуславливая хаотичный разнонаправленный его характер. Вместе с тем мутации в отдельных генах, достаточно часто выявляемые у больных с первичной цилиарной дискинезией (*DNAH11*), не сопровождаются ультраструктурными нарушениями.

Современные методы генетического обследования пациентов с первичной цилиарной дискинезией включают полноэкзомное секвенирование с использованием функционального тестирования и позиционного анализа генов-кандидатов, гомозиготного картирования и другие технологии. В последние годы наибольшее распространение получил метод NGS (next generation sequencing), используемый для полного секвенирования экзома и генома; с его помощью у пациентов с первичной цилиарной дискинезией были выявлены некоторые ранее не детектируемые мутации [10, 11]. Большинство известных мутаций относятся к нонсенс-мутациям, мутациям со сдвигом рамки считывания и нарушающим сайт сплайсинга; миссенс-мутации обнаруживаются существенно реже.

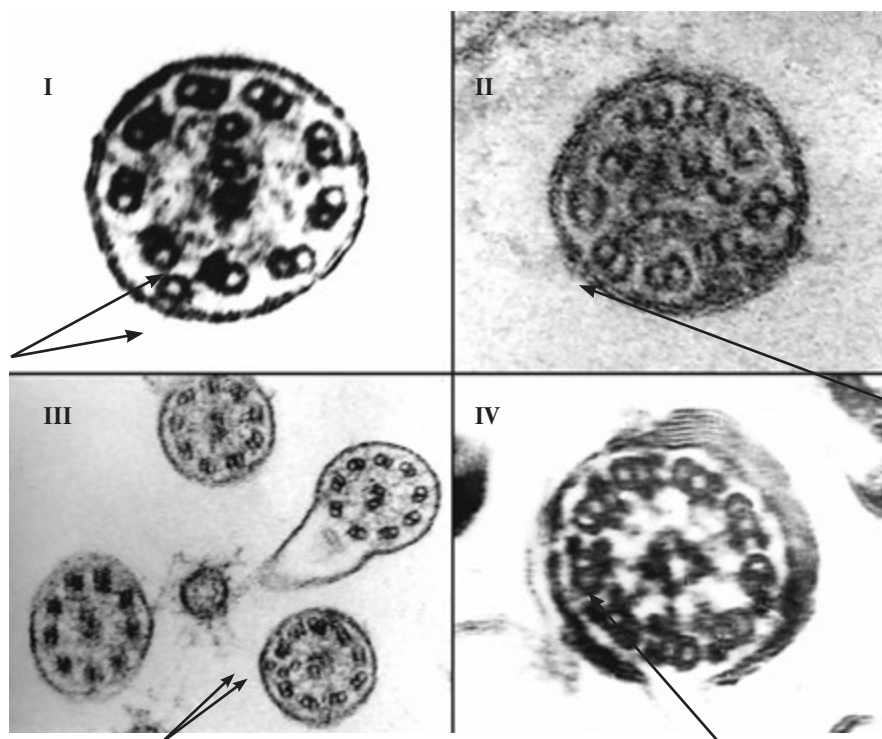


Рис. 2. Варианты ультраструктурных изменений аксономы реснички слизистой оболочки респираторного тракта при синдроме Картагенера.

I, II, III — отсутствие динеиновых ручек; I — дополнительная микротрубочка в центральном комплексе и дополнительная микротрубочка в периферической части аксономы (стрелки); II, IV — дополнительная пара микротрубочек в центральном комплексе реснички (стрелки); III — дополнительный периферический дублет и отдельные микротрубочки (стрелки).

Fig. 2. Variants of ultrastructural changes of the respiratory cilia axoneme in Kartagener syndrome.

I, II, III — absence of dynein arms; I — additional microtubule in the central complex and a peripheral part of the axoneme (arrows); II, IV — additional microtubule pair in the central complex of the axoneme (arrows); III — additional peripheral doublet and single microtubules (arrows).

Клиническая картина первичной цилиарной дискинезии. Изменение структуры и функции ресничек респираторного тракта приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Последующее наслоение инфекции обуславливает формирование хрониче-

ской воспалительной патологии органов дыхания [12, 13]. Таким образом, в клинической картине заболевания основную роль играют нарушения функции респираторной системы, характеризующиеся тотальностью поражения и ранним началом.

Таблица. Перечень генов, мутации в которых ассоциированы с первичной цилиарной дискинезией, адаптировано из статьи [4]
Table. Genes with disease causing mutations associated with primary ciliary dyskinesia. Adapted from Shapiro A.J. et al., 2016 [4]

Ген	Частота случаев ПЦД, вызванных данной мутацией	Структурные дефекты реснички	Методы ДНК-диагностики
<i>NME8</i>	+	Частичный дефект НДР	Коммерческие ПЦД–NGS-панели
<i>DNAH5</i>	++++	Дефект НДР	
<i>DNAI1</i>	+++		
<i>DNAI2</i>	++		
<i>DNAL1</i>	+		
<i>CCDC114</i>	++		
<i>CCDC103</i>	++	+/– дефект НДР	
<i>DNAAF1</i>	++	Дефект НДР и ВДР	
<i>DNAAF2</i>	++		
<i>DNAAF3</i>	+		
<i>LRRC6</i>	++		
<i>HEATR2</i>	+		
<i>RPGR</i>	+	Нормальная структура	
<i>OFD1</i>	+		
<i>DNAH11</i>	+++		
<i>CCDC39</i>	+++	дВДР+ДМТ	
<i>CCDC40</i>	+++		
<i>RSPH9</i>	+	Дефект центральной пары или нормальная структура	Полное секвенирование экзона
<i>RSPH4A</i>	++		
<i>RSPH1</i>	++		
<i>RSPH3</i>	+		
<i>CCNO</i>	+	Олигоцилия (нормальная структура аксонемы)	
<i>MCIDAS</i>	+		
<i>DNAH8</i>	+	Нет данных	
<i>CCDC151</i>	++	Дефект НДР	
<i>ARMC4</i>	++		
<i>DYX1C1</i>	+	Дефект НДР и ВДР	
<i>C21orf59</i>	+		
<i>ZMYND10</i>	++		
<i>SPAG1</i>	++		
<i>HYDIN</i>	+	Нормальная структура	
<i>CCDC164 (DRC1)</i>	+	НДРК-дефект	
<i>CCDC65 (DRC2)</i>	+		

Примечание. ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; + мутация, вызывающая <1% случаев ПЦД; ++ мутация, вызывающая 1–4% случаев ПЦД; +++ генетическая мутация, вызывающая 4–10% случаев ПЦД; ++++, мутация, вызывающая >15% случаев ПЦД; ВДР – внутренние динеиновые ручки; дВДР+ДМТ, дефект внутренних динеиновых ручек + дезорганизация микротрубочек; НДРК – нексин-динеин регуляторный комплекс; НДР – наружные динеиновые ручки.

Так, изменения в легких в большинстве случаев проявляются уже в первые дни жизни ребенка в виде пневмонии, множественных ателектазов, респираторного дистресса, нередко требующих интенсивной терапии, длительной оксигенотерапии. У пациентов с синдромом Картагенера выявляется обратное расположение внутренних органов; нередко у новорожденных с первичной цилиарной дискинезией диагностируют пороки сердца. С первых дней жизни отмечают персистирующую ринорею. У детей более старшего возраста и подростков, наряду с постоянным влажным кашлем, отмечаются повторные воспалительные заболевания (бронхиты, пневмонии); нередко процесс имеет непрерывно рецидивирующее течение. Физикальные изменения ярко выражены: как правило, с двух сторон прослушивается множество разнокалиберных хрипов. Перкуторный звук над патологически измененными участками легких укорочен. Грудная клетка имеет различные деформации, у пациентов с синдромом Картагенера она часто выбухает справа — в области расположения сердца, там же прослушиваются тоны сердца; при полном обратном расположении внутренних органов печень пальпируется слева.

Многие дети отстают в физическом развитии. У наиболее тяжелых больных отмечается утолщение ногтевых фаланг пальцев («барабанные палочки»), изменение формы ногтей («часовые стекла»). Тяжесть состояния в значительной степени определяется выраженностью симптомов дыхательной недостаточности. У многих больных с этой патологией имеется одышка в покое или при небольшой физической нагрузке.

Характер и распространенность бронхолегочных изменений определяют тяжесть заболевания, активность течения воспалительного процесса. При двустороннем поражении заболевание протекает по типу тяжелой бронхоэктатической болезни с частыми обо-

стрениями, с отделением значительного количества гнойной мокроты, оральной крепитацией, одышкой. У больных с бронхитом без бронхоэктазов обострения воспалительного процесса в бронхолегочной системе не столь частые; эндоскопически изменения определяются как преимущественно катарально-гнойные, одышка отсутствует. Вопрос о частоте и сроках формирования бронхоэктазов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией остается дискуссионным: по мнению некоторых специалистов, морфологический характер бронхолегочных изменений не зависит от длительности течения процесса: бронхоэктазы нередко выявляются у детей уже первых лет жизни, и в то же время наличие бронхита (без сформировавшихся бронхоэктазов) диагностируется иногда у подростков [13–16]. Вместе с тем, по мнению H.G. Noone и соавт. [17] (2004), D.E. Brown и соавт. [18] (2008), уже к 8-летнему возрасту бронхоэктазы выявляются у 50% больных с первичной цилиарной дискинезией, достигая почти 100% распространенности среди взрослых больных. Наряду с бронхоэктазами, морфологические изменения в легких включают ателектазы, фиброателектазы, признаки хронического бронхита (рис. 3).

Большое значение в клинической картине первичной цилиарной дискинезии и синдрома Картагенера имеет поражение носоглотки. У больных нередко с первых дней жизни отмечается затруднение носового дыхания (сопение). Беспокоят гнойные выделения из носа. Наиболее часто поражаются верхнечелюстные пазухи. Поражение носоглотки бывает настолько тяжелым, что нередко выступает на первый план в клинической картине болезни. Одно из характерных проявлений этой патологии — отит. У маленьких детей отмечаются повторные рецидивы острого отита, у старших — хроническое воспаление среднего уха. Диагностируется также обструкция слуховой (евстахиевой) трубы. Нередко



Рис. 3. Синдром Картагенера. Компьютерные томограммы органов грудной клетки:

а — обратное расположение органов грудной клетки: двусторонние фиброзные изменения, бронхоэктазы, дольковые ателектазы, фиброателектаз; б — фиброателектазы средней доли и язычковых сегментов, хронический бронхит; в — обратное расположение внутренних органов; хронический бронхит; бронхоэктазы в области средней доли.

Fig. 3. Kartagener syndrome. CT-scans of the chest.

а — situs viscerum inversus; bilateral fibrosing changes of the lung, bronchiectases, lingula; bronchiectases; б — fibrosing changes of the middle lobe, chronic bronchitis; в — situs viscerum inversus, chronic bronchitis; bronchiectases of the middle lobe.

встречается снижение, а иногда и полная потеря слуха. У 18% больных выявляется полипоз носа [19].

Наряду с поражением респираторной системы, у больных с первичной цилиарной дискинезией, отмечаются разнообразные варианты дефектов латерализации органов (рис. 4). Наряду с нормальным расположением внутренних органов (*situs solitus*), примерно у 50% пациентов имеется полное обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная дэкстрокардия (синдром Картагенера); примерно у 12% пациентов с первичной цилиарной дискинезией наблюдают *situs ambiguous*, вариант между полным зеркальным и нормальным расположением, нередко сочетающийся с тяжелыми комбинированными пороками сердца [20]. Среди наблюдавшихся нами больных была пациентка, у которой синдром Картагенера сочетался со сложным комбинированным пороком сердца: общий открытый атриовентрикулярный канал, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, клапанный и инфундибулярный стеноз легочной артерии, единственная коронарная артерия; изменения сердечно-сосудистой системы настолько преобладали в клинической картине заболевания, что синдром Картагенера на протяжении многих лет оставался нераспознанным [13].

Специального внимания заслуживает вопрос о состоянии репродуктивной функции у пациентов, достигших детородного возраста. Поскольку структурные изменения в жгутиках сперматозоидов идентичны таковым в ресничках респираторного тракта, у большинства пациентов мужского пола снижена подвижность сперматозоидов; вместе с тем у небольшого числа больных подвижность может быть сохранена [21, 22], что делает необходимым проведение

исследований спермограммы и изучение морфологии сперматозоидов. У женщин с первичной цилиарной дискинезией повышен риск эктопических (внематочных) беременностей.

Основные клинические признаки первичной цилиарной дискинезии с учетом возраста пациента могут быть представлены следующим образом.

Период новорожденности:

- бронхолегочные заболевания (пневмония, ателектазы на рентгенограммах);
- ринит новорожденных;
- респираторная поддержка и интенсивная терапия в связи с респираторными нарушениями;
- аномалии расположения органов, пороки сердца;
- семейный анамнез (первичная цилиарная дискинезия в семье, наличие у родственников бронхоэктазов, потери слуха, синуситов, отитов).

Детский возраст:

- круглогодичный ринит;
- хронический или рецидивирующий средний отит, перфорация барабанной перепонки;
- снижение слуха;
- хронический или рецидивирующий синусит, полипоз носа;
- круглогодичный продуктивный кашель;
- повторные бронхиты, пневмонии;
- бронхоэктазы.

Подростковый и старший возраст:

- все симптомы, характерные для детского возраста;
- нарушение фертильности.

Таким образом, первичная цилиарная дискинезия имеет яркую клиническую симптоматику, позволяющую предположить истинный характер процесса, что диктует необходимость специального обследования.



Рис. 4. Варианты нарушения латерализации органов при первичной цилиарной дискинезии. Рентгенограммы грудной клетки. а — *situs solitus*: верхушка сердца направлена влево, газовый пузырь желудка также находится слева, печень — справа; б — *situs ambiguus*: верхушка сердца направлена влево, газовый пузырь желудка находится справа, печень — слева; у этой же пациентки отсутствует печеночный фрагмент нижней полой вены, определяются полиспления, врожденный порок сердца: двухстворчатый аортальный клапан; в — *situs viscerum inversus*: верхушка сердца направлена вправо, газовый пузырь желудка находится справа, печень — слева.

Fig. 4. Radiographs of the chest organs with PCD.

а — PCD: *situs solitus*: left cardiac apex, left-sided stomach bubble, right-sided liver; б — *situs ambiguus*: left cardiac apex, right-sided stomach bubble, left-sided liver. In the same patient there is a polysplenia, the liver fragment of vena cava inferior is absent; the aortal valve is bicuspid; в — *situs viscerum inversus*: right cardiac apex, right-sided stomach bubble, left-sided liver.

Лабораторные методы диагностики первичной цилиарной дискинезии. В настоящее время по рекомендации рабочей группы ERS (Европейского респираторного общества) по диагностике первичной цилиарной дискинезии, группы экспертов Американского торакального общества (ATS) при наличии клинических признаков с целью уточнения диагноза заболевания применяются следующие специальные исследования [14]:

- nNO — определение уровня назального оксида азота. Показатель у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией значительно снижен, в среднем составляет 1/10 от нормы. Этот метод имеет высокую чувствительность и специфичность [15]. У детей старше 6 лет и взрослых исследование должно проводиться на хемилюминесцентном анализаторе с задержкой дыхания или сопротивлением на выдохе; у детей младшего возраста проводят тест на непрерывном дыхании; метод может использоваться как скрининговый тест только при наличии клинических симптомов.

- HSVA или HSVMA (high-speed video microscopy analysis) — высокоскоростной видеомикроскопический (BCBM) анализ. Проводится оценка функциональной активности ресничек в щеточных биоптатах слизистой оболочки носа/бронхов (частота биения в сочетании с паттерном биения ресничек). Метод отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью; оценка функциональной активности не должна производиться только на основе определения частоты биения ресничек. Этот метод изолированно не может быть использован ни для подтверждения, ни для исключения диагноза первичной цилиарной дискинезии и имеет диагностическое значение при использовании в сочетании с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами. В клинике пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в настоящее время используется модифицированный метод световой микроскопии «в темном поле» [23];

- ТЕМ — трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ); метод позволяет выявить ультраструктурные нарушения ресничек. Диагностическое значение имеет выявление «значимых» структурных аномалий. Метод должен быть применен у всех больных с подозрением на первичную цилиарную дискинезию; он обладает высокой специфичностью, ограниченной чувствительностью, так как у 15–20% больных с первичной цилиарной дискинезией имеется нормальная ультраструктура реснички [5, 11]. Наличие ультраструктурных дефектов достаточно для постановки диагноза, и дополнительное обследование нецелесообразно. В отсутствие ультраструктурных дефектов, но при наличии четких клинических признаков следует продолжить обследование;

- генотипирование — диагностически значимым считают выявление биаллельных мутаций. В настоящее

время мутации выявляются лишь у 50–75% пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Вместе с тем при наличии технических возможностей проведение генотипирования целесообразно всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией. Важно отметить, что в каждом случае мутация имеется в пределах одного гена, но может быть как гомозиготной, так и компаунд-гетерозиготной; в последнем случае мутация касается различных участков одного гена; документированные случаи гетерозиготных мутаций в различных генах (дигенное или олиогенное наследование), ассоциированных с первичной цилиарной дискинезией, отсутствуют [4];

- иммунофлюоресценция — использование меченых антител для идентификации отсутствия ультраструктурных белков, обеспечивающих нормальную функцию реснички; этот метод удобен своей быстротой, однако в настоящее время на европейском рынке отсутствуют коммерческие антитела для всех исследуемых белков реснички; вместе с тем в специализированных центрах Северной Америки этот метод с успехом применяется, конкурируя с требующим длительного времени методом трансмиссионной электронной микроскопии.

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используют обычные методы инструментальной и лабораторной диагностики, применяющиеся в пульмонологической клинике. Они имеют большое значение как на этапе первичной диагностики, так и при длительном динамическом наблюдении:

- рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа. При этом выявляются признаки хронического бронхита, ателектазов, бронхоэктазов; при обследовании носоглотки, придаточных пазух выявляются признаки пансинусита, назальный полипоз. При помощи рентгенологического обследования определяются также дефекты осевого расположения внутренних органов грудной и брюшной полости;

- исследование функции внешнего дыхания. При спирометрии (детям старше 5 лет) выявляются обструктивные или смешанные нарушения; по показаниям проводят пробу с бронхолитиком для оценки обратимости обструкции. Бодиплетизмография проводится пациентам старше 6 лет. Детям с первичной цилиарной дискинезией также показано определение оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO); этот показатель обычно существенно снижен;

- бактериологическое исследование мокроты, жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже, проводится с целью оптимизации антибиотикотерапии. Наиболее часто микробный спектр представлен *Haemophilus influenzae* (около 65% всех пациентов), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*; во взрослом возрасте (старше 30 лет) у больных выявляются редко встречающиеся в детском воз-

расте *Pseudomonas aeruginosa*, мукоидные формы *P. aeruginosa*, нетуберкулезные микобактерии [18, 24];

- электрокардиография и эхокардиография необходимы всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией как для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, так и для выявления возможных пороков сердца, при наличии декстрокардии;
- бронхоскопия имеет как диагностическое, так и лечебное значение, поскольку позволяет оценить степень выраженности эндобронхиальных изменений. Бронхоскопические исследования выявляют упорный диффузный гнойный эндобронхит (рис. 5) как с наличием бронхоэктазов, так и без них, с признаками деформирующего бронхита или хронического бронхита без деформации бронхов. Бронхоскопия необходима для получения щеточного биоптата слизистой оболочки с целью оценки функционального состояния реснитчатого эпителия дыхательных путей и (как указывалось ранее) бактериологического исследования жидкости, полученной при бронхиальном лаваже, для подбора адекватной антимикробной терапии. С диагностической целью во время бронхоскопии берут щипковый биоптат и последующем проводят электронную микроскопию для выявления первичного ультраструктурного дефекта аксонемы.

Алгоритм диагностики первичной цилиарной дискинезии представлен на рис. 6.

Дифференциальный диагноз первичной цилиарной дискинезии требует также исключения широкого спектра патологии:

- врожденные пороки развития бронхолегочной системы;
- муковисцидоз;
- иммунодефицитные состояния;
- бронхоэктатическая болезнь;
- пороки развития сердца и сосудов;
- другие наследственные заболевания и синдромы (синдром Вильямса—Кэмпбелла и др.);
- бронхиальная астма.

Терапия при первичной цилиарной дискинезии не носит специфического характера и направлена на ликвидацию воспалительных изменений и улучшение дренажной функции слизистой оболочки респираторного тракта.

Обязательные составляющие терапии [24, 25]:

1. Антибиотикотерапия (сила рекомендаций 1, уровень доказательств С) определяется:

- характером возбудителя (наиболее часто: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*);
- чувствительностью к антибиотику;
- тяжестью обострения.

Эффективность длительных (не менее 3 мес) профилактических курсов лечения препаратами ряда макролидов требует дальнейшего изучения (сила рекомендаций 2, уровень доказательств D) [26]. Высокие дозы пероральных антибиотиков должны

назначаться при первых признаках обострения заболевания. При недостаточном эффекте пациенту рекомендуется парентеральное введение антибиотиков (сила рекомендаций 1; уровень доказательств D).

2. Муколитическая терапия. Используют муколитические препараты различных групп; не рекомендуется использование препаратов N-ацетилцистеина, дорназы-альфа (сила рекомендаций 1, уровень доказательств С).

3. Кинезитерапия (лечебная физкультура, массаж, дренаж с использованием специального оборудования).

4. Хирургическое лечение: только в редких случаях. Рассматриваются перспективы трансплантации (единичные сообщения у пациентов с синдромом Картагенера).

5. Терапия ЛОР-органов: консервативное лечение; при недостаточной эффективности (хронический синусит, полипоз носа) — хирургическое лечение.

6. При лечении хронического экссудативного среднего отита целесообразно избегать установки тимпаностомических трубок (сила рекомендаций 1; уровень доказательств D).

7. У пациентов мужского пола с олигозооспермией или обструктивной азооспермией для решения проблемы деторождения используют процедуры экстракорпорального оплодотворения [27].

Наблюдение и профилактика. Пациенты с первичной цилиарной дискинезией подлежат регулярному амбулаторному наблюдению педиатра. Осмотры пульмонолога рекомендованы ежеквартально и при обострении. Так как проблема носит мультидисциплинарный характер, целесообразно наблюдение оториноларинголога, кардиолога 1–2 раза в год или чаще при показаниях. При сопутствующей патологии других систем органов у этих пациентов также требуется регулярное наблюдение специалистов.

Госпитализация в специализированный пульмонологический стационар осуществляется на этапе уста-

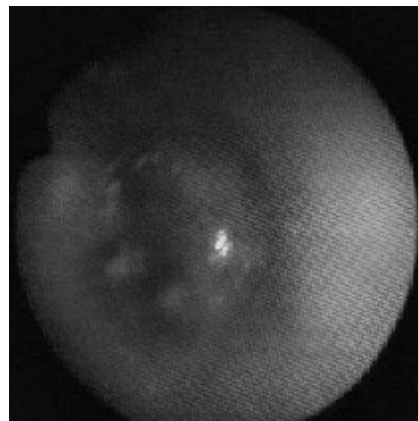


Рис. 5. Синдром Картагенера. Эндофотограмма. Гнойный эндобронхит.

Fig. 5. Kartagener syndrome. Endophotogramme: purulent bronchitis.

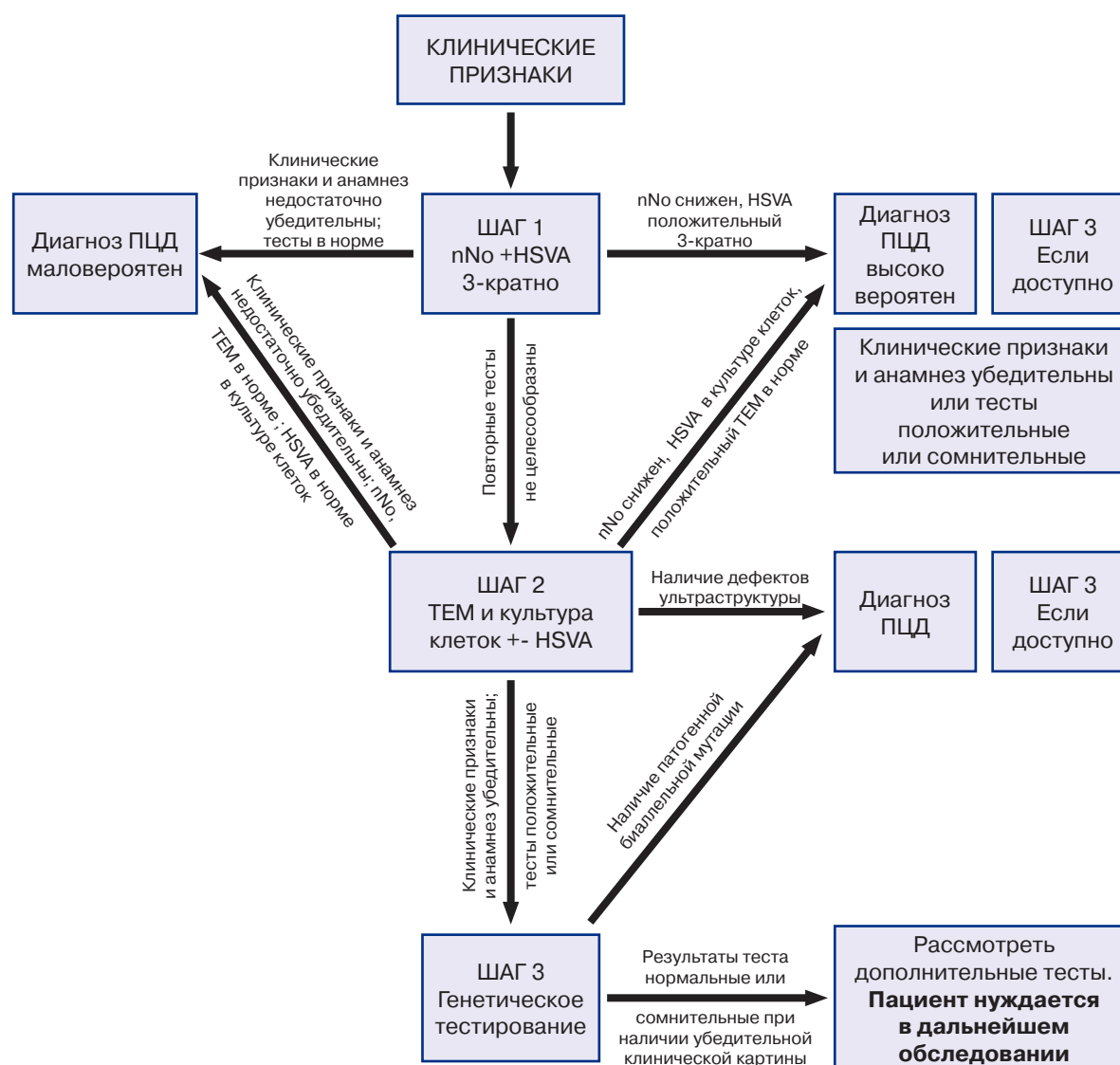


Рис. 6. Алгоритм диагностики первичной цилиарной дискинезии, приводится в адаптированном варианте по Kuehni С.Е. с соавт., 2017 [3].

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; nNO – уровень назального оксида азота; HSVA – высокоскоростной видеомикроскопический анализ; TEM – трансмиссионная электронная микроскопия.

Fig. 6. Algorithm for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia, adapted from Kuehni С.Е. et al., 2017 [3].

новления диагноза и в дальнейшем ежегодно или 1 раз в 2 года. Обострение заболевания лечится в амбулаторных условиях, при тяжелом обострении показана госпитализация в стационар по месту жительства.

Пациенты с первичной цилиарной дискинезией подлежат профилактической иммунизации, в особенности от инфекций, протекающих с респираторными симптомами: показано проведение противококлюшной, антигемофильной, противопневмококковой, ежегодной противогриппозной вакцинации. В соответствии с национальным прививочным календарем рекомендована противотуберкулезная вакцинация и проведение ежегодного профилактического обследования на туберкулез (проба Манту, Диаскинтест).

Учитывая редкий характер патологии, целесообразны ведение регистра пациентов в каждом регионе главным специалистом-пульмонологом и обобщение данных с целью создания общероссийского регистра пациентов с первичной цилиарной дискинезией. В клинике пульмонологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в течение последних 10 лет ведется регистр больных с первичной цилиарной дискинезией. К настоящему времени он насчитывает 180 пациентов (127 – с синдромом Картагенера, 53 – с первичной цилиарной дискинезией без обратного расположения внутренних органов). Необходимо также проведение биобанкирования крови пациентов с целью проведения в дальнейшем молекулярно-генетических исследований.

Заключение

Первичная цилиарная дискинезия — редкая наследственная патология. Характерная тотальность поражения респираторной системы в сочетании с ранним началом заболевания является ключевой в клиническом симптомокомплексе болезни. Вместе с тем для окончательного установления диагноза требуется проведение специальных диагностических

тестов. Информированность широкого круга педиатров и пульмонологов по данной проблеме будет способствовать лучшему отбору пациентов, подлежащих углубленному обследованию в условиях специализированных пульмонологических центров. Использование предложенного алгоритма диагностики позволит оптимизировать сроки установления точного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Afzelius B.A., Mossberg B., Bergstrom S.E. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia), including Kartagener syndrome. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Childs B., Kinzler K.W., Vogelstein B., eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 4817–4827.
2. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D., Zariwala M.A., Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013a; 188: 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI
3. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff)*. 2017;13(3):166–178. DOI:10.1183/20734735.008517
4. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D. et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304
5. Zariwala M.A., Knowles M.R., Leigh M.W. Primary Ciliary Dyskinesia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
6. Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia* 2015; 4(1): 2. DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8
7. Badano J.L., Mitsuma N., Beales P.L., Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7: 125–148. DOI: 10.1146/annurev.genom.7.080505.115610
8. Ibañez-Tallon I., Heintz N., Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. *Hum Mol Genet* 2003; 2(R1): 27–35.
9. Kurkowiak M., Zietkiewicz E., Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J Med Genet* 2015; 52 (10): 1–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-1027559.
10. Mu W., Lu H.M., Chen J., Li S., Elliott A.M. Sanger confirmation is required to achieve optimal sensitivity and specificity in next-generation sequencing panel testing. *J Mol Diagn* 2016; 18(6): 923–932.
11. Lucas J., Burgess A., Mitchison H.M., Williamson M., Hogg C. National PCD Service, UK. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2014; 99: 850–856. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304831
12. Stannard W., O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J Aerosol Med* 2006; 19: 110–115.
13. Розинова Н.Н., Богорад А.Е. Синдром Картагенера у детей. М.: Династия, 2007; 80. [Rozinova N.N., Bogorad A.E. Kartagener syndrome in children. M.: Dinastiya, 2007; 80 (in Russ.)]
14. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. *Breathe* 2017; 13(3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517
15. Collins S.A., Gove K., Walker W., Lucas J.S. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *ERJ* 2014; 6(44): 1589–1599. DOI: 10.1183/09031936.00088614
16. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Керимов М.Б. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей. Пульмонология 1991; 2: 20–25. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N., Kerimov M.B. Clinical variants of Kartagener syndrome in children. *Pul'monologiya (Russian Pulmonology)* 1991; 2: 20–25 (in Russ.)]
17. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A., Minnix S.L., Carson J.L., Hazucha M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC
18. Brown D.E., Pittman J.E., Leigh M.W., Forham L., Davis S.D. Early lung disease in young children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 514–516. DOI: 10.1002/ppul.20792
19. Djakow J., O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Breathe* 2014; 10: 122–133. DOI: 10.1183/20734735.007413
20. Shapiro A.J., Davis S.D., Ferkol T., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N. et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest* 2014; 146(5): 1176–1186. DOI: 10.1378/chest.13-1704
21. Bush A., Chodhari R., Collins N., Copeland F., Hall P., Harcourt J. et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1136–1140. DOI: 10.1136/adc.2006.096958
22. Damseh N., Quercia N., Rumman N., Dell S.D., Kim R.H. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129
23. Розинова Н.Н., Сухоруков В.С., Мизерницкий Ю.Л., Ружницкая Е.А., Смирнова М.О., Захаров П.П. Диагностика цилиарной дискинезии с использованием фазово-контрастной и компьютеризированной световой микроскопии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 9. М., 2009; 72–77. [Rozinova N.N., Sukhorukov V.S., Mizernitsky Yu.L., Ruzhitskaya E.A., Smirnova M.O., Zakharov P.P. Diagnosis of ciliary dyskinesia using phase-contrast and computerized light microscopy. *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya*. M., 2009; 9: 72–77 (in Russ.)]
24. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Педиатрическая фармакология 2018; 15 (1): 20–31. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R. Primary ciliary dyskinesia in children. *Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric Pharmacology)* 2018; 15 (1): 20–31 (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v15i1.1840
25. Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия» (печатается с сокращениями).

- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; 93(4): 107–123. [Kapranov N.I., Kondratieva E.I., Kashirskaia N.Yu. Draft national consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy». Section «Antimicrobial Therapy» (printed in abbreviations). *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2014; 93 (4): 107–123 (in Russ.)]
26. Kobbervagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G., Casaulta C., Collins S.A., Hogg C. et al. Study protocol rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 104. DOI: 10.1186/s12890-016-0261-x
27. Sha Y.W., Ding L., Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl* 2014; 16: 101–106. DOI: 10.4103/1008-682X.122192

Поступила: 26.06.19

Received on: 2019.06.26

Статья выполнена в рамках Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения».

№ госрегистрации АААА-А18-118051790107-2.

Конфликт интересов:

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

The article was carried out as part of the State Assignment “Analysis of the clinical genetic polymorphism of disabling monogenic diseases in children to predict their course and determine molecular targets for optimizing treatment.”
State Registration Number АААА-А18-118051790107-2.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.
State Registration Number АААА-А18-118051790107-2.

Роль педиатра в лечении детей с врожденными катарактами

Н.С. Егиян, Л.А. Катаргина, Т.Б. Круглова, Н.Н. Арестова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, Москва, Россия

The role of the pediatrician in the treatment of children with congenital cataracts

N.S. Egiyan, L.A. Katargina, T.B. Kruglova, N.N. Arestova

Helmholtz National medical research center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Целью сообщения является знакомство акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров с клиническими проявлениями, тактикой и результатами лечения врожденных катаракт у детей для своевременного диагностирования заболевания и направления пациентов на лечение к офтальмологу.

Представлены современные данные по этиологии и клиническим характеристикам врожденных катаракт у детей, особенностям развития зрительного анализатора. Указано на необходимость удаления полных форм врожденных катаракт в сенситивный период развития ребенка — в первом полугодии жизни для получения высоких функциональных результатов.

Отмечена важная роль педиатра в раннем выявлении заболевания и своевременном направлении ребенка на консультацию к офтальмологу для определения тактики лечения.

Ключевые слова: дети, врожденная катаракта, генетические синдромы, педиатр, лечение.

Для цитирования: Егиян Н.С., Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Арестова Н.Н. Роль педиатра в лечении детей с врожденными катарактами. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 134–139. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-134-139

The purpose of the report is to acquaint obstetricians-gynecologists, neonatologists and pediatricians with the etiological and clinical manifestations, tactics and results of treatment for timely diagnosis and referral to an ophthalmologist.

The article presents modern data on the etiology and clinical manifestations of congenital cataracts in children, the particularities of the development of the visual analyzer. The article substantiates the need for the removal of full forms of congenital cataracts in the sensitive period of the child's development — in the first six months of life for high functional results.

The authors note an important role of the pediatrician in the early detection of pathology and timely visit to ophthalmologist to determine treatment tactics.

Key words: children, congenital cataract, genetic syndromes, pediatrician, treatment.

For citation: Egiyan N.S., Katargina L.A., Kruglova T.B., Arestova N.N. The role of the pediatrician in the treatment of children with congenital cataracts. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 134–139 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-134-139

Врожденные катаракты — одна из основных причин инвалидности по зрению с детства, составляя в структуре слепоты и слабовидения от 10,0 до 19,5% [1, 2]. В последние годы, благодаря внедрению современных технологий хирургии врожденных катаракт с имплантацией складывающихся моделей интраокулярных линз, достигнуты значительные успехи в их лечении. Однако проблема медицинской и социальной реабилитации детей с врожденными катарактами остается одной из наи-

более актуальных. Низкие функциональные результаты хирургического лечения обусловлены наличием депривационной амблиопии, связанной с поздними сроками хирургического вмешательства и отсутствием оптимальной коррекции афакии. Эффективность лечения детей с врожденными катарактами в значительной степени зависит от раннего выявления заболевания и своевременного направления больных на хирургическое лечение. Для осуществления ранней диагностики необходима преемственность в работе акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, офтальмологов детских поликлиник и специализированных стационаров.

Целью нашего сообщения является знакомство акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров с этиологическими факторами, клиническими проявлениями, тактикой и результатами лечения врожденных катаракт для своевременного установления диагноза и направления детей к офтальмологу.

Врожденная катаракта — это помутнение хрусталика глаза, развивающееся, как правило, внутриутробно. Клинические проявления варьируют от едва заметного белого или серого пятнышка в области зрачка до полностью мутного хрусталика — так назы-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Егиян Наира Семеновна — к.м.н., зав. опер. блоком, науч. сотр. отдела патологии глаз у детей Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, ORCID: 0000-0001-9906-4706
e-mail: nairadom@mail.ru

Катаргина Людмила Анатольевна — д.м.н., проф., начальник отдела патологии глаз у детей Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, ORCID: 0000-0002-4857-0374

Круглова Татьяна Борисовна — д.м.н., ст. науч. сотр. отдела патологии глаз у детей Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, ORCID: 0000-0003-4193-681X

Арестова Наталия Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела патологии глаз у детей Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, ORCID: 0000-0002-8938-2943

105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

ваемый серый зрачок (рис. 1). Помутнение хрусталика наблюдается с момента рождения, иногда при прогрессирующих формах заболевания данный признак может проявиться в более поздние сроки. В этих случаях при рождении ребенка хрусталик может быть прозрачным или его помутнения локализируются на крайней периферии хрусталика, вследствие чего оптическая его часть остается прозрачной и состояние глаза трактуется как «здоровый». Особенность помутнения хрусталика у этих детей состоит в прогрессирующем характере процесса с постепенным снижением остроты зрения, при этом катаракта обнаруживается значительно позже — в возрасте 3–4 лет и старше (см. рис. 1; рис. 2, 3). Практически у всех детей поражение хрусталика сочетается с другими патологическими изменениями органа зрения или организма ребенка. У детей с врожденными катарактами часто отмечают косоглазие (как правило, сходящееся), нистагм, микрофтальм, микрокорнея, патологию роговицы, стекловидного тела, сосудистой оболочки, сетчатки и зрительного нерва.

Характерный симптом врожденной катаракты, на который может обратить внимание педиатр, — снижение либо полная утрата зрения. Ребенок не следит за предметом или поворачивается к нему здоровым глазом. При расспросе родителей (у маленьких детей) и пациента рекомендуется обратить внимание на жалобы, связанные с особенностями клинической картины: помутнение в области зрачка (серый или белый зрачок), наличие косоглазия, нистагма (глаза ребенка «бегают» без видимой причины), снижение остроты зрения, которое можно обнаружить у детей старшего возраста.

Этиология врожденных катаракт. Врожденные катаракты — полиэтиологичное заболевание с полиморфной картиной, что определяет большие трудности при их раннем выявлении и лечении [1–3]. В 28,4–33,1% случаев врожденные катаракты имеют наследственную природу с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования [3, 4].

В 66,9% врожденные катаракты развиваются вследствие влияния на орган зрения и хрусталик эмбриона или плода различных неблагоприятных факторов как внешней, так и внутренней среды (физические, химические, биологические), различных интоксикаций (алкоголь, противозачаточные и abortивные средства, ряд снотворных и других препаратов), ионизирующего излучения, авитаминоза (дефицит витаминов А, В и др.), резус-несовместимости матери и плода и ряда других факторов. Способствовать развитию врожденной катаракты могут заболевания матери: сердечно-сосудистые, эндокринные и, особенно, инфекционные заболевания беременной женщины, вызываемые бактериями, простейшими (токсоплазмоз) и вирусами. Большинство вирусов (возбудители краснухи, цитомегаловирусной инфекции, ветряной оспы, герпеса, гриппа)

способны проникать через плацентарный барьер и инфицировать зародыш или плод, обуславливая формирование врожденной катаракты и других аномалий. В этих случаях помутнения хрусталика выявляются с рождения, и острота зрения снижается до светоощущения. Наиболее опасный период воздействия тератогенных факторов на орган зрения — 2–7-я неделя беременности [4–7].

Врожденные катаракты могут возникнуть при нарушениях углеводного обмена (галактоземия, гипогликемия, сахарный диабет). Так, ранним признаком галактоземии служит катаракта, развивающаяся в основном в первом полугодии жизни ребенка. При исключении из рациона ребенка молока и молочных продуктов в начальном периоде



Рис. 1. Ребенок 5 мес с врожденной катарактой левого глаза. «Серый зрачок».

Fig. 1. Child 5 months with congenital cataract of the left eye. “Gray pupil of the eye”.

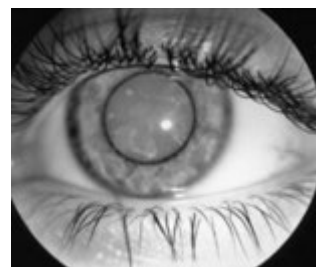


Рис. 2. Глаз ребенка с полной формой врожденной катаракты (показана операция в первые месяцы жизни ребенка).

Fig. 2. The eyes of a child with a complete form of congenital cataract (operation in the first months of a child's life is recommended).

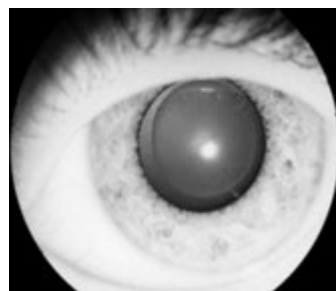


Рис. 3. Глаз ребенка с частичной формой врожденной катаракты (ранняя операция не показана).

Fig. 3. The eyes of a child with a partial form of congenital cataract (early operation is not recommended).

развития катаракты (до 3-месячного возраста) можно достичь регресса помутнения хрусталика. Если помутнение прогрессирует, то необходимо отправить ребенка к офтальмологу с обязательным указанием на наличие галактоземии.

При гипергликемии катаракта возникает на 2–3-м месяце жизни. У детей с сахарным диабетом 1-го типа врожденная катаракта появляется как в младшем возрасте, так и в 6–13 лет с быстрым прогрессированием. Помутнение хрусталика также возникает при наследственных нарушениях аминокислотного обмена (гомоцистинурия, синдром Кнаппа–Комровера и др.), липидного (синдром Бассена–Корнцвейга), минерального (синдром Лоу, псевдогипопаратиреоз). Своевременное и правильное установление этиологии нарушения обмена у ребенка нередко способствует успешному лечению врожденной катаракты.

В 13,4% случаев врожденные катаракты входят в симптомокомплекс генетически детерминированных синдромов, сопровождая патологию других органов и систем. Врожденная катаракта встречается при синдромах Марфана, Маркезани, Элерса–Данло, Апера, Ротмунда, Шефера, Конради–Хюнермана, Блоха–Сулицберга, шаровидно-клеточной гемолитической анемии и др. Описаны случаи возникновения катаракты при синдромах Сабуро, Андогского, Халлермана–Штрейфа, Лунгрена, Россолимо–Куршмана–Баттена, врожденном ихтиозе и др. Врожденная катаракта развивается в результате поражения хрусталика при хромосомных заболеваниях: болезни Дауна, синдромах Шерешевского–Тернера, Шегрена, Клайнфельтера и др. [8–11].

Таким образом, тщательный сбор анамнестических данных, проводимый педиатром (состояние и заболевания матери в период беременности, семейный анамнез), результаты иммунологических и вирусологических исследований служат основой для выявления этиологии врожденной катаракты. Первичная диагностика проводится пренатально во время планового скринингового обследования беременных женщин с помощью ультразвукового исследования. Уже во II триместре беременности при ультразвуковом исследовании плода можно зафиксировать помутнение хрусталика. После рождения ребенка неонатолог и педиатр смогут заметить интенсивное помутнение хрусталика центральной локализации в области зрачка и своевременно направить ребенка на консультацию к офтальмологу. Катаракта, развившаяся на фоне системной патологии, может быть врожденной или рано приобретенной, появляясь в разные сроки после рождения (от нескольких недель до нескольких лет). Педиатры должны быть особенно внимательны к этим детям, осуществлять динамическое наблюдение и при подозрении на развитие катаракты направить их на консультацию к офтальмологу.

Клинические проявления врожденных катаракт. Клиническая картина врожденной катаракты и сопутствующей ей глазной патологии чрезвычайно разнообразна. На основании систематизации клинических и электрофизиологических данных обследования и лечения 1280 детей с врожденными катарактами в отделе патологии глаз у детей МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца была разработана классификация, позволяющая дифференцированно подойти к срокам операции и методам коррекции афакии, а также прогнозировать функциональные результаты лечения. В основу классификации положены одно- или двусторонний характер поражения, степень помутнения хрусталика и его локализация, клиническая форма врожденной катаракты, сопутствующие изменения органа зрения (микрофтальм, косоглазие, нистагм, синдром первичного персистирующего стекловидного тела, колобомы радужки и хориоидеи, патология сетчатки и зрительного нерва, нарушение остроты зрения) и наличие общей патологии организма [11].

В связи с большим клиническим полиморфизмом врожденных катаракт могут возникать сложности в дифференциальной диагностике с другой врожденной или рано приобретенной патологией глаз, сопровождающейся симптомом «серого зрачка» (ретинобластома, синдром первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела, фиброз стекловидного тела, ретинопатия недоношенных), что может задержать начало лечения и в некоторых случаях уменьшить шансы на сохранения глаза, а иногда и жизни ребенка.

Ретинобластома – злокачественная опухоль сетчатки, преимущественно односторонняя. Характеризуется свечением зрачка (лейкокория), симптомом «кошачьего глаза» на поздних стадиях процесса, ранним возникновением косоглазия при локализации процесса в центральной зоне, покраснением и болью в глазу при повышении внутриглазного давления, неоваскуляризацией радужки и экзофтальмом при экстрабульбарном росте опухоли (рис. 4). Поздняя диагностика забо-



Рис. 4. Глаз ребенка 3 мес с ретинобластомой. «Серый зрачок». Дифференциальный диагноз с врожденной катарактой.

Fig. 4. The eyes of a child 3 months old with retinoblastoma. “Gray pupil of the eye”. The differential diagnosis with congenital cataract.

левания может не только сопровождаться необратимой потерей зрения, но и привести к летальному исходу. В постановке диагноза помогают тщательно собранный анамнез, внешний осмотр глаза, инструментальные исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография).

Передний вариант синдрома персистирующего гиперпластического стекловидного тела, как и врожденная катаракта, сопровождается симптомом «серого зрачка», может симулировать клиническую картину ретинобластомы и при неправильном диагнозе привести к неоправданной энуклеации глаза. Для дифференциальной диагностики необходимо проведение ультразвуковой диагностики (А- и В-методы, доплерография) или магнитно-резонансной томографии, осуществляемых в специализированных офтальмологических клиниках.

«Серый зрачок» также служит признаком развития терминальных (IV–V) стадий ретинопатии недоношенных (рис. 5). Для уточнения диагноза у этих детей большое значение имеют сбор анамнеза и детальное обследование офтальмолога с использованием современной диагностической аппаратуры (Ret Cam II, ультразвуковое сканирование, компьютерная томография при подозрении на ретинобластому).

Тактика лечения. Сроки хирургического вмешательства. Восстановление зрения у детей с врожденными катарактами — важная проблема педиатрии. Визуальные исходы экстракции катаракты часто не соответствуют достигнутым в результате хирургического лечения анатомическим результатам. Одной из основных причин низких функциональных результатов оперативного вмешательства является депривационная амблиопия, связанная с поздним сроком операции и отсутствием оптимальной коррекции афакии [4, 5, 12, 13].

Проведенные нами обследования 630 детей (1180 прооперированных глаз) в возрасте от 2 мес до 12 лет с различными формами дву- и односторонних врожденных катаракт показали необходимость дифференцированного подхода к выбору сроков проведения экстракции катаракты с одновременной коррекцией афакии (интраокулярные или контактные линзы, очки). Установлено, что при выраженном помутнении хрусталика с рождения операция должна проводиться в критический сенситивный период развития зрительного анализатора, ограниченный первым полугодием жизни ребенка. Важный момент — ранняя, полная и постоянная коррекция афакии, способствующая нормальному созреванию центральных механизмов сенсорного анализа, на основе которого реализуется процесс зрительного восприятия [14–16].

Главным фактором при определении сроков хирургического вмешательства служит форма врожденной катаракты. Прооперировав ребенка лишь с частичным помутнением хрусталика и высокой остаточной

остротой зрения в первые месяцы жизни, мы лишаем его аккомодационной способности, что препятствует нормальному физиологическому развитию зрительного анализатора. В то же время проведение операции в поздние сроки при полных формах врожденных катаракт приводит к развитию депривационной амблиопии высокой степени и грубым необратимым изменениям зрительного анализатора [17, 18]

Ретроспективный анализ динамики функциональных и электрофизиологических показателей после экстракции одно- двусторонних врожденных катаракт у 372 детей (628 глаз), прооперированных в различном возрасте, позволил определить формы катаракт, при которых показано раннее оперативное вмешательство, в первые месяцы жизни ребенка: полные, зонулярные и заднекапсулярные формы врожденных катаракт II и III степени интенсивности помутнения хрусталика; ядерные и переднекапсулярные формы катаракт с диаметром помутнения 2,5 мм и более; атипичные формы с /без включения кальцификатов. При этом выявлена существенная зависимость послеоперационной остроты зрения от возраста детей, в котором проводилась операция. Более высокие показатели были получены у детей, прооперированных в возрасте 2–5 мес (293 глаза). Острота зрения у большинства из них составила 0,4–0,6, тогда как у преобладающего числа детей, прооперированных в возрасте 7–11 мес и 1–3 года острота зрения достигала 0,1 и только у 18,4% — 0,2. Удаление врожденной катаракты у детей до 6-месячного возраста позволило избежать развития обскуационной амблиопии высокой степени. В 74,2% случаев имела амблиопия слабой и 25,8% — средней степени. В то же время у детей, имевших показания к раннему вмешательству, но прооперированных в возрасте старше 6 мес, чаще развивалась обскуационная амблиопия средней степени (70,7%) и реже слабой степени (26,0%), а у 3,2% детей сохранялась амблиопия высокой степени.

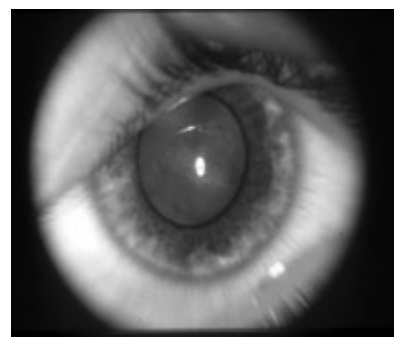


Рис. 5. Глаз ребенка 5 мес с ретинопатией недоношенных V стадии. «Серый зрачок». Дифференциальный диагноз с врожденной катарактой.

Fig. 5. The eyes of a child 5 months with retinopathy of prematurity stage 5. “Gray pupil of the eye”. The differential diagnosis with congenital cataract.

Заключение

Таким образом, большую роль в своевременном выявлении у детей врожденной катаракты имеет персонифицированный подход педиатра к обследованию ребенка и сбору анамнеза с выявлением этиологических факторов возможного развития катаракты, выделением детей с врожденной катарактой в группы риска ее развития, направлением этих детей для детального обследования к офтальмологу. При этом важно помнить, что 13,4% случаев врожденных катаракт входят в симптомокомплекс генетически детерминированных синдромов и катаракта у них появляется не с рождения, а в более старшем возрасте. Проведение педиатром по показаниям расширенного комплекса клинических, биохимических, генетических исследований для диагностирования общей патологии и выявления того или иного синдрома, одним из проявлений которого может быть катаракта, позволяет своевременно направить этих детей к офтальмологу для целенаправленного наблюдения за состоянием хрусталика. В случае появления врожденной катаракты и ее прогрессирования ребенку будет своевременно проведено хирургическое вмешательство.

Определение клинических форм катаракт, при которых показано раннее хирургическое вмеша-

тельство, является задачей офтальмолога. Актуальность раннего выявления таких форм заболевания обуславливает необходимость тщательного обследования новорожденных и детей первых месяцев жизни, родившихся от матерей из группы риска развития врожденной катаракты. При этом важную роль играет преемственность в работе акушеров-гинекологов женских консультаций, неонатологов роддомов, педиатров и офтальмологов детских поликлиник. Для выявления беременных женщин из группы риска рождения детей с врожденной катарактой важен тщательный сбор анамнеза с выявлением возможного наследственного фактора (наличия врожденной патологии глаз, в том числе врожденной катаракты, у родителей или близких родственников) и анализ течения беременности – инфекционные заболевания (краснуха, корь, цитомегаловирус и др.), подъем температуры тела, сыпь. При рождении детей от матерей из группы риска необходимо раннее, с первых дней жизни, детальное обследование ребенка и при выявлении изменений хрусталика (серый зрачок) направление на консультацию к офтальмологу для решения вопроса о тактике лечения: удаление врожденной катаракты при выраженной степени зрительной депривации или диспансерное наблюдение в динамике при частичных формах помутнения хрусталика.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Либман Е.С., Калеева Э.В. Состояние и динамика инвалидности вследствие нарушения зрения в России. Материалы IX Съезда офтальмологов России. Москва, 2010; 73. [Libman E.S., Kaleeva E.V. The state and dynamics of disability due to visual impairment in Russia. Materials IX Congress of Ophthalmologists Russia. Moscow 2010; 73 (in Russ.)]
2. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.). Российская педиатрическая офтальмология 2015; 1: 5–10. [Katargina L.A., Mikhajlova L.A. The state of child eye care service in the Russian Federation (2012–2013). Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya 2015; 1: 5–10 (in Russ.)]
3. Хойт К.С., Тейлор Д. Детская офтальмология. Под ред. Е.И. Сидоренко. Москва 2015; 1: 405–420. [Hoyt K.C., Taylor D. Pediatric Ophthalmology. E.I. Sidorenko (ed.). Moscow, 2015; 1: 405–420 (in Russ.)]
4. Хватова А.В., Круглова Т.Б. Клиника, диагностика и лечение врожденных катаракт у детей. В кн. Избранные лекции по детской офтальмологии. Под ред. В.В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 126–158. [Khvatova A.V., Kruglova T.B. Clinic, diagnosis and treatment of congenital cataracts in children. In: Selected lectures on pediatric ophthalmology. V.V. Neroev (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 126–158 (in Russ.)]
5. Круглова Т.Б., Егиян Н.С. Особенности хирургии врожденных катаракт с имплантацией складывающихся ИОЛ «Acrysof» у детей. Вестник офтальмологии 2005; 121(2): 43–44. [Kruglova T.B., Egiyan N.S. Features of surgery of congenital cataract with implantation of foldable IOL "Acrysof" Vestnik ophthalmologii 2005; 121(2): 43–44 (in Russ.)]
6. Lambert S.R. Congenital rubella syndrome: the end is sight. Br J Ophthalmol 2007; 91: 1418–1419. DOI: 10.1136/bjo.2007.117960
7. Lim Z., Rubab S., Chan Y.H., Levin A.V. Management and outcomes of cataract in children: the Toronto experience. J AAPOS 2012; 3: 249–254. DOI: 10.1016/j.jaapos.2011.12.158
8. Агатова М.Д. Офтальмологическая симптоматика при врожденных и приобретенных заболеваниях (болезни, синдромы, симптомы и рефлексы). Справочник. М., 2003; 443. [Agatova M.D. Ophthalmological symptoms in congenital and acquired diseases (diseases, syndromes, symptoms and reflexes). Directory. Moscow, 2003; 443 (in Russ.)]
9. Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Тутеева Е.С. В кн. Офтальмологические проявления общих заболеваний. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 590. [Egorov E.A., Stavitskaya T.V., Tutayeva E.S. In: Ophthalmological manifestations of common diseases. A guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; 590 (in Russ.)]
10. Hejtmancik J.F. Congenital cataracts and their molecular genetics. Semin Cell Dev Biol. 2008; 19: 134–149. DOI: 10.1016/j.semcdb.2007.10.003
11. Круглова Т.Б., Хватова А.В. Классификация врожденных катаракт. Российская педиатрическая офтальмология 2013; 2: 4–12. [Kruglova T.B., Khvatova A.V. Classification of congenital cataracts. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya 2013; 2: 4–12 (in Russ.)]
12. Хватова А.В., Круглова Т.Б., Фильчикова Л.Н. Клинические особенности и патогенетические механизмы нарушения зрительных функций при врожденных катарактах. В кн. Зрительные функции и их коррекция у детей.

- М.: Медицина, 2005; 344–358. [Khvatova A.V., Kruglova T.B., Filchikova L.N. Clinical features and pathogenetic mechanisms of impaired visual function in congenital cataracts. In: Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina, 2005; 344–358. (in Russ)]
13. Lambert S.R., Lynn M.J., Reeves R., Plager D.A., Buckley E.G., Wilson M.E. Is there a latent period for the surgical treatment of children with dense bilateral congenital cataracts? J AAPOS 2006; 10: 30–36. DOI: 10.1016/j.jaapos.2005.10.002
 14. Chak M., Wade A., Rahi J.S. Long-term visual acuity and its predictors after surgery for congenital cataract: findings of the British congenital cataract study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 10: 4262–4269. DOI: 10.1167/iov.05.1160
 15. Zhang H., Xie L., Wu X., Tian J. Long-term results of pediatric cataract surgery after delayed diagnosis. J AAPOS 2012; 1: 65–69. DOI: 10.1016/j.jaapos.2011.09.012
 16. Lambert S.R. The timing of surgery for congenital cataracts: Minimizing the risk of glaucoma following cataract surgery while optimizing the visual outcome. J AAPOS 2016; 3: 191–192. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.04.003
 17. Круглова Т.Б., Кононов Л.Б., Егиян Н.С. Особенности экстракции врожденных катаракт с имплантацией ИОЛ у детей первого года жизни. III Российский общенациональный офтальмологический форум. М., 2012; 2: 334–338. [Kruglova T.B., Kononov L.B., Egiyan N.S. Features of extraction of congenital cataracts with IOL implantation in children of the first year of life. III Russian National Ophthalmological Forum. Moscow, 2012; 2: 334–338. (in Russ)]
 18. Фильчикова Л.И., Хватова А.В., Новикова Л.А., Круглова Т.Б., Юнусова Ф.В. Нейрофизиологические механизмы амблиопии при различных формах двусторонних врожденных катаракт. Вестник офтальмологии 1988; 3: 43–47. [Filchikova L.I., Khvatova A.V., Novikova L.A., Kruglova T.B., Yunusova F.V. Neurophysiological mechanisms of amblyopia in various forms of bilateral congenital cataracts. Vestnik oftal'mologii 1988; 3: 43–47 (in Russ.)]

Поступила: 10.07.19

Received on: 2019.07.10

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.

Организация вскармливания детей с хроническими нарушениями питания

Л.М. Панасенко, Т.В. Карцева, Ж.В. Нефедова, Е.П. Тимофеева, М.И. Черепанова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Feeding of children with chronic nutritional disorders

L.M. Panasenکو, T.V. Kartseva, J.V. Nefedova, E.P. Timofeeva, M.I. Cherepanova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

В статье представлены современные данные об особенностях нутритивного статуса детей с хроническими нарушениями питания такими, как гипотрофия, паратрофия и др. Подробно изложены принципы и сроки введения прикормов, а также преимущества определенного прикорма в зависимости от типа нарушения питания. Часто педиатры уделяют пристальное внимание организации питания детей первого года жизни как более уязвимого периода, в то время как возрастной период 12–36 мес также характеризуется значительной скоростью роста и высокими потребностями в ряде микронутриентов. Даны рекомендации по диетопрофилактике алиментарно-зависимых состояний, а также для ребенка с «проблемным» аппетитом (малоежка). Приведены подходы к лечению хронических нарушений питания у детей с помощью коррекции пищевого поведения и диетотерапии, включая мотивационное обучение с привлечением родителей и членов семьи.

Ключевые слова: дети, нарушения питания, виды дистрофий, диетотерапия.

Для цитирования: Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нефедова Ж.В., Тимофеева Е.П., Черепанова М.И. Организация вскармливания детей с хроническими нарушениями питания. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 140–148. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–140–148

The article presents current data on the features of the nutritional status of children with chronic nutritional disorders such as hypotrophy, paratrophу, etc. The authors describe the principles and timing of the complementary foods, as well as the advantages of a certain complementary feeding, depending on the type of nutritional disorder. Often, pediatricians pay close attention to the organization of nutrition of children in the first 12 months of life, as a more vulnerable period, while the age period of 12–36 months is also characterized by a significant growth rate and high demands in a number of micronutrients.

The article provides recommendations on the nutritional prevention of alimentary-dependent conditions, as well as for a child with a “problematic” appetite (poor eater).

It provides the approaches to the treatment of chronic nutritional disorders in children through the correction of eating behavior and diet therapy, including motivational training with the involvement of parents and family members.

Key words: children, nutritional disorders, types of dystrophies, diet therapy.

For citation: Panasenکو L.M., Kartseva T.V., Nefedova J.V., Timofeeva E.P., Cherepanova M.I. Feeding of children with chronic nutritional disorders. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 140–148 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–140–148

Современные представления о принципах рационального питания детей изменчивое. Однако актуальность вопроса о влиянии питания на состояние здоровья ребенка остается неизменным. Установлено, что, чем младше ребенок, тем более значительны влияние оказывает пища на его настоящее и последующее развитие в целом.

Неадекватный характер вскармливания приводит к существенным изменениям физического здоровья, усиливающимся в процессе роста и развития ребенка. Такие патологические состояния,

как гипо- и паратрофии являются самыми распространенными среди детского населения как нашей страны, так и мира в целом. Своевременная диагностика нарушений питания у детей на ранних этапах и предотвращение развития заболевания представляют важную медицинскую задачу в педиатрической практике.

На первом году жизни наблюдаются быстрый рост и высокие потребности в ряде микронутриентов, продолжается совершенствование функций отдельных органов и систем организма, что требует адекватного поступления пищевых веществ и энергии. Период от 6 до 36 мес — время, когда ребенок учится регулировать аппетит, вырабатывает predisposition к той или иной пище, формирует пищевые предпочтения и привычки [1, 2]. Недостаточность питания может оказывать отдаленное влияние на показатели физического, психомоторного, интеллектуального развития, а в период заболевания снижать эффективность лечения, увеличивать частоту развития осложнений, длительность пребывания в стационаре, затраты на лечение и ухудшать прогноз заболевания [3].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Панасенко Людмила Михайловна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Нефедова Жанетта Валерьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Тимофеева Елена Петровна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Черепанова Мария Игоревна — ординатор кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета,

630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Для того чтобы обеспечить поступление в организм ребенка всех необходимых нутриентов и одновременно не допустить избытка отдельных пищевых веществ, питание должно быть сбалансированным. Этого можно достичь только при его разнообразии. В питании ребенка ежедневно должны присутствовать все группы продуктов: мясо животных или птицы, молочные и кисломолочные продукты, овощи, фрукты, хлеб, крупы, растительное и сливочное масла и др.

В последние десятилетия в Российской Федерации, как и во всем мире, увеличивается количество детей с нарушениями нутритивного статуса. Основные усилия исследователей направлены на изучение проблемы, связанной с избыточной массой тела и ожирением. Прослеживается взаимосвязь между повышенным потреблением белка, сопровождающимся ускоренной прибавкой в массе тела у детей на первом году жизни, и развитием в дальнейшем метаболического синдрома [4]. Таким образом, несбалансированное питание, избыточное по калорийности и дефицитное по содержанию микронутриентов – серьезная проблема, требующая масштабного, государственного подхода.

Хронические расстройства питания (дистрофии) – заболевания детей раннего возраста, характеризующиеся недостаточным усвоением питательных веществ тканями организма, что сопровождается нарушением гармоничного развития ребенка.

Разработана следующая классификация хронических расстройств питания у детей: **по типу дистрофии** – гипотрофия (отставание массы тела от роста); паратрофия (преобладание массы тела над ростом или равномерно избыточная масса тела и рост); гипостатура (равномерное отставание массы и роста); **по степени тяжести**: I (дефицит массы 11–20%), II (дефицит массы 21–30%) и III (дефицит массы более 30%).

Существует несколько терминов, обозначающих недостаточное физическое развитие детей. В нашей стране принят и традиционно используется термин «гипотрофия», под которым понимают хроническое расстройство питания, характеризующееся дефицитом массы тела по отношению к росту и возрасту ребенка. Как правило, гипотрофия возникает не в результате алиментарного фактора (недостаточного питания здорового ребенка), а вследствие хронических, иногда тяжелых заболеваний, приводящих к снижению потребностей в пищевых веществах или нарушению усвоения. Поэтому длительно текущей гипотрофии могут сопутствовать отставание в психомоторном развитии, задержка речевых и когнитивных навыков и функций, высокая инфекционная заболеваемость вследствие снижения иммунитета, что, в свою очередь, усугубляет расстройство питания [4].

Белково-энергетическая недостаточность (гипотрофия пренатальная, постнатальная) – недоста-

точное питание ребенка, которое характеризуется остановкой или замедлением увеличения массы тела, прогрессирующим снижением количества подкожной жировой клетчатки, нарушениями пропорций тела, обмена веществ, ослаблением специфических, неспецифических защитных сил и астенизации организма, склонностью к развитию других заболеваний, задержкой физического и нервно-психического развития [5].

Врожденная (внутриутробная) гипотрофия – это хроническое расстройство питания плода, которое сопровождается отставанием физического развития, метаболическими нарушениями, понижением иммунологической реактивности вследствие недостаточности плацентарного кровообращения, воздействия неблагоприятных факторов со стороны матери. Клинически проявляется истончением подкожной жировой клетчатки, увеличением кожных складок на шее, конечностях, вокруг суставов и уменьшением их толщины, общей гипотонией, периоральным цианозом, одышкой, наличием четко отграниченных костных образований, снижением массо-ростового индекса (ниже 60).

Приобретенная гипотрофия – хроническое расстройство питания, характеризующееся прекращением или замедлением нарастания массы тела, прогрессирующим исчезновением подкожного жирового слоя, нарушением пропорций тела, функции пищеварения, обмена веществ, снижением специфических и неспецифических факторов защиты организма, предрасположенностью к развитию других заболеваний и задержкой нервно-психического развития. Причины: недостаточное питание (недоедание, затруднение при питании), инфекционные, токсические факторы, нарушения переваривания, повышенные потребности в питании, заболевания обмена веществ, иммунодефицитные состояния.

В патогенезе гипотрофии ведущая роль принадлежит глубоким нарушениям всех видов обмена веществ и изменениям внутренних органов.

Различают следующие клинические проявления гипотрофии:

- синдром трофических нарушений (дефицит массы тела, в меньшей степени – длины тела);
- нарушение пропорциональности телосложения;
- нарушение эластичности кожи, тургора тканей, признаки гиповитаминоза;
- истончение подкожного жирового слоя и мышц;
- понижение пищевой толерантности (снижение аппетита вплоть до анорексии);
- снижение иммунобиологической реактивности (анемия, иммунодефицитные состояния) и изменение функционального состояния ЦНС (нарушение эмоционального тонуса и нервно-рефлекторной возбудимости, мышечная гипо- и дистония, гипорефлексия, темповое отставание психомоторного развития);
- изменения характера стула.

Клиническая симптоматика зависит от степени дефицита массы тела.

Диагностика. Для выявления у детей нарушений нутритивного статуса используют клинические и лабораторные методы. Необходимы сбор анамнеза и клинический осмотр с оценкой специфических симптомов гипотрофии и гиповитаминоза. С целью стандартизации методологии антропометрии и оценки ее результатов в различных регионах мира экспертами ВОЗ были разработаны единые критерии оценки роста и развития детей [6] и создана компьютерная программа WHO ANTHRO Plus, 2009 (<http://www.who.int/growthref/en/>), в которой дополнительно к антропометрическим индексам (масса к возрасту, рост к возрасту и масса тела к росту) был разработан новый стандарт — индекс массы тела к возрасту. Программа WHO ANTHRO Plus позволяет оценить антропометрические показатели детей и диагностировать низкорослость, низкую массу тела, избыточную массу тела и ожирение [1].

Height standard deviation score (Z-score), или стандартный подсчет отклонений (Z-подсчет), — модифицированный сигмальный метод, заключающийся в расчете числа стандартных отклонений, или сигм (δ), на которое исследуемый показатель массы или длины тела отличается от медианы стандартной популяции. Величину стандартного отклонения вычисляют по следующей формуле [7]:

$$Z\text{-score} = \frac{\text{Показатель ребенка} - \text{медиана эталонной популяции}}{\text{Стандартное отклонение в эталонной популяции} (\delta)}$$

При оценке состояния физического развития ребенка наиболее информативна комплексная оценка массы тела и роста в зависимости от возраста. Сочетанный дефицит массы и длины тела развивается не только при длительном дефиците питания, но и в случаях тяжелых хронических заболеваний ребенка.

Параклинические методы исследования. При лабораторном исследовании у детей с гипотрофией в общем анализе крови нередко отмечается анемия, при тяжелой степени гипотрофии возможно снижение СОЭ, лимфопения. Биохимические методы оценки нарушений нутритивного статуса включают определение содержания альбумина и короткоживущих белков (транстиретин, ретинолсвязывающий белок, трансферрин и др.), их концентрации при гипотрофии снижаются. Еще одним индикатором нарушения белкового метаболизма является α_1 -антитрипсин — ингибитор протеолитических ферментов, уровень которого при распаде белка повышается; кроме того, отмечаются гипо- и диспротеинемия, дислипидемия, гипохолестеринемия, увеличение уровня щелочной фосфатазы и кортизола. В копрограмме могут быть признаки недостаточного желудочного, тонко- и толстокишечного переваривания и всасывания.

Иммунные маркеры гипотрофии — это абсолютная лимфопения, снижение отношения CD4+/CD8+, задержка тестов гиперчувствительности (показатели клеточного иммунитета), а также снижение уровня иммуноглобулинов, характеризующих состояние гуморального иммунитета. Эти показатели лишь частично отражают тяжесть гипотрофии и степень восстановления нутритивного статуса, но имеют большое прогностическое значение [4].

При необходимости часто болеющим детям назначаются иммунограмма, ультразвуковое исследование брюшной полости; фиброэзофагогастродуоденоскопия проводится с целью диагностики, особенно у детей со срыгиванием или рвотой.

Принципы ведения детей с гипотрофией I и II степеней схожи и различаются лишь расчетами первоначального поступления пищевых веществ. При гипотрофии I степени количество нутриентов рассчитывается на должную массу тела, а при гипотрофии II степени — на фактическую с постепенным переходом на должную. В то же время большинство детей с гипотрофией II степени (как правило, это дети с различной патологией) уже получают усиленное питание, рассчитанное на должную массу тела. Предпочтение при назначении питания следует отдавать грудному молоку, а при смешанном и искусственном вскармливании — адаптированным молочным смесям, обогащенным про- и пребиотиками, благоприятно влияющими на процессы пищеварения и нормализацию состава микрофлоры кишечника; нуклеотидами, которые способствуют оптимальному росту и функционированию органов желудочно-кишечного тракта, улучшают всасывание пищевых веществ и оптимизируют созревание иммунной системы ребенка, а также длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, влияющими на ростозависимую экспрессию генов, рост клеток и активность мембранозависимых процессов. Возможно использование кисломолочных смесей в количестве не более 1/2 от общего объема кормления.

Для повышения энергетической ценности рациона и увеличения квоты белка необходимо своевременное введение прикорма. Первым основным прикормом (с 4,5–5 мес) целесообразно назначать кашу. Каши — оптимальный продукт прикорма, являющийся своеобразным мостиком для постепенного перехода от материнского молока или адаптированной молочной смеси к твердой пище [8]. Первыми назначаются безмолочные каши промышленного производства, которые разводятся грудным молоком или смесью, получаемую ребенком, затем вводят мясное пюре, творог, желток. Каши, с которых начинается прикорм, должны быть гипоаллергенными: это рис, гречка и кукуруза, они не содержат глютен — растительный белок, часто вызывающий аллергическую реакцию (например, «ФрутоНяня» гречневая, рисовая

безмолочные и др.). В рацион питания детей с гипотрофией вводят высококалорийные молочные каши, энергетическая ценность которых может достигать 200 ккал и выше на 100 г продукта («ФрутоНяня» пшеничная, рисовая каша с персиком, гречневая с черносливом — 407 ккал и др.).

Через 2 нед назначают мясное пюре. Затем в рацион вводится пюре из овощей, свежих или замороженных в сезон путем «шоковой» заморозки с негрубой растительной клетчаткой («ФрутоНяня» цветная капуста—кабачок, брокколи и кабачок, тыква, морковь, кабачок—картофель, «Мой первый салатик»), овощные пюре, которые обладают повышенной пищевой ценностью за счет добавления молочного и зернового компонентов («ФрутоНяня» тыква—рис—молоко, кабачок—молоко).

При гипотрофии на фоне соматической или инфекционной патологии питание (грудное молоко и лечебная смесь) назначается с учетом характера основного заболевания (мальабсорбция, повышенные потребности и др.).

Гипотрофия II степени развивается преимущественно при тяжелых врожденных или приобретенных заболеваниях, недостаточное питание становится ее причиной значительно реже. Диетическая коррекция алиментарной гипотрофии II степени условно подразделяется на 3 периода: адаптационный (определение толерантности к пище), репарационный (промежуточный) и период усиленного питания.

В периоде адаптации (продолжительность 2–5 дней) расчет питания производится на фактическую массу тела. В этот период предпочтительно использование грудного молока, при его недостатке или в его отсутствие — адаптированных детских молочных смесей, обогащенных пробиотиками, олигосахаридами и нуклеотидами. Возможно использование смесей с более высоким содержанием белка, например специализированных молочных смесей для недоношенных и маловесных детей. В дальнейшем, при нормальной переносимости, начинается период репарации, когда объем питания постепенно (в течение 5–7 дней) увеличивается, при этом расчет нутриентов производят на должную массу тела. Сначала повышают углеводную и белковую составляющие рациона и лишь в последнюю очередь — жировую.

В фазу восстановления метаболизма, при постоянной прибавке массы тела для ее закрепления и некоторой стимуляции показано назначение других лекарственных средств с анаболическим эффектом: 10%-й раствор карнитина хлорида (20% раствор левокарнитина, 30% элькар), апилак *per rectum*, кудесан, инозин в течение 4 нед. С целью нормализации биоциноза кишечника можно использовать эубиотики (пре- и пробиотики): лактобактерин, бифидумбактерин, линекс, диалакт, энтерожермина, биофлор, хилак форте и др. (от 2

до 5 доз в сутки в течение 1 мес). При выраженном дефиците массы тела и роста на фоне заместительной (базовой) терапии витаминами и ферментами (в случае отставания костного возраста от паспортного) назначают нандролон внутримышечно по 0,5 мг/кг 1 раз в месяц в течение 3–6 мес.

Медикаментозная терапия тесно связана с диетической коррекцией. Заместительную терапию назначают всем детям с белково-энергетической недостаточностью. В состав терапии входят ферменты, оптимальные микросферические лекарственные средства (креон, панцитрат), но можно использовать мезим форте, панкреатин, панзинорм, фестал. Ферментные препараты назначают длительно из расчета 1000 ЕД/кг/сут липазы в 3 приема во время еды или в основные приемы пищи [9].

В дальнейшем следует период усиленного питания, в течение которого ребенок получает высококалорийную пищу с использованием различных смесей: стандартных, гиперкалорийных, а также элементарных и полуживотных в комплексе с лекарственными препаратами, улучшающими переваривание и усвоение пищи [4].

Как накормить малоежку. Каждый родитель в своей жизни сталкивается с проблемой отказа ребенка от еды. Чтобы избежать данной проблемы, нутрициологи рекомендуют придерживаться некоторых советов в отношении приема пищи ребенка.

Ребенок всегда учится копировать поведение своих родителей и других детей, поэтому необходимо стараться питаться одновременно с ним, т.е. придерживаться ежедневного режима приема пищи: 3 раза основной прием и 2–3 дополнительных в течение дня в соответствии с режимом сна; кормить ребенка в тихой и спокойной обстановке, убрать игрушки, которые могут отвлечь внимание, выключить телевизор.

Внешний вид пищи, предложенной малышу, оказывает значительную роль в культуре питания и формирования аппетита. Рекомендуется украшать блюдо, используя оформление различными фигурками животных, героев мультфильмов и прочее. Подавать пищу маленькими порциями: ребенок может быть обескуражен слишком большой порцией и потерять аппетит.

Кормить ребенка не более 20–30 мин, после этого закончить кормление и не давать пищи до следующего планового ее приема. Лучше подождать следующего приема пищи или перекуса и предложить ребенку новую порцию. Не следует использовать сладкие блюда и сладости как награду, сладкие блюда должны составлять часть приема пищи. Важно также пользоваться удобными для ребенка детскими ложками и другими столовыми приборами, внешний вид которых ему нравится.

Паратрофия. Это одна из форм нарушения питания детей до 2 лет, характеризующаяся избытком

массы ребенка. Причиной антенатальной паратрофии чаще всего бывает несбалансированное питание будущей матери, а в постнатальном периоде — избыточное употребление ребенком углеводов (так называемая «мучная болезнь») и белков («молочное» нарушение питания).

Степени паратрофии: I — превышение массы тела составляет 11–20%; II — 21–30%; III — 31% и более.

Причины паратрофии:

- беспорядочное кормление — частое кормление, которое провоцирует нарушение усвоения пищи;
- метаболические дефекты (в том числе нарушения обмена аминокислот, болезни накопления);
- малая подвижность;
- недостаточное пребывание на свежем воздухе;
- повышение уровня соматотропного гормона, инсулина, задержка в организме лишнего количества воды и пр.

Симптомы паратрофии. Ребенок с паратрофией часто обладает характерным телосложением: широкая грудная клетка, короткая шея, округлые формы тела, узкие лопатки. Отмечаются бледность кожных покровов, избыточное откладывание жира в подкожной жировой клетчатке, снижение тонуса мышц, упругости тканей. У детей с паратрофией возможны проявления рахита, частые аллергические реакции, дисбиоз, запор.

Опасность появления избыточной массы и ожирения у детей, чрезмерно увлекающихся сладостями и сладкими напитками, значительно выше, чем у детей, которые едят мало сладостей. В свою очередь, ожирение способствует возникновению болезней сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, заболеваний суставов, желчных путей и некоторых видов раковых опухолей. Ожирение имеет тенденцию сохраняться и во взрослом возрасте.

Ожирение относится к числу самых распространенных хронических заболеваний в мире и достигает масштабов неинфекционной эпидемии. Во всем мире количество детей, больных ожирением, удваивается каждые три десятилетия. Рост заболеваемости, безусловно, связан с объективными причинами, в том числе возможны индивидуальные колебания в объеме потребляемой пищи и режиме питания. Некоторые дети предпочитают более частые приемы пищи, так называемое питание по требованию: их кормление следует правильно организовать, начиная уже с периода кормления грудью, избегать стихийных перекусов. Необходимо помнить, что знаками голода могут быть вращательные движения головы в поисках материнской груди, чмокания губами, громкий, настойчивый плач, активные сосательные движения губ. Многие родители делают большую ошибку, используя кормление младенца в качестве средства снижения беспокойства. Эта практика, по данным исследователей, приводит к большей прибавке массы

тела и формирует привычку «заедать» стресс в более старшем возрасте.

Неспособность ребенка регулировать свои эмоции увеличивает употребление пищи и риск развития ожирения. Кормление ребенка в отсутствие голода придает питанию свойства вознаграждения. Ребенок грудного возраста способен есть в ответ на такие стимулы, как вид пищи, эмоциональное напряжение, плохое самочувствие и т.д. Родителям следует объяснять причины беспокойства ребенка и принимать иные меры, помимо кормления [2]. Адекватное регулирование питания родителями — важный фактор предупреждения избыточной массы тела, переедания, вытеснения из рациона ребенка важных продуктов питания, развития кариеса и др.

Соблюдение режима питания для ребенка раннего возраста имеет принципиальное значение. Это способствует выработке условного пищевого рефлекса на определенное время приема пищи, что обеспечивает ритмичную работу желудочно-кишечного тракта, своевременную и достаточную секрецию пищеварительных соков, хорошее переваривание и усвоение пищи и в конечном счете, стимулирует аппетит.

В последние годы изменился характер физических нагрузок и характер питания как взрослых, так и детей. В рационе современного человека стало меньше пищевых продуктов в их натуральном виде, а больше кулинарнообработанных, требующих для приготовления значительного количества масел. Свой негативный вклад в развитие избыточной массы тела и ожирения вносят популяризация «быстрой еды» (фастфуд), высококалорийных напитков и компьютеризация досуга.

Основу терапии избыточной массы тела и ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку. Необходимым элементом успешной терапии служит мотивационное обучение с привлечением родителей и членов семьи.

В питание детей с повышенной массой тела в качестве первого прикорма вводятся овощи и фрукты с низким содержанием сахаров, богатые пищевыми волокнами («ФрутоНяня» органик: яблоко, груша; «ФрутоНяня» витаминный салатик, пюре из цветной капусты, пюре из брокколи, пюре из моркови). Овощные пюре не содержат соли, сахара, специй, лимонной и аскорбиновой кислот, крахмала, рисовой муки, консервантов, красителей, искусственных и вкусовых добавок, а также генетически модифицированных организмов.

С 5 мес жизни ассортимент овощей может быть расширен за счет тыквы, капусты белокочанной, свеклы и др., причем пюре может быть уже не только моно-, но и поликомпонентным. Овощные консервы с включением зеленого горошка и других бобовых рас-

тений в соответствии с отечественными традициями следует назначать не ранее 7-месячного возраста.

Количество картофеля, содержащего большой процент крахмала, следует ограничивать до 1/3–1/4 общего объема овощного блюда. Для детей с избыточной массой тела наиболее рациональным в качестве второго прикорма рассматривается применение каши из цельнозерновых круп: гречневой, рисовой и кукурузной инстантных безмолочных каш, не содержащих в своем составе глютена («ФрутоНяня»: рисовая каша–тыква–абрикос; гречневая, кукурузная безмолочная). Все зерновые продукты в том или ином количестве содержат пищевые волокна, оказывающие определенное пребиотическое действие. Для усиления этого эффекта современные технологии позволяют вводить в состав отдельных каш как пре-, так и пробиотики, а также сочетать их, что способствует формированию и поддержанию нормальной кишечной флоры, помогает купировать проявления кишечных дисфункций. В качестве пребиотического компонента в ряд продуктов прикорма «ФрутоНяня» (каши, нектары) введен инулин. Подобно другим пищевым волокнам, инулин при попадании в пищеварительный тракт в неизменном виде достигает толстой кишки, где проявляет свои функциональные свойства на уровне симбиотической флоры, избирательно стимулируя рост и метаболическую активность бифидобактерий и лактобацилл, активируя кишечную перистальтику и препятствуя возникновению запоров. Целесообразно использовать хлеб с добавлением цельных зерен.

В питании детей 2–3-го года жизни с избыточной массой тела и ожирением не используются ограничительные, в том числе гипокалорийные, диеты или разгрузочные дни. Основное внимание уделяется организации рационального питания. Важно заменить привычно используемые сладкие напитки (соки, компоты, кисели) на детскую воду, дегазированные столовые минеральные воды, травяные чаи. Для снижения аппетита из рациона исключают продукты с выраженным сокогонным эффектом (бульоны и жареные блюда, содержащие экстрактивные вещества, вкусовые приправы; кислые и соленые продукты и др.) [8].

При паратрофии комплекс лечебно-организационных мероприятий должен быть направлен на уточнение и устранение возможной причины заболевания, организацию рационального диетического режима, не вызывающего замедления роста ребенка, организацию двигательного режима, своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии. У детей первых 2 лет жизни диетотерапия является основным методом лечения паратрофии и должна строиться на следующих основных принципах:

— ограничение питания, с помощью которого можно добиться замедления нарастания массы тела без ее потерь;

— обеспечение детей на искусственном вскармливании дополнительным количеством жидкости для выведения солей;

— прием ребенком калорийной пищи в первой половине суток;

— устранение ночных кормлений при избыточном питании вследствие перекорма грудным молоком, упорядочение режима кормлений, уменьшение на несколько минут продолжительности каждого кормления;

— проведение коррекции жира растительными жирами (общее количество жира должно составлять в 1-й четверти первого года жизни 6,5 г, во 2-й – 6,0 г, в 3-й – 5,5 г, в 4-й – 5 г на 1 кг массы тела);

— введение углеводов преимущественно с овощными и фруктовыми блюдами при значительном ограничении сахара и исключении мучных продуктов (количество углеводов на 1 кг массы тела – 12 г).

— введение минимально-оптимального количества белка: 1,0–1,5 г на 1 кг массы; белок лучше вводить с обезжиренным творогом, кефиром (биотворог детский классический «ФрутоНяня», БИОтворог детский клубника–банан–яблоко «ФрутоНяня»), тощими сортами мяса (мясное пюре говядина–язык, телятина, а также пюре мясное халаль – цыпленок–говядина), обезжиренным энпитом.

Таким образом, в питании ребенка ежедневно должны присутствовать все группы продуктов: мясо животных или птицы, молочные и кисломолочные продукты, овощи, фрукты, хлеб, крупы, растительное и сливочное масла и др. По-прежнему значимая роль принадлежит молочным продуктам (молочные смеси, йогурт, биолакт, кефир, творог, сыр и пр.).

Кисломолочные продукты широко применяют в питании детей раннего возраста. Они служат важным источником легко усваиваемого белка, витаминов, кальция. Регулярное употребление кисломолочных продуктов благоприятно влияет на кишечный микробиоценоз, функционирование иммунной системы, улучшает секреторную и моторную функцию желудочно-кишечного тракта, возбуждает аппетит, повышает биодоступность микронутриентов. Современным направлением функционального питания является обогащение кисломолочных продуктов пробиотическими культурами. К пробиотикам, входящим в состав продуктов детского питания и лекарственных средств с экспериментально и клинически доказанной эффективностью и безопасностью, относят:

- *Bifidobacterium lactis* BB12;
- *Bifidobacterium longum* BB536;
- *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (LGG);
- *Lactobacillus casei* DN-114 001;
- *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938.

В последние годы в детском питании нашли широкое применение такие кисломолочные продукты, как йогурты. В процессе молочнокислого

брожения в йогуртах синтезируются витамины группы В и фолиевая кислота. Йогурты служат хорошим источником кальция, который находится в оптимальном соотношении с фосфором [10].

Йогурты «ФрутоНяня» дополнительно обогащены пробиотическими культурами *Bifidobacterium lactis* BB12*, они способствуют увеличению числа полезных бактерий в кишечнике малыша и положительно влияют на становление иммунной системы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, йогурты обогащены пребиотиком — инулином, который способствует всасыванию кальция и других важных микро- и макроэлементов. Неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, йогурт и т.п.) не должны назначаться детям ранее 8–9-месячного возраста.

Поэтапного диетического лечения включает:

1-й этап (разгрузки) предусматривает отмену высококалорийных продуктов и всех видов прикорма. Общий объем пищи соответствует возрастным нормам. Лучший продукт — грудное молоко, а в отсутствие — кисломолочные смеси. Длительность этапа 7–10 дней;

2-й этап (переходный) длится 3–4 нед. Ребенку старше 5–6 мес вводят соответствующие возрасту прикормы, начиная с овощного пюре («ФрутоНяня» органик: брокколи и кабачок, цветная капуста и т.д.);

3-й этап (минимально-оптимальной диеты). Ребенок получает все корректирующие добавки и виды прикорма, соответствующие возрасту. Расчет необходимого количества белка производится на фактическую массу; жиров, углеводов, калорий — на должествующую (соответствует минимально-оптимальным потребностям ребенка). Детям, склонным к ожирению, родившимся с большой массой тела или имеющим большие прибавки массы тела, в качестве первого прикорма вводят овощные

* BB-12™, CHR. HANSEN BB-12®, LA-5™ and CHR. HANSEN LA-5® принадлежат Chr. Hansen (A/S)

пюре с ограничением картофеля. При введении второго и третьего прикорма кашу (преимущественно гречневую или овсяную) дают не более одного раза в день. Для улучшения вкуса растворимых каш (без соли и сахара) рекомендуют добавлять яблоки, тыкву, морковь (в отсутствие аллергических реакций) и сухофрукты.

Лечение также включает организацию двигательного режима — ежедневный массаж и гимнастику, показано плавание, регулярное (не менее 3–4 раз в неделю) пребывание на свежем воздухе, аэро- и гидропроцедуры. По показаниям проводится витаминотерапия.

Профилактикой ожирения у детей старше 1 года жизни служит формирование правильных пищевых предпочтений и привычек. Необходимо вводить фрукты и овощи в каждый прием пищи, а также заменить белый хлеб зерновым. В рацион ребенка не следует добавлять сахар и использовать в качестве перекусов сладкие (в том числе соки) высококалорийные продукты. Следует избегать принудительного кормления и использования «вкусных» продуктов в качестве награды. Немаловажны контроль массо-ростовых показателей и достаточная двигательная активность.

Таким образом, рациональное питание — основополагающий фактор обеспечения здоровья и гармоничного развития ребенка как в раннем возрасте, так и в последующие периоды его жизни. Сбалансированное питание обеспечивает высокую сопротивляемость организма ребенка к различным неблагоприятным факторам окружающей среды, способно предупредить возникновение многих хронических соматических болезней, в том числе инфекционных заболеваний. Своевременное выявление первых искажений пищевого поведения позволит оказать комплексное медико-психолого-педагогическое воздействие на психическое здоровье детей раннего возраста, сохранить их физическую полноценность, функциональные резервы и защитные силы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2016; 36. [The National program to optimize nutrition of children aged 1 to 3 years in the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatr, 2016; 36 (in Russ.)]
2. Нетребенко О. К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(5): 399–405. [Netrebenko O.K., Ukraincev S.E., Melnikova I.Yu. Obesity in children: new concepts and directions of prevention. Literature review. Voprosy sovremennoy pediatrii 2017; 16(5): 399–405 (in Russ.)]
3. Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Колтунов И.Е. Недостаточность питания у детей раннего возраста. Принципы нутритивной поддержки. Инструкция. М., 2015; 25. [Sorvacheva T.N., Pyryeva E.A., Koltunov I.E. Malnutrition in young children. Principles of nutritional support. Instructions. Moscow, 2015; 25 (in Russ.)]
4. Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Боровик Т.Э. Нарушения питания у детей раннего возраста. Лечащий врач 2011; 1: 47–53. [Skvortsova V.A., Netrebenko O.K., Borovik T.E. Eating disorders in young children. Lechashhii vrach 2011; 1: 47–53 (in Russ.)]
5. Назарова А.З., Шарипова М.Н., Адамова Г.С., Литвинова Л.Р. Клинический протокол для диагностики и лечения белково-энергетического дефицита (БЭН) у детей. Республика Казахстан, 2015; 24. [Nazarova A.Z., Sharipova M.N., Adamova G.S., Litvinova L.R. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of protein-energy deficiency (BEN) in children. Republic Kazakhstan, 2015; 24 (in Russ.)]
6. WHO Child Growth Standards: Head circumference for age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age. Methods and development.

Geneva, Switzerland: WHO, Geneva, 2007; 271. DOI: 10.1007/s00431-008-0796-9

7. Изотова Л.Д. Современные взгляды на проблему оценки физического развития детей и подростков. Казанский медицинский журнал 2015; 96(6): 1015–1021. [Izotova L.D. Modern views on the problem of assessing the physical development of children and adolescents. Kazanskii meditsinskii zhurnal (Kazan Medical Journal) 2015; 96(6): 1015–1021 (in Russ.)]
8. Левчук Л.В., Бородулина Т.В., Санникова Н.Е. Современный подход к назначению прикормов для ранней профилактики дефицитных состояний у детей первого года жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(6): 120–125. [Levchuk L.V., Borodulina T.V., Sannikova N.E. Modern approach to the appointment of com-

plementary foods for early prevention of deficient conditions in children of the first year of life. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(6): 120–125 (in Russ.)]

9. Ляликов С.А. Педиатрия. Минск, 2013; 433. [Lyalikov S.A. Pediatrics. Minsk, 2013; 433 (in Russ.)]
10. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Захарова И.Н., Рославцева Е.А., Скворцова В.А., Звонкова Н.Г., Лукоянова 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., Roslavitseva E.A., Skvortsova V.A., Zvonkova N.G., Lukoyanova O.L. Dairy products in the nutrition of young children. Voprosy sovremennoi peditrii 2014; 13(1): 89–95 (in Russ.)]

Поступила: 10.09.19

Received on: 2019.09.10

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.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

XVI Российский конгресс с международным участием
«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»
Состоится 3–4 декабря 2019 г.

Адрес проведения: г. Казань, ул. Н. Ершова, 1А
Гостинично-развлекательный комплекс «Корстон-Казань»

КОНГРЕСС ВКЛЮЧАЕТ:

- X Конференция педиатров-нефрологов Приволжского федерального округа (под эгидой Творческого объединения детских нефрологов и республиканского отделения Союза педиатров России);
- VIII Российская образовательная конференция детских кардиологов под эгидой ВОО «Ассоциация детских кардиологов России»;
- VIII Конференция детских гастроэнтерологов Приволжского федерального округа;
- VII Конференция неонатологов ПФО;
- VI Конференция Приволжского федерального округа по детской спортивной медицине;
- V Конференция Приволжского федерального округа по социальной педиатрии;
- I Конференция аллергологов-иммунологов в Приволжском федеральном округе;
- I Конференция детских неврологов ПФО с российским участием: Нетривиальные аспекты детской неврологии. Новый взгляд на старые проблемы.

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА:

420012 г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, КГМУ Минздрава РФ
тел. +7 (843) 267-81-00 (профессор Владимир Алексеевич Анохин)
+7(917)269-64-71 (Светлана Николаевна Власова)
e-mail: tatexpo@mail.ru
+7(917)254-83-83 (Тамара Самуиловна Хасбиулина)
e-mail: tamara-tatexpo@yandex.ru

Проблемы детей с редкими болезнями: этические, социальные, психологические и медицинские аспекты

С.Я. Волгина¹, Е.А. Николаева², А.А. Соколов³, С.В. Копишинская⁴, Р.Г. Гамирова⁵, Б.Т. Халматова⁶

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

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

⁶Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Children with rare diseases: ethical, social, psychological and medical issues

S.Ya. Volgina¹, E.A. Nikolaeva², A.A. Sokolov³, S.V. Kopishinskaya⁴, R.G. Gamirova⁵, B.T. Khalmatova⁶

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁴Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

⁶Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Статья посвящена этическим, социальным, психологическим и медицинским проблемам, которые возникают в семьях, воспитывающих ребенка с редким заболеванием. Показано, что диагностика редких болезней представляет собой сложную проблему. Наличие ребенка с редкой болезнью приводит к финансовым лишениям семьи, ее социальной изоляции и маргинализации. Большая роль в информировании общественности о редких болезнях принадлежит пациентским организациям. Важными являются формирование доступности лечения, квалифицированного медицинского обслуживания, социальной поддержки семей, совершенствование сотрудничества между исследовательскими центрами, медицинскими учреждениями и пациентами.

Ключевые слова: дети, редкие болезни, этические, социальные, психологические и медицинские аспекты.

Для цитирования: Волгина С.Я., Николаева Е.А., Соколов А.А., Копишинская С.В., Гамирова Р.Г., Халматова Б.Т. Проблемы детей с редкими болезнями: этические, социальные, психологические и медицинские аспекты. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 149–154. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–149–154

The article describes ethical, social, psychological and medical problems in the families raising children with rare diseases. It is quite difficult to diagnose a rare disease. It leads to financial deprivation of the family, social isolation and marginalization. Patient organizations play a large role in public awareness of rare diseases. It is of crucial importance to make treatment accessible, to provide qualified medical care, social support of families, to improve cooperation between research centers, medical institutions and patients.

Key words: children, rare diseases, ethical, social, psychological and medical aspects.

For citation: Volgina S.Ya., Nikolaeva E.A., Sokolov A.A., Kopishinskaya S.V., Gamirova R.G., Khalmatova B.T. Children with rare diseases: ethical, social, psychological and medical issues. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 149–154 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–149–154

Редкие (орфанные) заболевания — это заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции. При определении понятия «редкие болезни» одни специалисты ориентируются на число людей, страдающих такими заболеваниями, другие учиты-

вают доступность их лечения. В США Акт о редких заболеваниях 2002 г. определяет их как болезни или состояния, затрагивающие менее 200 тыс. человек [1], в Японии — менее 50 тыс. Европейская комиссия по здравоохранению определяет редкие

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309
e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

420011. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Соколов Алексей Альбертович — д.м.н., доц. кафедры анестезиологии и реанимации им. В.Л. Ваневского Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова,

ORCID: 0000-0001-7004-0903

191015. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Копишинская Светлана Васильевна — к.м.н., доц. кафедры неврологии, психиатрии и наркологии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0926-7724

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

Гамирова Римма Габдулбаровна — к.м.н., доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8582-592X

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Халматова Барно Турдиходжаевна — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней №1 Ташкентской медицинской академии, ORCID: 0000-0001-6982-1243
100109 Узбекистан, Ташкент, ул. Фароби, д. 2

болезни как угрожающие жизни или хронические тяжелые болезни с распространенностью 1 на 2 тыс. и требующие специального лечения [2]. В России редкими предлагается считать заболевания, встречающиеся с частотой не более 10 случаев на 100 тыс. населения [3].

Распространенность и основные характеристики орфанных заболеваний. Организация EURORDIS полагает, что в настоящее время существует около 8 тыс. различных орфанных болезней. Несмотря на то что их распространенность в популяции низкая, в совокупности ими страдают от 6 до 8% жителей Евросоюза. Однако среди разных популяций распространенность редких болезней может значительно различаться. Следует отметить, что в 65% случаев орфанные заболевания имеют тяжелое инвалидизирующее течение, а пациенты нуждаются в длительном и интенсивном специализированном лечении [4].

Болезни характеризуются следующими признаками [4–6]:

- манифестация в детском возрасте, чаще (2/3 случаев) до достижения 2-летнего возраста;
- хронический болевой синдром у 1 пациента из 5;
- моторная, сенсорная или интеллектуальная недостаточность в 50% случаев, что приводит к ограничению жизнедеятельности пациентов и социальной недостаточности в 1 случае из 3;
- ухудшение прогноза для жизни у 50% пациентов.

Следует отметить, что редкие болезни служат причиной смерти в течение первого года жизни в 35% случаев, в возрасте 1–5 лет – в 10% и в возрасте 5–15 лет – в 12%. Более 80% редких болезней имеют генетическую природу – наследуются от родителей или возникают в результате хромосомных aberrаций и генных мутаций *de novo*. Наряду с этим выделяют редкие инфекционные, аутоиммунные, онкологические заболевания и болезни, связанные с воздействием окружающей среды (токсическое влияние промышленности) [7].

Трудности диагностики орфанных заболеваний. Важно подчеркнуть, что диагностика редких болезней крайне сложна. Они часто протекают под маской других, более распространенных заболеваний. Поэтому время, необходимое для постановки правильного диагноза, является ключевой проблемой. Так, для диагностики некоторых редких заболеваний в одних случаях требуется примерно 4–6 лет, в других – до 20 лет. Ввиду того что в недостаточно экономически развитых странах нет доступа к дорогостоящему современному оборудованию, для точной диагностики требуется гораздо больше времени, поэтому значительная часть заболеваний не диагностируется [8].

Международный консорциум по исследованию редких болезней сформулировал цель работы на 2017–2027 гг. – установление диагноза лицам с подозрением на редкое заболевание в течение

одного года. Нерешенные случаи должны поступать в глобально скоординированный диагностический и исследовательский канал. В качестве диагностических инструментов предложено применять анализ генома путем секвенирования методом NGS (next generation sequencing), а также использовать стандартизированное описание фенотипа. Успех очевиден: с 2010 г. по март 2017 г. в базу данных Orphanet было включено более 600 новых наименований болезней и примерно 3600 связанных с ними генов [9].

В 2008 г. в Национальном институте здравоохранения США была разработана Программа по выявлению трудно диагностируемых заболеваний, успех которой привел к ее внедрению в 7 клинических исследовательских институтах на территории США. Позднее в 2015 г. была создана международная сеть, которая в настоящее время включает Австралию, Канаду, Японию, Израиль, Индию, Корею, Шри-Ланку, Таиланд, США, а также 9 европейских стран (Австрию, Бельгию, Францию, Германию, Венгрию, Италию, Испанию, Швецию и Нидерланды), куда, наряду с медицинскими работниками, входят пациентские организации. Ее члены обсуждают стратегии оказания медико-социальной и психологической помощи лицам с редкими болезнями, делятся общими принципами ухода и современными методами лечения с учетом особенностей страны [10].

Психологические и социальные последствия орфанных заболеваний. Отсутствие правильного диагноза имеет психологические и социальные последствия. Социальная изоляция оказывает глубокое и длительное воздействие на самого пациента и его родителей. Нередко семья подвергается социальной дискриминации из-за предубеждения в отношении ребенка, несущего болезнь, которая на самом деле незаразна, например в случае некоторых кожных, онкологических заболеваний. Все это подчеркивает важность определения правильного диагноза, типов наследования, рисков и возможностей для этого пациента [8]. Кроме того, отсутствие диагноза не позволяет семьям принимать обоснованные решения о репродуктивном выборе [11].

Наряду с этим, представленная ситуация может привести к формированию у пациентов и их родственников чувства вины, к ограничению профессиональных возможностей, финансовым лишениям, маргинализации. Исключенные из социального сообщества, больные и их семьи становятся «невидимыми» для общества. Часто в случае не диагностированных генетических заболеваний муж обвиняет жену в передаче болезни ребенку и наоборот. Важно отметить, что при рецессивных заболеваниях, когда оба партнера являются носителями патогенной мутации, адекватный диагноз часто помогает восстановить семейные отношения [12].

Другая характерная черта не диагностированного заболевания – самообвинение. Родители ребенка,

страдающего редким заболеванием, пытаются найти ответ на вопрос о причинах возникновения болезни, например, употребление алкоголя, наркотиков, наличие венерического заболевания, которое ранее перенес один из родителей. В такой ситуации важна роль генетического консультирования, которое помогает снять груз «вины» с членов семьи, дает возможность понять происхождение болезни и адаптироваться к медицинским, генетическим и психологическим ее последствиям [13].

Следует подчеркнуть, что, как правило, редкие заболевания приводят к формированию инвалидности. В семье, где есть такой ребенок, может работать только один родитель. Как следствие, доходы в этой семье обычно ниже по сравнению с другими, что составляет дополнительную финансовую проблему, поскольку расходы на уход за пациентом очень высоки. Мать обычно не оставляет заботу о ребенке другому человеку. Поэтому многие из этих родителей становятся социально неактивными, изолированными от своих друзей или отвергнутыми ими и в результате — уязвимыми. Именно поэтому рождение ребенка с редким заболеванием обычно приводит к семейному разладу и дальнейшему разводу [14].

Роль пациентских и других общественных организаций в координации оказания медицинской помощи. Редкие заболевания служат хорошим примером социального влияния, которое могут оказывать ассоциации пациентов (и их родителей), особенно региональные. Именно они способствуют повышению осведомленности общественности о конкретных проблемах и важности поиска решений через международные и национальные регулирующие процедуры. Благодаря деятельности подобных организаций, направленной на улучшение качества жизни всех людей, живущих с редкими заболеваниями, повышается информированность общественности, находятся новые методы преодоления некоторых этических и социальных проблем [15].

Не только ассоциации пациентов, но и исследователи, фармацевтические компании, организаторы здравоохранения должны заниматься проблемой редких заболеваний, чтобы разработать новые методы предотвращения социальной маргинализации пациентов. Вместе с тем фармацевтическая промышленность не заинтересована в исследованиях по разработке новых лекарственных средств в этой области, а врачи нередко демонстрируют низкий уровень компетентности, прежде всего из-за недостаточных соответствующих знаний [16, 17]. Исследования, проведенные в 24 странах Европы, свидетельствуют, что пациенты, страдающие редкими заболеваниями, сталкиваются со следующими обстоятельствами [18]:

- поздняя диагностика;
- отсутствие информации и осведомленности общественности о них;

- недостаточность научных знаний и опыта в наблюдении за течением заболевания;
- малое количество проведенных специальных исследований;
- низкое качество оказания медицинской помощи, включая лечение;
- высокая стоимость существующих лекарственных препаратов;
- неравенство и трудности в доступе к лечению и уходу.

Оказание лечебной помощи пациентам с орфанными заболеваниями. Проблема организации лечебного процесса у детей с редкими болезнями остается крайне актуальной. В соответствии с Законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» обеспечение лекарственными средствами для лечения больных с редкими (орфанными) заболеваниями возложено на региональные бюджеты субъектов РФ [3]. Для решения вопроса о лечении таких больных приняты Постановления Правительства РФ, в том числе для улучшения организации медицинской помощи обеспечение лекарствами ряда категорий пациентов (больные гемофилией, муковисцидозом, болезнью Гоше, мукополисахаридами I, II и VI типов и др.) переведено на федеральный уровень [19–21].

Следует подчеркнуть, что лечение редких болезней, как правило, относится к категории дорогостоящих. С практической точки зрения при выборе тактики лечения все группы больных с редкими заболеваниями целесообразно разделить по оказанию специализированной помощи на 4 категории [22]:

1. Нуждающиеся в систематическом лечении, для которых имеются разработанные лекарственные средства, зарегистрированные для применения на территории РФ (курабельные больные);
2. Нуждающиеся в систематическом лечении, для которых в мире разработаны лекарственные средства, но они не имеют регистрации для применения на территории РФ;
3. Страдающие орфанными болезнями, для которых в мире не разработаны средства лечения;
4. Страдающие орфанными болезнями и нуждающиеся в паллиативной помощи.

Несмотря на то что для лечения большинства редких заболеваний нет лекарственных средств, качество жизни пациентов и их семей зависит не столько от тяжести состояния, сколько от доступности медицинской помощи и более широкой социальной поддержки [23]. Пациенты, страдающие орфанными заболеваниями, должны получать медицинские пособия для увеличения продолжительности жизни и улучшения состояния здоровья. Качество жизни больных часто снижается из-за отсутствия или потери их независимости. Несмотря на относительно небольшое число таких пациентов, они составляют группу людей, в отношении которых общество имеет

моральное обязательство благотворительности и распределительной справедливости — эти принципы должны играть решающую роль в процессе определения приоритетов назначения лекарственных препаратов [24].

Регулирующие органы отдельных стран и Европейское агентство по лекарственным средствам в Европе постоянно направляют свои усилия на стимулирование развития производства орфанных лекарств как на национальном, так и на европейском уровнях. Цена этих препаратов достаточно высока, и они неравномерно доступны в ЕС, потому что разрешение на маркетинг лекарственного продукта не обязательно означает, что он немедленно запускается на рынок во всех государствах Содружества и становится доступен для пациентов без финансовых и административных препятствий. Вместе с тем законодательство по редким лекарственным средствам значительно отличается в разных государствах и распределение средств регулируется индивидуально в каждой стране. Доступность препаратов, как правило, осуществляется через системы амбулаторного или стационарного обеспечения [25].

Многими странами были приняты меры для поддержки исследований в области орфанных лекарственных средств. Выделяются средства на клинические исследования, которые оценивают безопасность и эффективность препаратов, медицинских приборов, продуктов питания. Улучшение доступности лекарств зависит от существующих льгот для фармацевтической и биотехнологической промышленности с целью поддержания исследований в области орфанных лекарственных препаратов, а также от развития отдельных секторов фармацевтической промышленности, от расширения знаний о редких заболеваниях, улучшения коммуникации и сотрудничества между исследовательскими центрами, учреждениями и пациентами [26].

Следует отметить, что при разработке нового препарата в исследовании, как правило, участвует ограниченное число пациентов. Поэтому более обоснованные выводы относительно безопасности этих лекарств можно получить через постмаркетинговые исследования. Важно также учитывать индивидуальные особенности отклика больного организма на лечение: от положительного ответа до полного отсутствия ответа и развития побочных эффектов. Реакция организма на лекарство будет зависеть от генетической конституции индивида, общего состояния его здоровья, окружающей среды, характера питания пациента и др. [27].

Крайне необходимо, чтобы при проведении клинических исследований обсуждались этические вопросы, касающиеся редких заболеваний у детей.

Они требуют разрешения, выданного Комитетом по этике, а также родителями/законными представителями ребенка [28]. В настоящее время во многих странах мира идет активная деятельность по разработке, принятию, реализации или пересмотру национальных стратегий, направленных на обеспечение медицинской помощи и предоставление услуг пациентам с редкими заболеваниями, в соответствии с Рекомендациями Совета Европы [7, 29, 30].

Заключение

Таким образом, понятие о редкости заболевания не должно маскировать важности этических проблем. Отсутствие информации об орфанных болезнях лежит в основе многочисленных диагностических ошибок и отсрочки в оказании квалифицированной медико-социальной помощи детям. Ранняя диагностика, результаты последующего наблюдения за больным, научный анализ и накопление практического опыта позволят пациентам быстро получать доступ к достижениям новейших исследований.

Редкие заболевания в большинстве случаев имеют тяжелое, хроническое течение, приводят к инвалидизации и требуют длительного, интенсивного и индивидуального специализированного лечения. Повышение качества жизни семей, имеющих детей с редкими болезнями, требует комплексной государственной политики, направленной на рост доходов родителей, прежде всего, от трудовой деятельности, совершенствования механизмов медицинской помощи и государственной социальной поддержки, развития системы социальных услуг, а также изменения отношения к семейным ценностям. Следует отметить, что существующие современные этические принципы, способствующие проведению научных исследований, включают партнерство с заинтересованными сторонами, социальную ценность разработок, научную обоснованность выводов, объективную оценку баланса риска и выгоды, независимый анализ, информированное согласие и уважение к участникам.

Важную роль играют ассоциации людей, страдающих редкими заболеваниями; эти ассоциации служат движущей силой роста осведомленности общества, ключевыми участниками и партнерами исследователей, специалистов в области здравоохранения и этики, представителей органов государственной власти. И, наконец, большинство государств создают референтные центры для пациентов с редкими заболеваниями, обеспечивают улучшение их «видимости» через базу данных Orphanet [31] и совместное расширение знаний о них в Европе [32].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rare Diseases Act of 2002. Public Law 2002; 6107–6280.
2. Rare diseases: shaping a future with no-one left behind. 2017; 24. https://www.ifpma.org/wpcontent/uploads/2017/02/IFPMA_Rare_Diseases_Brochure_28Feb2017_FINAL.pdf
3. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. <https://base.garant.ru/> [Federal Law «On the Principles of the Protection of Citizens' Health in the Russian Federation» of 21.11.2011 No. 323-FL (in Russ.)]
4. French National Plan for Rare Diseases 2005–2008. «Ensuring equity in the access to diagnosis, treatment and provision of care». 2004; 36. http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_FR2_French_National_Plan.pdf
5. EURORDIS. France – EUROPLAN National Conference Final Report. 2018. <http://www.eurordis.org/sites/default/files/flags/finalreport-france.pdf> (accessed July 30, 2018)
6. Фаррахов А.З., Волгина С.Я., Шавалиев Р.Ф., Клетенкова Г.Р. Опыт организации кабинета мониторинга редких болезней в Республике Татарстан. Российский педиатрический журнал 2014; 6: 32–35. [Farrahov A.Z., Volgina S.Ya., Shavaliyev R.F., Kletenkova G.R. Experience in organizing a cabinet for monitoring rare diseases in the Republic of Tatarstan. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2014; 6: 32–35 (in Russ.)]
7. UK Department of Health. The UK Strategy for Rare Diseases. 2018. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/260562/UK_Strategy_for_Rare_Diseases.pdf (accessed July 30, 2018)
8. Barrera L.A., Galindo G.C. Ethical aspects on rare diseases. Advanc Exper Med Biol 2010; 686: 493–511. DOI: 10.1007/978-90-481-9485-8_27
9. Gainotti S., Mascalon D., Bros-Facer V., Petrini C., Floridia G., Roos M. et al. Meeting Patients' Right to the Correct Diagnosis: Ongoing International Initiatives on Undiagnosed Rare Diseases and Ethical and Social Issues. Int J Environ Res Public Health 2018; 15: 2072–2088. DOI: 10.3390/ijerph15102072
10. Taruscio D., Floridia G., Salvatore M., Groft S., Gah W.A. Undiagnosed diseases: International efforts to tackle rare and common diseases lacking a diagnosis. In Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview; Springer: New York, NY, USA, 2017; 1031.
11. Zuryski Y., Deverell M., Dalkeith T., Johnson S., Christodoulou J., Leonard H. et al. APSU Rare Diseases Impacts on Families Study group. Australian children living with rare diseases: Experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays. Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 68–84. DOI: 10.1186/s13023-017-0622-4
12. Goldenberg A. Ethical, legal, and social implications of genetic research. Transl Sci Rare Dis 2017; 2(3–4): 175–194. DOI: 10.3233/TRD-170013
13. Abacan M., Alsubaie L., Barlow-Stewart K., Caanen B., Cordier C., Courtney E. et al. The Global State of the Genetic Counseling Profession European J Hum Genet 2019; 27: 183–197. DOI: 10.1038/s41431-018-0252-x.
14. Borski K. Ethical issues in rare diseases. Dev Period Med 2015; XIX(4): 533–535.
15. Beier K., Jordan I., Wiesemann C., Schicktan S. Understanding collective agency in bioethics. Med Health Care Philos 2016; 19(3): 411–422. DOI: 10.1007/s11019-016-9695-4
16. Taruscio D., Vittozzi L., Stefanov R. National Plans and Strategies on Rare Diseases in Europe. In: Advances in Experimental Medicine and Biology (Posada de la Paz M., Groft S., eds.). Springer Netherlands, Dordrecht, Netherlands, 2010; 475–491.
17. Khosla N., Rodolfo V. A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries. Intractable Rare Dis Res 2018; 7(4): 213–222. DOI: 10.5582/iridr.2018.01085
18. Vandeveld N.M. Strategies to improve the quality of reference networks for rare diseases. Transl Sci Rare Dis 2019; 1–22. DOI: 10.3233/TRD-190032
19. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (с изменениями и дополнениями от 20 ноября 2018 г.). <https://base.garant.ru/70168888/> [Government Decree of April 26, 2012 № 403 «On the procedure for maintaining the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases leading to a decrease in life expectancy or disability of citizens and its regional segment» (with the amendments and additions dated November 20, 2018) (in Russ.)]
20. Постановление Правительства РФ от 20 ноября 2018 г. № 1390 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам совершенствования лекарственного обеспечения». <https://base.garant.ru/70168888/> [Decree of the Government of the Russian Federation of November 20, 2018 No. 1390 «On Amendments to Certain Acts of the Government of the Russian Federation on the Improvement of Drug Supply» (in Russ.)]
21. Постановление Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72013444/> [Decree of the Government of the Russian Federation of November 26, 2018 No. 1416 «On the order of organizing the provision of drugs to people with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary nanism, Gaucher disease, lymphoid hematopoietic and hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, hemolytic-uremic syndrome, and tumors, tumors, hematopoietic and hemopoietic, hemolytic syndrome, hemolytic syndrome, hemopoietic and hematopoietic tissues arthritis with systemic onset, types I, II and VI mucopolysaccharidosis, persons after organ and/or tissue transplantation, as well as on recognition of certain acts of the Government of the Russian Federation as invalidation» (in Russ.)]
22. Grady C., Ulrich C. Ethical Issues in Critical Care Nursing, in Critical Care Nursing: A Holistic Approach, 11th edition, P.G. Morton, D.K. Fontaine (eds). Wolters- Kluwer, 2017; 1176.
23. Deti ek A., Kos M., Locatelli I. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. Value in Health 2018; 21(5): 553–560.
24. Rodriguez-Monguio R., Spargo T., Seoane-Vazquez E. Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 1. DOI: 10.1186/s13023-016-0551-7
25. John T.M., Millum J., Wasserman D. How to allocate scarce health resources without discriminating against people with disabilities. Economics Philosophy 2017; 33(2): 161–186.
26. Marešová P., Mohelská H., Kuča K. Cooperation Policy of Rare Diseases in the European Union. Procedia – Social and Behavioral Sciences 2015; 171(16): 1302–1308.
27. Hasford J., Koch A. Ethische Aspekte der klinischen Prüfung bei seltenen Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt-Gesund-

- heitsforschung-Gesundheitsschutz 2017; 60: 556–562. DOI: 10.1007/s00103-017-2537-6.
28. *Moliner A.M., Waligora J.* The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. In: *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview* (Posada de la Paz M., Taruscio D., Groft S.C., eds.). Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 2017; 1031: 561–587.
 29. EUROPLAN. NAMSE: German National Plan of Action for People with Rare Diseases. http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/NATIONALPLANS_GERMAN_2013_en.pdf (accessed July 30, 2018)
 30. *Congiu M.E.* The Italian National Plan for Rare Diseases. *Blood Transfus* 2014; 12: 614–616. DOI: 10.2450/2014.0337-13s.
 31. Orphanet. About Rare Diseases. 2016. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgibin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN#AboutRD
 32. *Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Найговзина Н.Б.* Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. *Доктор.ру. Кардиология и терапия* 2018; 4(148): 6–13. [Voinova V. Ju., Shkol'nikova M.A., Najgovzina N.B. Medical care resources for patients with orphan diseases in various countries. *Doktor. ru. Kardiologiya I Terapiya* 2018; 4(148): 6–13 (in Russ.)]

Поступила: 07.07.19

Received on: 2019.07.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Дефицит транспортера глюкозы I типа и ассоциированные с ним состояния у детей

Р.Г. Гамирова^{1,2}, З. Афави³, Р.Р. Гамирова², Е.А. Горобец², В.Ф. Прусаков¹, С.Я. Волгина⁴¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;³Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль;⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Минздрава России, Казань, Россия

Glucose Transporter 1 deficiency and associated conditions in children

R.G. Gamirova^{1,2}, Z. Afawi³, R.R. Gamirova², E.A. Gorobets², V.F. Prusakov¹, S.Ya. Volgina⁴¹Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;²Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia;³Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel;⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

В статье представлен обзор литературы, посвященный синдрому дефицита транспортера глюкозы I типа (синонимы: синдром дефицита GLUT1, болезнь де Виво) – генетически детерминированному заболеванию, обусловленному мутациями гена *SLC2A1*. Недостаточность этого белка приводит к нарушению доставки глюкозы в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Клинически синдром может проявляться эпилептическими припадками (преимущественно абсансами или миоклоническими приступами), различными двигательными расстройствами и задержкой психомоторного развития с раннего возраста.

Своевременная диагностика заболевания (в том числе молекулярно-генетический анализ гена *SLC2A1*) позволяет начать лечение для предупреждения прогрессирования симптоматики и провести генетическое консультирование семьи относительно прогноза и риска для дальнейшего потомства. Эффективным вариантом лечения заболевания является кетогенная диета, которая может привести к регрессу клинических симптомов, особенно в случае раннего начала.

Ключевые слова: дети, дефицит транспортера глюкозы I типа, GLUT1, ген *SLC2A1*, эпилепсия, когнитивные нарушения, кетогенная диета.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Афави З., Гамирова Р.Р., Горобец Е.А., Прусаков В.Ф., Волгина С.Я. Дефицит транспортера глюкозы I типа и ассоциированные с ним состояния у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 155–158. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-155-158

The article reviews literature devoted to the glucose transporter type I deficiency syndrome (synonyms: GLUT1 deficiency syndrome, de Vivo disease), that is a genetically determined disease caused by pathogenic variants of the *SLC2A1* gene. The insufficiency of this protein leads to the disruption of glucose delivery to the brain through the blood-brain barrier. Clinically, the syndrome is manifested by epileptic seizures (mainly as absences or myoclonic seizures), various motor disorders and psychomotor retardation starting from the early age.

Early diagnosis (including molecular genetic analysis of the *SLC2A1* gene) enables us to start treatment and prevent progression of the symptoms, and to provide the family with genetic consultation on the prognosis and risks for the next generations. Ketogenic diet is an effective treatment option for this pathological condition, it can lead to a regression of the clinical manifestations, especially on the early stage.

Key words: children, glucose transporter type I deficiency, GLUT1, *SLC2A1* gen, epilepsy, cognitive impairment, ketogenic diet.

For citation: Gamirova R.G., Afawi Z., Gamirova R.R., Gorobets E.A., Prusakov V.F., Volgina S.Ya. Glucose Transporter 1 deficiency and associated conditions in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(5): 155–158 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-155-158

Дефект гена *SLC2A1*, кодирующего транспортер глюкозы I типа – GLUT1, впервые описан как причина болезни де Виво (синдром дефицита

переносчика глюкозы через гематоэнцефалический барьер) в 1991 г. [1]. Синдром дефицита GLUT1 характеризуется задержкой психомоторного раз-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна – к.м.н., доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии, доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X
e-mail: r-gamirov@mail.ru

Афави Заид – д.м.н. (MD, MPH, PhD), клинический координатор генетических исследований эпилепсии в Израиле, Тель-Авивский университет, Медицинский центр Суракки, ORCID: 0000-0002-1121-9513
e-mail: afawi@post.bgu.ac.il

Израиль, Тель-Авив, P.O. Box 15249, Beer-Sheva 84120

Гамирова Регина Ринатовна – студентка 6-го курса Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета,

ORCID: 0000-0003-0441-9418

Горобец Елена Анатольевна – к.фил.н., доц., зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета,
ORCID: 0000-0002-3859-5543

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Прусаков Владимир Федорович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии,
ORCID: 0000-0002-2866-4031

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0002-4147-2309

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

вития с раннего возраста, микроцефалией, атаксией и фармакорезистентной ранней детской эпилептической энцефалопатией. В последнее время клиническая картина недостаточности GLUT1 и знания о патофизиологии данного заболевания значительно расширились. Дефект GLUT1 может также вызывать особый тип двигательного расстройства, а именно пароксизмальную дискинезию, вызванную физической нагрузкой [2, 3], которая может возникать как изолированно, так и в сочетании с эпилептическими припадками; различные формы абсансных эпилепсий, в частности детскую абсансную эпилепсию [4], абсансную эпилепсию с ранним началом [5], синдром хореоатетоза/спастичности [6], альтернирующую гемиплегию [7, 8]. Клинические симптомы синдрома дефицита GLUT1 провоцируются и усиливаются при голодании, физической нагрузке, увеличении интервалов между приемами пищи; состояние улучшается после еды.

Несмотря на то что заболевания, ассоциированные с дефицитом GLUT1, встречаются редко, их ранняя диагностика имеет высокую клиническую значимость, так как используемая в качестве терапии кетогенная диета очень эффективна. Лечение улучшает состояние больных или приводит к регрессу симптомов, особенно в случае раннего назначения [8].

Генетика и патофизиология состояний, ассоциированных с дефицитом GLUT1

При синдроме дефицита GLUT1 в гене *SLC2A1* обнаруживают мутации, которые обуславливают уменьшение транспорта глюкозы через клеточную мембрану [3]. По данным исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии, при этом снижается метаболизм глюкозы в базальных ганглиях [2]. Глюкоза служит основным источником энергии для мозга, в том числе для процессов высвобождения нейротрансмиттеров, синаптической активности. Диффузия глюкозы через гематоэнцефалический барьер зависит от ряда переносчиков. Белок GLUT1 является ключевым посредником, ответственным за доставку глюкозы через гематоэнцефалический барьер [9]. Кодированный GLUT1 ген *SLC2A1* состоит из 10 экзонов и 9 интронов, локализующихся на коротком плече хромосомы 1 (1p34.2). В настоящее время описано более 150 вариантов патогенных мутаций—точковые мутации, в том числе нонсенс, миссенс-мутации, делеции/инсерции, варианты сайта сплайсинга, ведущие к сдвигу рамки считывания и инициации трансляции, а также крупномасштабные делеции и вариации числа копий [10].

Семейство белков GLUT состоит из трех подклассов и включает 12 разновидностей белков. Другой основной транспортер глюкозы в мозг — GLUT3, однако последние исследования не подтвердили клинической значимости мутаций этого пере-

носчика для развития эпилепсии и пароксизмальных расстройств движения [11]. Таким образом, доминирующая роль в транспорте глюкозы через гематоэнцефалический барьер принадлежит белку GLUT1.

Между генотипом и фенотипом при дефиците GLUT1 существует сложная связь. Например, эпилептическая энцефалопатия GLUT1 часто (хотя и не исключительно) связана с гаплонедостаточностью [12].

В большинстве случаев заболевание возникает вследствие гетерозиготной мутации в гене *SLC2A1*, появляющейся преимущественно *de novo*. Реже происходит наследование от родителей по аутосомно-доминантному типу, при этом у родителя, несущего патогенную мутацию *SLC2A1*, возможна легкая форма заболевания. Возможным объяснением более мягкого фенотипа может быть сниженная активность белкового продукта, а не полная потеря функции [7]. Имеются также сообщения о редком аутосомно-рецессивном наследовании заболевания [13, 14].

Эпилепсия при дефиците GLUT1

Приблизительно в 90% случаев пациенты с синдромом дефицита GLUT1 имеют эпилептические приступы [9]. Дефицит GLUT1 связан с широким спектром эпилепсий. Исторически ранее всех была описана тяжелая классическая энцефалопатия GLUT1 с трудно поддающимися лечению приступами, с началом в раннем возрасте, персистирующей гипогликоррахией в сочетании с пароксизмальными нарушениями движений по типу дискинезий, умственной отсталостью и прогрессирующей микроцефалией. Кроме того, дефицит GLUT1 служит причиной абсансной эпилепсии с ранним началом, продолжающейся до взрослой жизни. Отдельные случаи могут быть фенотипически неотличимы от распространенных форм идиопатических генерализованных эпилепсий [12]. Другой тяжелый фенотип при дефиците GLUT1 — эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами, абсансами и статусом абсансов. Приступы часто сочетаются с задержкой развития или атаксией.

Дефицит GLUT1 обнаруживают у 10% пациентов с абсансной эпилепсией с ранним началом, у 5% — с миоклонически-астатической эпилепсией и у 1% — с генетической идиопатической генерализованной эпилепсией. Таким образом, более легкие фенотипы дефицита GLUT1 представлены идиопатическими генерализованными эпилепсиями с началом в диапазоне от раннего детства до взрослой жизни. Они имеют фенотипическое сходство с классическими синдромами идиопатической генерализованной эпилепсии, такими как детская абсансная эпилепсия, юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия и, реже, эпилепсия с изолированными судорожными припадками. Указанные формы идиопатической генерализованной эпилепсии, как правило, отвечают на лечение противоэпилептическими препаратами. Может также возникать фокальная эпилепсия,

но часто в сочетании с генерализованными приступами или генерализованной пик-волновой активностью [12].

Таким образом, мутации *SLC2A1* преимущественно связаны с генерализованными припадками, в большинстве случаев проявляющимися абсансными или миоклоническими приступами. Тот факт, что мутации *SLC2A1* чаще встречаются у больных эпилепсиями с началом в раннем детском возрасте, включая абсансную эпилепсию с ранним дебютом и миоклонически-астатическую эпилепсию [5, 9, 12, 15–17], наводит на мысль о возможных механизмах возрастной зависимости. Это явление может быть объяснено возрастными изменениями созревания мозга и транспорта глюкозы, как показано с помощью позитронной томографии [18], и возрастной экспрессией гена *SLC2A1* [19].

Таким образом, можно констатировать, что молекулярно-генетический анализ *SLC2A1* оправдан у всех детей с абсансными приступами, особенно в случае начала припадков до 4-летнего возраста. Это позволит рано подключить эффективное лечение и провести генетическое консультирование семьи [5].

Умственная отсталость и двигательные нарушения

Тяжелая фармакорезистентная эпилептическая энцефалопатия при дефиците GLUT1 обычно ведет к умственной отсталости. Изолированная умственная отсталость редко встречается у лиц с дефектом GLUT1 и обычно неярко выражена.

Тяжесть пароксизмальной дискинезии, вызванной физической нагрузкой, варьирует и может быть легкой даже у пациентов с рефрактерной эпилепсией. В то же время тяжелые двигательные расстройства с дискинезией, атаксией, спастичностью и умственной отсталостью могут не сочетаться с судорогами [19].

Диагностика

Диагностика синдрома дефицита GLUT1 имеет значение для адекватного лечения пациентов и генетического консультирования. Дефицит GLUT1 следует подозревать в случае, если в родословной предполагается наличие идиопатической генерализованной эпилепсии или пароксизмальной дискинезии, вызванной физической нагрузкой, с аутосомно-доминантным типом наследования. Сочетание эпилепсии с легкой пароксизмальной дискинезией при нагрузке — важный и полезный диагностический признак. Эпилепсия, вызванная дефицитом GLUT1, может варьировать среди родственников от легкой фокальной эпилепсии до эпилепсии с генерализованными припадками с развитием у некоторых пациентов тяжелой эпилептической энцефалопатии [12, 19].

Если на основании клинических данных предполагается дефицит GLUT1, то для измерения абсолютного уровня глюкозы в спинномозговой жидкости проводится люмбальная пункция. Традиционно пато-

гномичным для дефицита GLUT1 (характерно для 90% случаев) считалось содержание глюкозы в спинномозговой жидкости $<2,2$ ммоль/л, при соотношении уровня в ликворе и сыворотке крови $<0,45$. С течением времени при распознавании более мягких фенотипов диагностические критерии изменились. В частности, у некоторых пациентов с генетически подтвержденным дефицитом GLUT1 обнаружен уровень глюкозы в ликворе немного ниже 3,3 ммоль/л [13]. Недавние исследования семей с пароксизмальной дискинезией, вызванной физической нагрузкой, показывают, что при более мягком дефиците GLUT1 соотношение уровня глюкозы в ликворе и сыворотке крови может быть от 0,45 до 0,6 и перекрывать нормальный диапазон. При этом не выявлено четкой взаимосвязи между указанным соотношением и тяжестью заболевания. Изучение мягких вариантов дефицита GLUT1 еще только начинается; более точные пороговые значения будут определены в ходе дальнейших исследований. Для диагностики может быть использован дополнительный биохимический маркер — анализ поглощения глюкозы эритроцитами [19].

Молекулярно-генетический анализ на наличие мутации гена *SLC2A1* методом секвенирования — наилучшая диагностическая стратегия [12]. Точная диагностика синдрома дефицита GLUT1 позволяет вовремя начать терапию и провести генетическое консультирование семьи. Вариабельность клинической картины вплоть до вариантов катастрофического течения заболевания требует решения вопроса прогнозирования риска для потомства и необходимости пренатального тестирования.

Лечение

Кетогенная диета представляет собой предпочтительный метод лечения энцефалопатии, обусловленной дефицитом GLUT1. Некоторые пациенты чувствительны к лекарственным препаратам, однако отдельные больные резистентны к терапии противосудорожными средствами. В качестве варианта лечения таких пациентов следует рассматривать кетогенную диету. Такая диета, обеспечивая синтез кетоновых тел в качестве альтернативного источника энергии для мозга, позволяет обойти проблему транспорта глюкозы, имитируя условия, возникающие при голодании. Кетогенная диета может быть очень эффективной и в качестве дополнительной терапии у пациентов с различными формами тяжелой фармакорезистентной эпилепсии. Для коррекции когнитивных нарушений диета менее эффективна, однако во многих исследованиях продемонстрировано улучшение познавательных функций больных [20–22].

Раннее постнатальное тестирование позволяет определиться с необходимостью кетогенной диеты у детей с энцефалопатией, обусловленной дефицитом GLUT1. Кетогенная диета улучшает состояние больных или способствует регрессу симптомов [20–22].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. De Vivo D.C., Trifiletti R.R., Jacobson R.I., Ronen G.M., Behmand R.A., Harik S.I. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *New England J Med* 1991; 325(10): 703–709. DOI: 10.1056/NEJM199109053251006
2. Suls A., Dedeken P., Goffin K., Van Esch H., Dupont P., Cassiman D. et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131(7): 1831–1844. DOI: 10.1093/brain/awn113
3. Weber Y.G., Storch A., Wuttke T.V., Brockmann K., Kempfle J., Maljevic S. et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008; 118(6): 2157–2168. DOI: 10.1172/JCI34438
4. Striano P., Weber Y.G., Toliat M.R., Schubert J., Leu C., Chaimana R. et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2012; 78(8): 557–562. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318247ff54
5. Suls A., Mullen S.A., Weber Y.G., Verhaert K., Ceulemans B., Guerrini R. et al. Early onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009; 66(3): 415–419. DOI: 10.1002/ana.21724
6. Weber Y.G., Kamm C., Suls A., Kempfle J., Kotschet K., Schüle R. et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology* 2011; 77(10): 959–964. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e0479
7. Rotstein M., Doran J., Yang H., Ullner P.M., Engelstad K., De Vivo D.C. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 2009; 73(23): 2042–2044. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c55ebf
8. Becker F., Schubert J., Weckhuysen S., Suls A., Grüniger S., Korn-Merker E. et al. Do Glut1 (glucose transporter type 1) defects exist in epilepsy patients responding to a ketogenic diet? *Epilepsy Res* 2015; 114: 47–51. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.04.012
9. Peeraer A., Damiano J.A., Bellows S.T., Scheffer I.E., Berkovic S.F., Mullen S.A. et al. Evaluation of GLUT1 variation in non-acquired focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2017; 133: 54–57. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2017.04.007
10. Leen W.G., Klepper J., Verbeek M.M., Leferink M., Hofste T., van Engelen B.G. et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655–670. DOI: 10.1093/brain/awp336
11. Hildebrand M.S., Damiano J.A., Mullen S.A., Bellows S.T., Oliver K.L., Dahl H.H.M. et al. Glucose metabolism trans-
porters and epilepsy: Only GLUT 1 has an established role. *Epilepsia* 2014; 55(2): e18–e21. DOI: 10.1111/epi.12519
12. Mullen S.A., Suls A., De Jonghe P., Berkovic S.F., Scheffer I.E. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010; 75(5): 432–440. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181eb58b4
13. Liu Y.C., Lee J.W.A., Bellows S.T., Damiano J.A., Mullen S.A., Berkovic S.F. et al. Evaluation of non-coding variation in GLUT1 deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(12): 1295–1302. DOI: 10.1111/dmcn.13163
14. Rotstein M., Engelstad K., Yang H., Wang D., Levy B., Chung W.K. et al. Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Ann Neurol* 2010; 68(6): 955–958. DOI: 10.1002/ana.22088
15. Mullen S.A., Marini C., Suls A., Mei D., Della Giustina E., Buti D. et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011; 68(9): 1152–1155. DOI: 10.1001/archneurol.2011.102
16. Arsov T., Mullen S.A., Rogers S., Phillips A.M., Lawrence K.M., Damiano J.A. et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012; 72(5): 807–815. DOI: 10.1002/ana.23702
17. Arsov T., Mullen S.A., Damiano J.A., Lawrence K.M., Huh L.L., Nolan M. et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia* 2012; 53(12): e204–e207. DOI: 10.1111/epi.12007
18. Chugani H.T., Phelps M.E. Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science* 1986; 231(4740): 840–843. DOI: 10.1126/science.3945811
19. Muhle H., Helbig I., Frislev T.G., Suls A., von Spiczak S., Klitten L.L. et al. The role of SLC2A1 in early onset and childhood absence epilepsies. *Epilepsy Res* 2013; 105(1–2): 229–233. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2012.11.004
20. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H., Lawson M.S., Edwards N., Fitzsimmons G. et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500–506. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9
21. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H., Lawson M.S., Edwards N., Fitzsimmons G. et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1109–1117. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x
22. Nei M., Ngo L., Sirven J.L., Sperling M.R. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure* 2014; 23(6): 439–442. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.015

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Исследование выполнено при финансовой поддержке
РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.

The reported study was funded by Russian Foundation
for Basic Research (RFBR) according
to the research project №17-29-09096.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного
возможного конфликта интересов.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence
of conflict of interests.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер

С.Я. Волгина¹, Д.И. Садыкова¹, Е.А. Николаева², Е.И. Паламарчук³

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

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

The hematopoietic stem cell transplantation in children with Hurler syndrome

S.Ya. Volgina¹, D.I. Sadykova¹, E.A. Nikolaeva², E.I. Palamarchuk³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

³The First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Статья посвящена вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с тяжелой формой мукополисахаридоза I типа — синдромом Гурлер. Показано, что этот метод лечения рекомендован для применения у пациентов в возрасте до 2,5 года с достаточно высоким коэффициентом психомоторного развития. Согласно клиническим рекомендациям трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток проводят в соответствии с традиционными высокодозовыми схемами кондиционирования, которые были разработаны, чтобы обеспечить интенсивную иммуносупрессию для предотвращения отторжения трансплантата. В настоящее время рекомендуется использовать режим кондиционирования сниженной интенсивности. Международное многоцентровое исследование оценило долгосрочный исход у больных с синдромом Гурлер и подтвердило улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер), патогенетическое лечение, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Для цитирования: Волгина С.Я., Садыкова Д.И., Николаева Е.А., Паламарчук Е.И. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 159–164. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-159-164

The article describes the transplantation of hematopoietic stem cells (HSC) in children with severe form of mucopolysaccharidosis type I — Hurler syndrome. This method is recommended for the patients under 2.5 years with a high rate of psychomotor development. According to clinical guidelines, HSC is performed according to traditional high-dose, chemotherapy-based conditioning regimens which provide intense immunosuppression to prevent graft rejection. Currently, it is recommended to use a reduced-intensity conditioning mode. An international multicenter study assessed the long-term outcome in patients with Hurler syndrome and confirmed improvements in life quality and expectancy.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome), pathogenetic treatment, hematopoietic stem cell transplantation.

For citation: Volgina S.Ya., Sadykova D.I., Nikolaeva E.A., Palamarchuk E.I. The hematopoietic stem cell transplantation in children with Hurler syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 159–164 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-159-164

Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер) — редкое генетическое заболевание, имеющее аутомно-рецессивный тип наследования. Заболевание обусловлено недостаточностью фермента α-L-идуронидазы, участвующего в катаболизме сложных полисахаридов — гликозаминогликанов.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309
e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6662-3548

420011 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220
125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Паламарчук Елена Игоревна — студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9

В результате дефицита фермента происходит накопление гепарансульфата и дерматансульфата в лизосомах, что приводит к прогрессирующей клеточной и полиорганной дисфункции.

Начальные клинические признаки заболевания появляются на первых месяцах жизни — трудности грудного вскармливания, затруднение дыхания ребенка во время акта сосания (обусловлено особенностями строения носоглотки). В течение нескольких месяцев постепенно формируется «гурлер-подобный» фенотип (огрубление черт лица, увеличение размеров головы, короткая шея и др.), появляются гепатоспленомегалия, пупочные/пахово-мошоночные грыжи, задержка роста, скелетные деформации, ограничение подвижности мелких и крупных суставов, помутнение роговицы, снижение слуха, признаки поражения сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Дети часто болеют ринитом, риносинуситом, отитом; наблюдаются когнитивные расстройства и нарушения поведения (см. таблицу) [1–3].

Таблица. Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта мукополисахаридоза I типа [1]
Table. The severity of clinical manifestations depending on the age of debut of mucopolysaccharidosis type I [1]

Система	Симптомы/Нарушения	Новорожденные	Младенцы	Дети	Подростки
Сердечно-сосудистая	Кардиомиопатия	—	+	+	+
	Коронарная болезнь сердца	—	+	+	+
	Утолщение створок клапанов	—	++	+++	+++
Центральная нервная	Нарушение поведения	—	—	±	—
	Цервикальная миелопатия	—	—	++	++
	Гидроцефалия	—	++	++	++
	Регресс развития	—	++	+++	±
	Судороги	—	±	±	—
	Нарушение глотания	—	+	+	+
Пищеварительная	Диарея	—	+	+	+
	Гепатоспленомегалия	—	++	+++	+++
Органы слуха	Потеря слуха	—	±	+	+
	Рецидивирующий средний отит	—	++	++	++
Органы зрения	Помутнение роговицы	—	+	+++	+++
	Глаукома	—	±	+	—
	Дистрофия сетчатки	—	±	±	++
	Нестабильность атлanto-окципитального сочленения	—	±	+	+
Скелетно-мышечная	Туннельный карпальный синдром	—	±	++	++
	Грубые черты лица	—	++	+++	++
	Дисплазия тазобедренных суставов	—	+	++	++
	Множественный дизостоз	—	+++	+++	++
	Вальгусная деформация голеней	—	±	±	±
	Грыжи	—	++	++	++
	Контрактуры суставов	—	++	+++	+++
	Кифоз	—	+	++	+
	Макроцефалия	—	+++	+++	++
Дыхательная	Обструктивное апноэ во сне	—	+	++	+++
	Обструкция верхних дыхательных путей	—	±	++	+++

Примечание. «—» — симптомы/нарушения отсутствуют; «±» — встречаются иногда; «+» — редко; «++» — нечасто; «+++» — часто.

Согласно современным рекомендациям выделяют тяжелую (синдром Гурлер) и более легкие (Гурлер-Шейе— и Шейе—синдромы) формы мукополисахаридоза I типа. Дети с тяжелой формой заболевания обычно умирают в возрасте от 5 до 10 лет, в основном от сердечной недостаточности. Специфическое патогенетическое лечение пациентов значительно улучшило качество и продолжительность их жизни и исход болезни.

В 1980 г. трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [2] впервые показала перспективность ее использования, и в настоящее время принята в качестве стандарта лечения пациентов с тяжелой формой мукополисахаридоза I типа [3]. С 2001 г. стал

доступным другой вид патогенетического лечения — ферментозаместительная терапия с использованием ларонидазы [4]. Терапевтическая основа для обоих вариантов лечения заключается в том, что фермент α -L-идуронидаза может поглощаться клетками-реципиентами через рецептор маннозо-6-фосфата и затем перемещаться в лизосомы, где и происходит опосредованный гидролиз гликозаминогликанов.

Первоначально лучшие результаты были получены при использовании стволовых клеток костного мозга или пуповинной крови совместимых по HLA родственных доноров [5]. В настоящее время появились обнадеживающие результаты с подобранными по системе HLA неродственными донорами, особенно

с использованием стволовых клеток пуповинной крови. В результате совершенствования методов типирования по системе HLA с последующей поддерживающей терапией выживаемость пациентов увеличилась и в настоящее время в учреждениях, специализирующихся на трансплантации при болезнях обмена веществ, достигает 85%, хотя риск угрозы для жизни детей сохраняется высоким [6–13].

Медицинские показания к трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток регламентированы приказом МЗ РФ от 12 декабря 2018 г. № 875н [14]. Клиническая эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток зависит от возраста ребенка на момент оперативного вмешательства, степени тяжести клинических проявлений, особенно состояния сердечно-сосудистой и нервной систем, а также биологических особенностей донора и возможности достичь стабильной приживаемости трансплантата без развития реакции трансплантата против хозяина. Наилучший клинический исход наблюдался у детей в возрасте до 2,5 года с высоким коэффициентом психомоторного развития [1].

Примечательно, что донорские клетки приживаются даже в головном мозге, тем самым обеспечивая ферментом ткани ЦНС, останавливая снижение нейрокогнитивной функции у большинства пациентов [15]. Установлено, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Однако сформированные изменения клапанов сердца, скелета [16], роговицы глаз полностью не исчезают [1, 17].

Ферментозаместительная терапия была введена для лечения менее тяжелых, висцеральных форм мукополисахаридоза I типа, и в настоящее время является стандартом лечения пациентов без неврологических нарушений, поскольку фермент не преодолевает гематоэнцефалический барьер [18].

В литературе имеются данные о комбинации использования ферментозаместительной терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [19–21]. Комбинированная терапия — фактически новый стандарт лечения пациентов с синдромом Гурлер. Такой подход основан на выявлении в ходе предтрансплантационного курса рисков, которые связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью во время и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. К наиболее значимыми среди этих рисков относятся заболевания верхних и нижних отделов легких [22]. Для всех пациентов с мукополисахаридозом I типа, которым рекомендуется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, J. Tolat и соавт. (2010) [23] предлагают использовать комбинированную терапию с целью снижения угрожающих жизни осложнений после трансплантации.

Согласно клиническим рекомендациям трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время проводится в соответствии с традиционными высокодозовыми, основанными на химиотерапии схемами кондиционирования [1]. Ей традиционно предшествует миелоаблативная доза бусульфана в сочетании с циклофосфамидом. Такая схема лечения наиболее распространена [24–26]. Она была разработана, чтобы обеспечить интенсивную иммуносупрессию для предотвращения отторжения трансплантата. Однако, несмотря на эффективность, эта схема приводит к значительному риску заболеваемости и 10–30% риску трансплантационной смерти у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ [22]. Кроме того, воздействие высоких доз указанных препаратов у пациентов с мукополисахаридозом I типа могут привести к развитию поздних осложнений (катаракта, эндокринопатии, нарушения функции легких и сердца, злокачественные новообразования). Так, дети с мукополисахаридозом I типа с раннего возраста имеют проблемы с ростом. Одни исследователи предполагают, что линейное увеличение длины тела может сохраняться после процедуры трансплантации клеток, однако другие в долгосрочной перспективе это отрицают [27].

Положительная динамика, наблюдаемая после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности, сопровождается улучшением функции легких в виде уменьшения обструктивных симптомов и снижения частоты апноэ во сне [28]. Долгосрочные сердечно-сосудистые осложнения редко связаны только с воздействием циклофосфамида и бусульфана. В результате трансплантации сохраняется функция миокарда, а его гипертрофия регрессирует и у пациентов не развиваются сердечная недостаточность или поражение коронарных артерий. Однако деформации митрального и аортального клапанов сохраняются и продолжают прогрессировать [29]. Нейрокогнитивную функцию удастся успешно стабилизировать (а в некоторых случаях улучшить) и предотвратить дальнейшее прогрессирующее неврологическое ухудшение, если трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена на ранней стадии заболевания, т.е. до повреждения ЦНС [6, 27, 28, 30].

Показано, что проведение кондиционирования при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток может повлиять на формирование костей, приводя к развитию остеопении и остеопороза. Со временем это состояние может быть обратимым или потребовать дальнейшей коррекции с помощью препаратов витамина D и кальция или иногда лечения бисфосфонатами.

Следует подчеркнуть, что после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток улучшается подвижность суставов, уменьшаются проблемы, связанные с одонтоидной гипоплазией и кранио-

цервикальным стенозом [31]. Изучение краниоцервикального перехода путем магнитно-резонансной томографии у пациентов с синдромом Гурлер показало стабильные или улучшенные параметры в 67% случаев. Однако, несмотря на благотворное влияние трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на некоторые костно-мышечные проявления, у больных часто наблюдаются скелетные нарушения, и общая тяжесть ортопедических расстройств остается значительной. По наблюдениям авторов [32–34], такие проявления, как груднопоясничный кифоз, сколиоз, дисплазия тазобедренного сустава, *genu valgum*, карпальный туннельный синдром у пациентов прогрессировали и обуславливали необходимость хирургического вмешательства. Через 6 лет после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 47% больных были частично зависимы от инвалидных колясок, 10% передвигались только с помощью инвалидных колясок и 25% регулярно испытывали боль в позвоночнике, бедрах и нижних конечностях из-за наличия ортопедических проблем.

Важно отметить, что после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов в течение всей жизни сохраняется повышенный риск развития злокачественных новообразований (в 10 раз выше, чем в общей популяции) [35, 36]. Кроме того, риск смерти у них в 2 раза выше, чем среди населения в целом [37].

В 2015 г. закончено международное многоцентровое исследование, которое позволило оценить долгосрочный исход у больных с синдромом Гурлер после успешной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В ретроспективный анализ были включены 217 пациентов со средним периодом наблюдения 9,2 года. Анализировались результаты нервно-психического развития и роста, рассматривались исходы в плане ортопедических осложнений, состояния нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, а также зрения и слуха. Важным доказательством эффективности лечения служит сохранение когнитивной функции

в посттрансплантационном периоде развития. Нормальный уровень фермента α -L-идурунидазы и достижение полного донорского химеризма, полученного после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, были весьма важными предикторами хорошего долгосрочного результата [38].

В настоящее время показано, что стабильный смешанный химеризм при синдроме Гурлер может быть достигнут при использовании режима кондиционирования сниженной интенсивности [39], который включает флударабин 150 мг/м², мелфалан 140 мг/м² с введением анти timоцитарного глобулина (АТГАМ) 60 мг/кг [40] или бусульфан 10 мг/кг + тиофосфамид 750 мг/м² + циклофосфамид 120 мг/кг + АТГАМ 90 мг/кг. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» применяли циклоспорин А в дозе 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в комбинации с метотрексатом (10 мг/м²) или микофенолата мофетилем (15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 30 дней) [41, 42] или циклофосфамид [43].

Таким образом, в настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток принята в качестве стандарта лечения больных с тяжелой формой мукополисахаридоза I типа. Это вмешательство должно проводиться на ранней стадии заболевания, т.е. до наступления необратимых изменений в головном мозге. Внедрение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток существенно изменило качество и продолжительность жизни пациентов с синдромом Гурлер. Стратегии кондиционирования с пониженной интенсивностью оказались более успешными в снижении заболеваемости и смертности.

Крайне важными остаются своевременная диагностика заболевания и направление больных детей к специалистам междисциплинарного центра, имеющих опыт в мониторинге и оказании специализированной помощи пациентам с мукополисахаридозом I типа, особенно после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мукополисахаридоз I типа у детей. Клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения. М., 2016; 36. [Mucopolysaccharidosis type I in children. Clinical guidelines, approved by the Ministry of health. Moscow, 2016; 36 (in Russ.)]
2. Clarke L.A., Heppner J. Mucopolysaccharidosis Type I. GeneReviews. 2016; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>.
3. Волгина С.Я. Мукополисахаридоз I: вопросы диагностики и лечения. Практическая медицина 2013; 6(75): 61–67. [Volgina S.Ja. Mucopolysaccharidosis I: diagnosis and treatment. Prakticheskaya meditsina 2013; 6(75): 61–67 (in Russ.)]
4. Kakkis E.D., Muenzer J., Tiller G.E., Waber L., Belmont J., Passage M. et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med 2001; 344: 182–188. DOI: 10.1056/NEJM200101183440304
5. Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J., Byrom N., Chambers D., Henry K. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. Lancet 1981; 2: 709–712.
6. Peters C., Shapiro E.G., Anderson J., Henslee-Downey P.J., Klemperer M.R., Cowan M.J. et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. Blood 1998; 91: 2601–2608.
7. Boelens J.J., Rocha V., Aldenhoven M., Wynn R., O'Meara A., Michel G. et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syn-

- drome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 618–625. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.01.020
8. Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koning T.J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 485–498. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.01.009
9. Prasad V.K., Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol* 2010; 148(3): 356–372. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07974.x
10. Prasad V.K., Kurtzberg J. Umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 643–651. DOI: 10.1038/bmt.2009.290
11. Prasad V.K., Mendizabal A., Parikh S.H., Szabolcs P., Driscoll T.A., Page K. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood* 2008; 112: 2979–2989. DOI: 10.1182/blood-2008-03-140830
12. Vellodi A., Young E.P., Cooper A., Wraith J.E., Winchester B., Meaney C. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child* 1997; 76: 92–99. DOI: 10.1136/adc.76.2.92
13. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Киргизов К.Г. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011; 90(4): 12–16. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trahtman P.E., Maschan A.A., Rumjancev A.G., Kirgizov K.G. Results of twenty years of experience in hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2011; 90(4): 12–16 (in Russ.)]
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 декабря 2018 г. № 875н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 567н». <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-12.12.2018-N-875n/> [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 12, 2018 № 875n “On approval of the Procedure for the provision of medical care for diseases (conditions) for the treatment of which bone marrow transplantation (transplantation) and hematopoietic stem cells are used and amendments to the Procedure for the provision of medical care on the profile “surgery (transplantation of human organs and (or) tissues)”, approved by order of the Ministry of health of the Russian Federation of October 31, 2012 № 567n” (in Russ.)]
15. Krivit W., Sung J.H., Shapiro E.G., Lockman L.A. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant* 1995; 4: 385–392.
16. Langereis E.J., den Os M.M., Breen C., Jones S.A., Knaven O.C., Mercer J. et al. Progression of Hip Dysplasia in Mucopolysaccharidosis Type I Hurler After Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Bone Joint Surg* 2016; 98(5): 386–395. DOI: 10.2106/JBJS.O.00601
17. Conner T., Cook F., Fernandez V., Rascati K., Rangel-Miller V. An online survey on burden of illness among families with post-stem cell transplant mucopolysaccharidosis type I children in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 48. DOI: 10.1186/s13023-019-1027-3
18. Wraith J.E. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 489–506. DOI: 10.1517/14656566.6.3.489
19. Wynn R.F., Mercer J., Page J., Carr T.F., Jones S., Wraith J.E. Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr* 2009; 154: 135–139. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.07.004
20. Cox-Brinkman J., Boelens J.J., Wraith J.E., O'meara A., Veys P., Wijburg F.A. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 17–21. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705401
21. Tolar J., Grewal S.S., Bjoraker K.J., Whitley C.B., Shapiro E.G., Charnas L., Orchard P.J. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 531–535. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705934
22. Orchard P.J., Milla C., Braunlin E., DeFor T., Bjoraker K., Blazar B.R. et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1239–1246. DOI: 10.1038/bmt.2009.319
23. Tolar J., Baker K.S., Orchard P.J. Hematopoietic stem cell transplantation for metabolic storage diseases. *Cellular Therapy and Transplantation* 2010; 2(7): 1–11. DOI: 10.3205/ctt-2010-en-000075.01
24. Jacobson P., Park J.J., DeFor T.E., Thrall M., Abel S., Krivit W., Peters C. Oral busulfan pharmacokinetics and engraftment in children with Hurler syndrome and other inherited metabolic storage diseases undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 855–861. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703010
25. Peters C., Shapiro E.G., Anderson J., Henslee-Downey P.J., Klemperer M.R., Cowan M.J. et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998; 91: 2601–2608.
26. Peters C., Balthazor M., Shapiro E.G., King R.J., Kollman C., Hegland J.D. et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996; 87: 4894–4902.
27. Souillet G., Guffon N., Maire I., Pujol M., Taylor P., Sevin F. et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated hematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1105–1117. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704105
28. Whitley C.B., Belani K.G., Chang P.N., Summers C.G., Blazar B.R., Tsai M.Y. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet* 1993; 46: 209–218. DOI: 10.1002/ajmg.1320460222
29. Braunlin E.A., Stauffer N.R., Peters C.H., Bass J.L., Berry J.M., Hopwood J.J., Krivit W. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 882–886. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00909-3
30. Shapiro E.G., Lockman L.A., Balthazor M., Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 413–429.
31. Hite S.H., Peters C., Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol* 2000; 30: 464–470.
32. Field R.E., Buchanan J.A., Copplemans M.G., Aichroth P.M. Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. Effect on skeletal development. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 975–981.

33. Wraith J.E., Alani S.M. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child* 1990; 65: 962–963.
34. Schmidt M., Breyer S., Löbel U., Yazar S., Stücker R., Ullrich K. et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11:93. DOI: 10.1186/s13023-016-0470-7
35. Baker K.S., DeFor T.E., Burns L.J., Ramsay N.K., Neglia J.P., Robison L.L. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1352–1358.
36. Bhatia S., Ramsay N.K., Steinbuch M., Dusenbery K.E., Shapiro R.S., Weisdorf D.J. et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3633–3639.
37. Bhatia S., Francisco L., Carter A., Sun C.L., Baker K.S., Gurney J.G. et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007; 110: 3784–3792. DOI: 10.1182/blood-2007-03-082933
38. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J., O'Meara A., Veys P., Fischer A. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015; 125:2164–2172. DOI: 10.1182/blood-2014-11-608075
39. Storb R., Yu C., Barnett T., Wagner J.L., Deeg H.J., Nash R.A. et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997; 89: 3048–3054.
40. Боровкова А.С., Станчева Н.В., Разумова С.В., Паина О.В., Кожокаръ П.В., Рац А.А. и др. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз у пациентов с синдромом Гурлера. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2(3): 51–57. [Borovkova A.S., Stancheva N.V., Razumova S.V., Paina O.V., Kozhokar' P.V., Rac A.A. et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced dose intensity conditioning in patients with Hurler syndrome. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii* 2015; 2(3): 51–57 (in Russ.)]
41. Киргизов К.И., Пристанкова Е.А., Сидорова Н.В., Константинова В.В., Пурбуева Б.Б., Финк О.С. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер — эффективность миелоаблативного кондиционирования. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2(3): 46–50. [Kirgizov K.I., Pristanskova E.A., Sidorova N.V., Konstantinova V.V., Purbueva B.B., Fink O.S. et al. Transplantation of hematopoietic stem cells in patients with Hurler syndrome — the effectiveness of myeloablative conditioning. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii* 2015; 2(3): 46–50 (in Russ.)]
42. Боровкова А.С., Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Румянцев А.Г. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер. *Доктор.Ру* 2016; 5(122): 40–44. [Borovkova A.S., Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V., Zubarovskaja L.S., Afanas'ev B.V., Rumjancev A.G. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Hurler syndrome. *Doktor.Ru* 2016; 5(122): 40–44 (in Russ.)]
43. Быкова Т.А., Боровкова А.С., Осипова А.А., Овечкина В.Н., Шевелева П.В., Наджафава К.Ю. и др. Использование профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфамида у пациентов с незлокачественными заболеваниями системы кроветворения и наследственными синдромами, имеющими показания к выполнению аллогенной трансплантации костного мозга. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17(2): 51–58. [Bykova T.A., Borovkova A.S., Osipova A.A., Ovechkina V.N., Sheveleva P.V., Nadzhafava K.Yu. et al. Use of prevention of acute graft-versus-host response based on posttransplant cyclophosphamide in patients with non-malignant hematopoietic diseases and hereditary syndromes that have indications for allogeneic bone marrow transplantation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2018; 17(2): 51–58 (in Russ.)]

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Распространенность различных клинических форм заболевания и вариантов мутаций гена *CYP21A2* при врожденной дисфункции коры надпочечников у детей и подростков в Республике Татарстан

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, А.С. Султанова¹, Д.А. Хабибуллина¹, А.Н. Замалова³

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

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

The prevalence of various clinical forms of the disease and variants of *CYP21A2* gene mutations in congenital adrenal cortical dysfunction in children and adolescents in the Republic of Tatarstan

M.R. Shaydullina^{1,2}, A.S. Sultanova¹, D.A. Khabibullina¹, A.N. Zamalova³

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

³Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Неонатальный скрининг на врожденную дисфункцию коры надпочечников позволяет своевременно диагностировать заболевание и начать заместительную терапию с целью предотвращения тяжелых осложнений заболевания и инвалидизации пациентов.

Цель исследования. Анализ заболеваемости врожденной дисфункцией коры надпочечников у детей в Республике Татарстан после введения неонатального скрининга, а также распространенности различных вариантов мутаций гена *CYP21A2*.

Материал и методы. Проанализированы отчеты о результатах скрининга в Татарстане. Сведения о количестве родившихся детей, выявленных случаях заболевания почерпнуты из статистической формы №12 за период 2006–2018 гг. Материалом для анализа клинических проявлений врожденной дисфункции коры надпочечников у детей послужили истории болезни пациентов, обследованных в отделении эндокринологии Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан.

Результаты. За 2007–2017 гг. по результатам неонатального скрининга в Республике Татарстан выявлены 32 ребенка с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Частота заболевания варьировала от 1:5054 до 1:56 598 новорожденных. Максимальное число больных (11 детей) было зарегистрировано в 2016 г. При молекулярно-генетическом анализе (проведен 24 детям) найдены 8 вариантов мутаций гена *CYP21A2* в гомо- и гетерозиготном состоянии. Наиболее распространенной мутацией оказалась 12spl, обнаруженная в 45,8% случаев.

Заключение. Проведенный анализ подтверждает необходимость дальнейшего изучения особенностей врожденной дисфункции коры надпочечников у детей в различных регионах Республики Татарстан, а также совершенствования организации и проведения неонатального скрининга.

Ключевые слова: дети, врожденная дисфункция коры надпочечников, неонатальный скрининг, ген *CYP21A2*, мутации, молекулярно-генетический анализ.

Для цитирования: Шайдуллина М.Р., Султанова А.С., Хабибуллина Д.А., Замалова А.Н. Распространенность различных клинических форм заболевания и вариантов мутаций гена *CYP21A2* при врожденной дисфункции коры надпочечников у детей и подростков в Республике Татарстан. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 165–170. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-165-170

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) – is one of the versions of inherited enzymopathy. If it was dedected too late, that can lead not only to some fatal consequences, but to patient's death as well. Neonatal screening of CAH allows to detect the disease promptly and start an immediate therapy in order to prevent difficult complications of the disease and patient's disablement.

Aim: Analysis of the frequency of CAH case rate within children in the Republic of Tatarstan (RT) after neonatal screening and also prevalence rate of different clinic forms of empairments and types of gene *CYP21A2*'s mutations.

Methods: Reports of the results of CAH screening by medicogenetic service in RT were analysed. Information about children born, detected cases of CAH was taken from statistic form № 12 "Information on the number of diseases, detected within patient residing in the service area of medical organization, Rosstat" during 2006–2018 yrs. Materials for analysis of health clinic of children's CAH were case histories of patient, observed in endocrinology department of GAUZ "Republican children clinic hospital" Ministry of Health of The Republic of Tatarstan (DRKB MZ RT). Molecular-genetic researches were conducted on the basis of Federal state budgetary institution "National medical center for endocrinology" of the Russian ministry of Health. (FGBU "NMIC of endocrinology) of The Russian ministry of Health) with the support of "Alfa Endo" program CAF charity foundation.

Results: During 2007–2017 yrs. according to the results of neonatal screening 32 children with CAH were detected. The case rate ranged from 1:5054 to 1:56 598 newborn. The maximum of the disease case in RT was detected in 2016 (11 children). With 24 children molecular-genetic analysis was conducted, as a result 24 gene *CYP21A2*'s mutations were detected in homo- and heterozygotic state. The most widely spread mutation turned to be 12spl, which was found in 45,8% of cases.

Conclusion: Conducted analysis confirms the necessity of the further study of the CAH case rate distinctions in different areas and cities of RT, and also upgrade of the organization and performance of the neonatal screening.

Key words: children, congenital adrenal hyperplasia, neonatal screening, *CYP21A2* gene, mutation, molecular-genetic analysis.

For citation: Shaydullina M.R., Sultanova A.S., Khabibullina D.A., Zamalova A.N. The prevalence of various clinical forms of the disease and variants of *CYP21A2* gene mutations in congenital adrenal cortical dysfunction in children and adolescents in the Republic of Tatarstan. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(5): 165–170 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-165-170

Врожденная дисфункция коры надпочечников представляет собой группу аутосомно-рецессивных расстройств, характеризующихся нарушением синтеза кортикостероидов. На основании результатов неонатального скрининга и данных национальных реестров установлено, что частота заболевания колеблется от 1:14 тыс. до 1:18 тыс. рождений [1]. В России, по результатам скрининга, частота данной патологии составляет 1:9500 [2]. В 90–95% случаев врожденная дисфункция коры надпочечников обусловлена мутациями в гене *CYP21A2* (хромосомная локализация 6p21.33), кодирующем фермент 21-гидроксилазу надпочечников. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к неадекватному синтезу кортизола и альдостерона, избыточному синтезу андрогенов, клиническим проявлениям гипокортицизма и гиперандрогении.

По степени выраженности дефицита 21-гидроксилазы врожденная дисфункция коры надпочечников подразделяется на сольтеряющую, простую вирильную и неклассическую формы [3]. По данным литературы, в случае полной потери активности фермента (сольтеряющая форма) наблюдается тесная генотип-фенотипическая корреляция, при частичной (простая вирильная форма, неклассический вариант) – слабая корреляция [4].

При несвоевременной диагностике заболевания возможны летальный исход, неправильная регистрация паспортного пола ребенка, неудовлетворительный конечный рост пациента вследствие раннего закрытия зон роста, что существенно снижает уровень социальной адаптации больных детей. Определение уровня 17-ОН прогестерона – наиболее доступный метод диагностики дефицита 21-гидроксилазы. Данный маркер используется в процедуре неонатального скрининга, введенного с середины 2006 г., в результате которого значительно улучшилась диагностика и распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников выросла более чем в 2 раза [5].

Наиболее современным и информативным методом верификации диагноза является молеку-

лярно-генетическое исследование гена *CYP21A2* на этапе не только постнатальной диагностики, но и генетического консультирования будущих родителей или беременной женщины. Этот метод позволяет подтвердить наличие патологии, а также прогнозировать клиническую форму заболевания по данным Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии [5, 6].

Следующая по распространенности – форма врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11 β -гидроксилазы, проявляющаяся синдромом гиперандрогении в сочетании с артериальной гипертензией у лиц как мужского, так и женского пола вследствие частичного дефекта синтеза кортизола [7].

Цель исследования: определение частоты регистрации врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Татарстан после внедрения неонатального скрининга на данную патологию, определение распространенности различных вариантов мутаций гена *CYP21A2* и анализ генотип-фенотипического соответствия.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование результатов неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников, параметров демографической статистики в Республике Татарстан в период с 2006 по 2017 г., а также анализ историй болезни пациентов. В рамках исследования проанализированы данные медико-генетической службы Республики Татарстан о результатах скрининга на указанное заболевание, а также информация, содержащаяся в статистической форме №12 Росстата и материалах статистики здоровья населения и здравоохранения по Республике Татарстан за 2006–2017 гг. (число детей, родившихся живыми, число обследованных новорожденных и выявленных случаев врожденной дисфункции коры надпочечников) за период 2006–2017 гг. Выводы об особенностях клинического течения заболевания сделаны на основании историй болезни пациентов, получавших стационарное лечение в Детской республиканской клинической больнице Минздрава Республики Татарстан.

Статистическая обработка материала проведена с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel, SPSS 13,0 и методов вариационной статистики: критерий Манна–Уитни (U) для сравнения независимых выборок; критерий χ^2 для сравнения относительных показателей. Статистическую значимость различий оценивали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25-й процентиль; 75-й процентиль], где Me – медиана, 25-й и 75-й процентиля – интерквартильный размах.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Шайдуллина Мария Рустемовна – к.м.н., доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, врач отделения эндокринологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2783-5759
e-mail: zizi97@mail.ru

Султанова Ангелина Сергеевна – студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1995-1140

Хабибуллина Дина Альбертовна – студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8625-7661

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Замалова Альмира Нургизатовна – врач медико-генетической консультации Республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-3189-8453

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

Результаты

Средняя частота врожденной дисфункции коры надпочечников по данным скрининга за период 2007–2017 гг. в Республике Татарстан составила 1:16 260 новорожденных (табл. 1). Ежегодно диагностировалось от 1 до 4 случаев заболевания; в 2016 г. диагноз верифицирован у 11 пациентов и частота врожденной дисфункции коры надпочечников достигла рекордных 1:5054 новорожденных. Неонатальный скрининг в 2017 и 2018 гг. продемонстрировал привычную для Татарстана статистическую картину (3 и 2 ребенка соответственно).

Все пациенты с верифицированным диагнозом имели патологическое значение биохимического маркера при проведении скрининга, что свидетельствует о 100% чувствительности применяемого метода. Специфичность процедуры скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников соответствует 99%.

Наибольшее число случаев заболевания по результатам скрининга зарегистрировано в Казани и Набережных Челнах – 9 и 7 детей соответственно. Следует отметить, что частота патологии в Набережных Челнах статистически значимо преобладает над таковой в столице Татарстана (1:2043 и 1:10 675 соответственно; $p=0,0023$).

Распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Татарстан была достаточно стабильной в период 2010–2015 гг. и находилась на уровне 5,22–5,92 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Вследствие регистрации 11 новых случаев заболевания в 2016 г. данный показатель увеличился до 7,53 на 100 тыс. (см. рисунок).

На 01.01.2018 г. в Республике Татарстан зарегистрирован 61 пациент детского и подросткового возраста с врожденной дисфункцией коры надпочечников (35, или 59% мальчиков: 25, или 41% девочек), из них 51 ребенок 14 лет и младше, 10 подростков в возрасте 15–17 лет. У 60 (98,3%) пациентов выявлен дефицит 21-гидроксилазы, у 1 (1,7%) – дефицит

11 β -гидроксилазы (гипертоническая форма болезни). Наибольшее число пациентов зарегистрировано в Казани и Набережных Челнах – 11 и 12 соответственно. С учетом численности детского и подросткового населения в этих городах распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в Набережных Челнах (10,37 на 100 тыс.) также статистически значимо превышает аналогичный показатель в Казани (4,4 на 100 тыс.; $p=0,036$).

С момента внедрения программы неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников на территории Татарстана (2006–2017 гг.) было диагностировано 32 случая заболевания. В 2017 г. 2 ребенка мужского пола с сольтерющей формой болезни умерли на первом месяце жизни (10-й и 14-й дни жизни) в результате сольтерющего криза острой надпочечниковой недостаточности. Оба ребенка не получали заместительную гормональную терапию, в первом случае из-за смены места жительства после выписки ребенка из родильного отделения Центральной районной больницы и игнорирования матерью процедуры постановки новорожденного на медицинский учет, во втором – в связи с категорическим отказом родителей пациента от лечения.

Таким образом, на основании результатов неонатального скрининга в Республике Татарстан до 01.01.18 на учет с диагнозом «врожденная дисфункция коры надпочечников» были поставлены 30 детей (15 девочек и 15 мальчиков). Начало заместительной терапии приходилось на сроки 6–22 дни жизни. Важно отметить, что всем этим пациентам лечение было начато до появления клинических признаков болезни.

Клинические формы заболевания были распределены следующим образом: сольтерющая форма диагностирована у 29 из 30 детей, простая вирильная – у 1. Сольтерющая форма устанавливалась при наличии у пациента клинически значимой минералокортикоидной недостаточности (эпизоды сольтерющих кризов и/или электролитный дисбаланс и/или существенное повышение уровня ренина

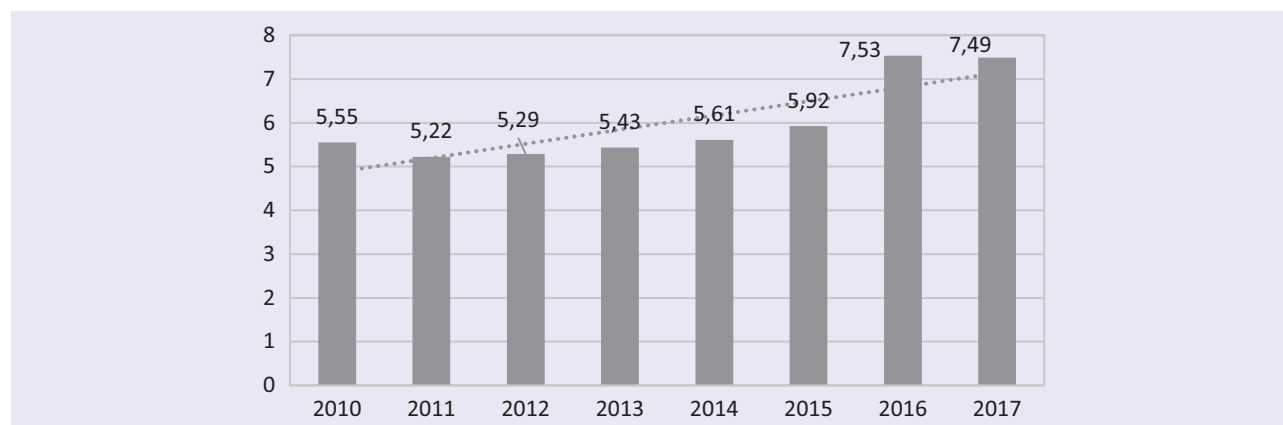


Рисунок. Распространенность (на 100 тыс. населения) врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Татарстан.
Figure. Prevalence (per 100 thousand population) of congenital adrenal hyperplasia in Republic of Tatarstan.

в анамнезе). Простая вирильная форма диагностирована у девочки с неправильным строением наружных гениталий (вирилизация по Prader III степени) без сольтерияющих кризов на протяжении всего времени наблюдения.

У 24 детей исследуемой группы диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом тестировании гена *CYP21A2* (у 4 пациентов генетическое заключение к моменту подготовки статьи не было получено, 2 детям исследование не проводилось). Было обнаружено 8 вариантов мутаций гена *CYP21A2*. У 16 пациентов (7 мальчиков, 9 девочек) выявленные мутации находились в гомозиготном состоянии, у 8 (4 мальчика, 4 девочки) — в гетерозиготном. Описанная у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников мутация Q318W в нашей когорте паци-

ентов не зарегистрирована. Нуклеотидные варианты V237E, 3453S выявлены только у девочек, E3del — у мальчиков в гомозиготном состоянии. Наиболее распространенным в Республике Татарстан генетическим дефектом оказался 12spl, обнаруженный у 11 (45,8%) больных — у 10 детей с сольтерияющей формой и 1 ребенка с простой вирильной формой (табл. 2).

Ориентиром для определения фенотип-генотипического соответствия стали следующие источники [2, 5]: «Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте», «Клинические рекомендации. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте». В исследуемой нами группе

Таблица 1. Результаты неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) в Республике Татарстан

Table 1. The results of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in the Republic of Tatarstan

Год	Число детей, родившихся живыми	Число детей, имеющих патологическое содержание 17ОН-прогестерона на первом этапе скрининга	Число детей, у которых верифицирован диагноз ВДКН	Частота ВДКН
2007	40 892	76	1	1:40 892
2008	44 290	96	1	1:44 290
2009	46 605	81	2	1:23 303
2010	48 791	245	4	1:12 198
2011	50 777	83	2	1:25 389
2012	55 421	360	1	1:55 421
2013	56 458	362	4	1:14 115
2014	56 480	458	2	1:28 240
2015	56 598	497	1	1:56 598
2016	55 592	564	11	1:5054
2017	48 298	180	3	1:16 099

Таблица 2. Распространенность различных вариантов мутаций (n=8) в гене *CYP21A2* у детей (n=24), выявленных по программе неонатального скрининга в Республике Татарстан

Table 2. Prevalence of different mutations (n=8) in the *CYP21A2* gene in children (n=24) identified by the neonatal screening program in the Republic of Tatarstan

Мутация	Частота аллельного варианта, %	Мальчики		Девочки	
		гомозиготное состояние	компаунд-гетерозиготность	гомозиготное состояние	компаунд-гетерозиготность
12spl	33,3	—	3	5	3
R356W	18,8	1	3	2	—
V281L	16,7	2	—	1	2
E3del	12,5	3	—	—	—
I172N	8,3	1	1	—	1
P30L	4,2	—	1	—	1
V237E	2,0	—	—	—	1
3453S	4,2	—	—	1	—

Таблица 3. Соответствие генетического дефекта клинической картине дефицита 21-гидроксилазы

Table 3. Compliance of the genetic defect with clinical picture of 21-hydroxylase deficiency

Мутация	Прогнозируемая клиническая форма	Клиническая форма, количество детей	
		девочки	мальчики
12spl	Сольтерияющая/простая вирильная	Сольтерияющая – 7 Простая вирильная – 1	Сольтерияющая – 3
r356W	Сольтерияющая/простая вирильная	Сольтерияющая – 2	Сольтерияющая – 4
v281L	Неклассическая	Сольтерияющая – 2 Простая вирильная – 1	Сольтерияющая – 2
e3del	Сольтерияющая	–	Сольтерияющая – 3
i172N	Простая вирильная	Сольтерияющая – 1	Сольтерияющая – 2
p30L	Неклассическая/простая вирильная	Сольтерияющая – 1	Сольтерияющая – 1
v237E	Сольтерияющая	Сольтерияющая – 1	–
3253S	Данные отсутствуют	Сольтерияющая – 1	–

пациентов мутации 12spl, R356W, E3del, V237E, 3253S привели к развитию ожидаемой клинической формы заболевания, генетические дефекты V281L, I172N, P30L фенотипический прогноз не реализовали (табл. 3). Так, несмотря на описанный при мутации V281L неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников, в нашей когорте пациентов она обусловила развитие сольтерияющей формы у 4 больных и в компаунд-гетерозиготном состоянии привела к формированию простой вирильной формы у одного ребенка. Мутации I172N, P30L, характерные для неклассического и простого вирильного фенотипа, выявлены у пациентов с сольтерияющим вариантом болезни.

Обсуждение

Исследование уровня 17-ОН-прогестерона в капиллярной крови новорожденных на территории Республики Татарстан начато в октябре 2006 г. и в указанном году в рамках неонатального скрининга обследованы всего 22,5% новорожденных. Из 5 пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, рожденных в 2006 г., только у одного заболевание было диагностировано по результатам скрининга. Поэтому считаем нецелесообразным использовать данные 2006 г. для подведения итогов скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников на территории нашей республики. В 2007 г. охват неонатальным скринингом на это заболевание достиг уже 98,79% новорожденных, а с 2010 г. по настоящее время находится на уровне, превышающем 99%.

Ежегодно в Республике Татарстан по результатам скрининга выявляется от 1 до 4 случаев врожденной дисфункции коры надпочечников. Объяснение «всплеска» заболеваемости в 2016 г., когда наследственная ферментопатия была диагностирована у 11 пациентов и частота заболевания достигла 1:5054 новорожденных, нами не найдено. Средняя

частота врожденной дисфункции коры надпочечников по данным скрининга за период 2007–2017 гг. в Республике Татарстан (1:16 260 новорожденных) заметно ниже среднего для Российской Федерации (1:9500).

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность методов скрининга (100 и 99% соответственно), большое число ложноположительных результатов на первом этапе неонатального обследования, связанное, по данным литературы, с недоношенностью и морфофункциональной незрелостью детей, их соматическим неблагополучием, сказывается на прогностической ценности методов. По нашим данным, прогностическая ценность первого теста неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Татарстане за период 2007–2017 гг. составила 1,57%, т.е. при получении патологического значения уровня 17-ОН-прогестерона вероятность наличия заболевания у ребенка соответствует 1,57%.

Трудно объяснить существенное преобладание распространенности наследственной ферментопатии с аутосомно-рецессивным типом наследования в г. Набережные Челны, история которого предполагает минимальную возможность создания близкородственных браков (основа населения – молодые люди, в 60-е годы XX века приехавшие на строительство градообразующего предприятия «КАМАЗ»).

Заключение

Таким образом, за 2006–2017 гг. по результатам неонатального скрининга выявлены 32 ребенка с врожденной дисфункцией коры надпочечников. При этом частота заболевания варьировала от 1:5054 до 1:56 598 новорожденных. Согласно полученным данным охват неонатальным скринингом в Республике Татарстан соответствует современным требованиям и позволяет обеспечивать своевременную диагностику врожденной дисфункции коры надпо-

чечников. Внедрение и реализация национальной скрининговой программы позволяют существенно сократить сроки выявления заболевания и возраст начала гормональной терапии.

Однако остаются вопросы, которые требуют дальнейшего изучения: существенное повышение заболеваемости в Республике Татарстан в 2016 г., сохранение тяжелых нежелательных явлений (летальные исходы, ошибочная регистрация паспортного пола), высокая

распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в г. Набережные Челны, несоответствие генотипа клинической форме заболевания у 29,2% пациентов. Таким образом, дальнейший анализ особенностей врожденной дисфункции коры надпочечников у детей в Республике Татарстан и совершенствование программы скрининга данной патологии сохраняют свою актуальность.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Phyllis W.S., Wiebke A., Richard J.A. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11):4043–4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865
2. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. *Проблемы эндокринологии* 2014; 60(2): 42–50. [Kareva M.A., Chugunov I.S. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problemy endokrinologii* (Problems of Endocrinology) 2014; 60(2): 42–50 (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl201460242-50
3. Валиулова С.Г., Софронова Л.В., Механошина О.В. Особенности клиники и течения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей города Перми. *Вятский медицинский вестник* 2015; 2: 28–30. [Valiulova S.G., Sofronova L.V., Mekhanoshina O.V. Peculiarities of clinical course of congenital dysfunction of the adrenal cortex in children of the city of Perm. *Vyatskii meditsinskii vestnik* (Medical Newsletter of Vyatka) 2015; 2: 28–30 (in Russ.)]
4. Riedl S., Röhl F.W., Bonfig W., Brämwig J., Richter-Unruh A., Fricke-Otto S. et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect* 2019; 8(2): 86–94. DOI: 10.1530/EC-18-0281
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 52. [Dedov I.I., Peterkova V.A., editors. *Federal clinical practice guidelines (protocols) on the management of the children presenting with endocrine diseases*. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 52 (in Russ.)]
6. Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы у пациентов во взрослом возрасте. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3(1): 26–32. [Molashenko N.V., Sazonova A.I., Troshina E.A. Diagnosis, Treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in patients in adulthood. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva* (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology) 2016; 3(1): 26–32 (in Russ.)] DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32
7. Ионова Т.А., Зубкова Н.А., Тюльпак А.Н., Нижник А.Н., Савельева Л.В. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11 β -гидроксилазы: описание 3 клинических случаев. *Проблемы эндокринологии* 2013; 3: 36–44. [Ionova T.A., Zubkova N.A., Tyulpakov A.N., Nizhnik A.N., Savel'eva L.V. The non- classical form of congenital adrenal cortical hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency: the description of three clinical cases. *Problemy endokrinologii* (Problems of Endocrinology) 2013; 3: 36–44 (in Russ.)]

Поступила: 31.05.19

Received on: 2019.05.31

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 респираторной терапии новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении

А.Ж. Баялиева, И.М. Зиганшин, А.А. Бабинцева

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

Analysis of the respiratory therapy in newborns with extremely low body weight at birth

A.Zh. Bayalieva, I.M. Ziganshin, A.A. Babintseva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Респираторная терапия — основное звено интенсивной терапии недоношенных новорожденных, так как оказывает большое влияние на исходы выхаживания.

Характеристика детей и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ эффективности интенсивной терапии у 44 новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении.

Результаты. Выявлены случаи бронхолегочной дисплазии и оценена эффективность лечения данного состояния у разных групп недоношенных в зависимости от массы при рождении и гестационного срока. Низкую эффективность интенсивной терапии и неблагоприятное течение бронхолегочной дисплазии показали дети с массой при рождении 500–699 г. Данная группа недоношенных характеризовалась более продолжительным пребыванием в отделении реанимации, длительной искусственной вентиляцией легких, низкой динамикой в прибавке массы тела и, как следствие, имела высокую летальность в позднем неонатальном периоде по сравнению с группой детей, родившихся с массой более 700 г ($p < 0,05$).

Заключение. Для более эффективного результата выхаживания недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 700 г необходимо сочетание индивидуального подхода к использованию вспомогательных методов вентиляции и режиму неинвазивной вентиляции наряду с фармакотерапией, обеспечивающей стимуляцию дыхательного центра новорожденного и способствующей созреванию сурфактанта, что позволяет предупреждать осложнения респираторной терапии.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, экстремально низкая масса тела при рождении, бронхолегочная дисплазия, выхаживание новорожденных, искусственная вентиляция легких, неинвазивная вентиляция легких.

Для цитирования: Баялиева А.Ж., Зиганшин И.М., Бабинцева А.А. Анализ респираторной терапии новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 171–175. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-171-175

Respiratory therapy is the main component of intensive care for premature newborns, it has a great influence on nursing outcomes. Characteristics of children and research methods. The authors carried out a retrospective analysis of the intensive care effectiveness in 44 infants with extremely low body mass at birth.

Results. They found the cases of bronchopulmonary dysplasia and evaluated the treatment effectiveness depending on the weight and gestational age. The children with birth weight of 500–699 grams demonstrated low efficiency of intensive care and adverse course of bronchopulmonary dysplasia. This group of premature infants was characterized by a prolonged stay in the intensive care unit, mechanical ventilation, low body mass dynamics, and, as a result, had a high mortality rate in the late neonatal period compared to the group of children born with a birth weight of more than 700 g ($p < 0.05$).

Conclusion. Effective nursing of preterm infants with a birth weight less than 700g requires a combination of an individual approach to the auxiliary ventilation methods and a non-invasive ventilation regimen along with pharmacotherapy that stimulates the respiratory center of the newborn and promotes the maturation of surfactant to prevent complications of respiratory therapy.

Key words: premature newborn, extremely low body weight, bronchopulmonary dysplasia, nursing of newborns, mechanical ventilation, non-invasive ventilation.

For citation: Bayalieva A.Zh., Ziganshin I.M., Babintseva A.A. Analysis of the respiratory therapy in newborns with extremely low body weight at birth. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64(5): 171–175 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-171-175

Недоношенные дети с экстремально низкой массой тела при рождении имеют ряд особенностей как в анатомии, так и физиологии, которые необходимо учитывать в повседневной практике выхаживания детей данной группы. Большинство

детей с малой массой тела при рождении (менее 2500 г) — это недоношенные дети, родившиеся на сроке гестации 24–30 нед (71,3%), остальные — недоношенные и доношенные дети с несоответствием массы тела к гестационному возрасту [1, 2].

Преждевременно родившиеся дети составляют 3–16% от всех новорожденных. По данным Госкомстата РФ (2016), частота рождения детей с низкой массой тела в России составляет 31,8% от числа детей, родившихся живыми. По данным Отдела мониторинга здоровья населения, в 2008–2010 гг. частота рождения детей с экстремально низкой массой тела в Москве составила 0,1–0,3%, с очень низкой массой тела — 0,8–0,9%. По данным 2006 г., в США низкая масса при рождении отмечена у 8,3% ново-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Зиганшин Ильдар Мизахатович — асс. кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3462-3209

Баялиева Айнагуль Жолдошевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7577-3284

Бабинцева Анна Анатольевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9527-3284

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

рожденных, очень низкая масса тела — у 1,48% [2]. В европейских странах, по данным на 2008 г., от 1,1 до 1,6% детей рождаются глубоконедоношенными (33 нед гестации и менее) [3].

Наиболее важные факторы, которые определяют благоприятный исход, кроме гестационного возраста более 25 нед, — это женский пол ребенка, антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома, одноплодная беременность, масса при рождении (увеличение с шагом в 100 г повышает шансы благоприятного исхода) [2, 4, 5]. Особое внимание при выхаживании недоношенных заслуживает выяснение причины рождения детей с экстремально низкой массой тела для проведения профилактических мероприятий у беременных.

Смертность детей с экстремально низкой массой тела при использовании современных технологий интенсивной терапии (например, применение сурфактантов) уменьшилась. Однако в ряде исследований проводилось сравнение новорожденных, получивших сурфактант (Куросурф), при применении которого у новорожденных наблюдаются минимальные изменения просвета сосудов легких по сравнению с таковыми у детей, не получивших сурфактант или получивших «Сурфактант БЛ» [6]. При этом число выживших младенцев, имевших тяжелые последствия, такие как хронические заболевания легких, когнитивные нарушения, церебральный паралич, нейросенсорный дефицит (глухота и слепота), не уменьшилось. Хотя улучшение неврологических исходов было зарегистрировано в нескольких небольших исследованиях, оно не отмечено в глобальном масштабе [4, 7–9].

Цель исследования: анализ респираторной терапии у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 700 г) в комплексном подходе выхаживания недоношенных.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 44 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (масса от 500 до 999 г; $834,1 \pm 117,1$ г; срок гестации 22–30 нед, средний — $25,93 \pm 1,99$ нед), находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и переведенных на 5-й день жизни из родильных домов на второй этап выхаживания в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской больницы №1 Казани в период с 09.2015 по 02.2016 г. У всех новорожденных при поступлении имелись глубокая недоношенность и незрелость респираторного тракта, тяжелый синдром дыхательных расстройств, перенесенная тяжелая асфиксия в анамнезе.

Критерии включения в исследование: недоношенность у новорожденных с экстремально низкой массой тела, находящихся с рождения на инва-

зивной и/или неинвазивной ИВЛ с синдромом дыхательных расстройств. Критерии исключения: врожденные пороки развития, легочная гипертензия новорожденных, сепсис новорожденных. Все новорожденные, включенные в исследование, были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 24 ребенка (14 девочек, 10 мальчиков) с массой при рождении 589 ± 111 г. Из них 16 детей были рождены путем операции кесарева сечения, 8 детей — естественным путем на 22–26-й неделе гестации с оценкой 2 балла по шкале Апгар на 1-й минуте жизни и 4 балла на 5-й минуте жизни в среднем. Стартовая вентиляция в родильном зале проводилась маской методом CPAP (FiO_2 — 0,3; РЕЕР +6 см. вод. ст.) аппаратом Neopuff с интубацией трахеи к 1-й минуте жизни и проведением в последующем ИВЛ аппаратом Babylog 8000 plus на втором этапе выхаживания (пациенты на инвазивной вентиляции легких).

Во 2-ю группу были включены 20 детей (10 мальчиков, 10 девочек) с массой при рождении 853 ± 121 г. Из них 8 детей были рождены путем операции кесарева сечения, 12 — естественным путем на 27–30-й неделе гестации с оценкой 3 балла по шкале Апгар на 1-й минуте жизни и 5 баллов на 5-й минуте жизни в среднем. Стартовая вентиляция в родильном зале проводилась маской (FiO_2 — 0,21; РЕЕР +6 см вод. ст.) аппаратом Neopuff с последующей интубацией трахеи и проведением ИВЛ к 1–1,5-й минуте жизни у 10 детей из исследуемой группы, другие 10 детей переводились в отделение интенсивной терапии с выполнением неинвазивной ИВЛ на аппарате Babylog 8000 plus на втором этапе выхаживания (пациенты на неинвазивной вентиляции легких).

В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных всем детям осуществляли интенсивную терапию с включением ИВЛ, кардиотонической поддержки (0,5% дофамин в дозе 3–5 мкг/кг/мин); показанием служило наличие артериальной гипотензии при поступлении на второй этап выхаживания после транспортировки. Уровень артериального давления измеряли на правом плече. Средний показатель систолического давления был 40 ± 5 мм рт.ст., диастолического — 15 ± 5 мм рт.ст., среднего артериального давления — 20 ± 5 мм рт.ст. Назначали антибиотикотерапию — эмпирическую, целевую — с учетом результатов бактериологического исследования крови и с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Осуществляли парентеральное питание с переводом на энтеральное питание искусственной смесью с первых дней поступления на второй этап выхаживания (в среднем на 5–7-й день жизни) с наращиванием объема кормления в среднем у детей 1-й группы по 10 мл/сут, у детей 2-й группы — до 20 мл/сут. Терапию бронхолегочной дисплазии проводили у всех недоношенных новорожденных.

Контроль респираторной терапии осуществляли путем мониторинга показателей сердечной деятельности (частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, артериального давления, SpO_2), анализов кислотно-основного состояния капиллярной (артериализированной) крови (pCO_2 , PO_2 , ВЕ, лактат, SaO_2), результатов рентгенографического исследования органов грудной клетки. Исследование кислотно-основного состояния выполнялось на газоанализаторе GEM Premier 4000 («Instrumentation Laboratory», США). Уровень лактата в крови измеряли количественным методом по принципу амперометрии.

Всем новорожденным сурфактант (порактант альфа) в дозе 200 мг/кг до 5 доз вводили эндотрахеально в родильном доме, повторно сурфактант на втором этапе не вводился. Препараты сурфактантов влияют на изменение просвета сосудов легких, особенно диаметром более 50 мкм, что, по-видимому, улучшает кровоснабжения в легких.

У всех недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела развивалась бронхолегочная дисплазия независимо от срока гестации, массы тела и наличия/отсутствия профилактики респираторного дистресс-синдрома у беременной женщины. Профилактика бронхолегочной дисплазии осуществлялась путем раннего назначения кофеина в начальной дозе 20 мг/кг/сут (начальная доза вводилась в родильном доме) с последующим переходом на поддерживающую дозу 5–10 мг/кг сут с введением кофеина под язык, введением дексаметазона в течение 10 сут по современным рекомендациям [10]. Наряду с гормональной терапией в течение 7 сут внутривенно вводили фуросемид в дозе 0,5 мг/кг/сут с последующим переходом на спиролактон внутрь; кроме того, внутривенно вводили амброксол в дозе 7,5 мг/сут [1, 11, 12].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета статистических программ Biostat. Достоверность различий количественных показателей между группами оценивали с помощью метода непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни). Для выявления взаимосвязей между различными событиями использовали корреляционный анализ. Оценку качественных показателей проводили с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Нами был изучен уровень лактата крови при различных способах отлучения от ИВЛ: с использованием перехода на неинвазивную ИВЛ и без такового. При проведении респираторной терапии в режиме IMV (intermittent mandatory ventilation — принудительные вдохи чередуются с самостоятельными) у 24 новорожденных со средними параме-

трами в 1-й группе PIP (peak inspiratory pressure) 22 см вод.ст., PEEP (positive end expiratory pressure) +6 см вод. ст., частота дыхания 50 в минуту, FiO_2 (фракция O_2 в вдыхаемом воздухе) 0,5; средний уровень лактата в крови составил на фоне респираторной терапии $3,1 \pm 0,5$ ммоль/л. У новорожденных 2-й группы ($n=20$) был осуществлен ранний переход (в среднем на 3-и сутки после перевода на второй этап выхаживания) от инвазивной ИВЛ к неинвазивному CPAP (constant positive airway pressure) и уровень лактата в крови был ниже $2,0 \pm 1,0$ ммоль/л. Таким образом, в отсутствие в режиме отлучения от ИВЛ неинвазивной вентиляции легких средний уровень лактата в крови на фоне респираторной терапии составил $3,1 \pm 0,5$ ммоль/л, что оказалось достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе с неинвазивной ИВЛ.

В результате ретроспективного анализа также выявлена зависимость длительности ИВЛ от массы недоношенных при рождении. Недоношенные дети 1-й группы, имевшие массу тела при рождении 700 г и менее, находились на ИВЛ в 2 раза дольше, чем группа недоношенных детей, родившихся с массой тела более 700 г (рис. 1). Это в дальнейшем повлияло на возникновение тяжелых осложнений со стороны респираторного тракта, в частности на развитие бронхолегочной дисплазии ($p < 0,05$). При анализе зависимости прибавки массы тела после рождения и длительности пребывания детей в стационаре выявлено (рис. 2), что недоношенные дети при прибавке менее 10 г/сут находились на стационарном лечении в 5 раз дольше, чем дети, у которых прибавка массы тела была более 10 г/сут ($p < 0,05$).

При этом умерли 2 (8,3%) недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 700 г (точный критерий Фишера; $p=0,007$). Показано, что риск смерти у детей с экстремально низкой массой тела при рождении возрастает при наличии в анамнезе женщины замершей беременности (точный критерий Фишера; $p=0,007$), а также при наличии в период настоящей беременности таких факторов риска, как преэклампсия, угроза прерывания беременности, инфекции половых путей в виде кольпита (точный критерий Фишера; $p=0,001$).

Обсуждение

Опубликованы результаты многих исследований по выхаживанию недоношенных новорожденных с экстремально и очень низкой массой тела при рождении. Большого внимания заслуживают работы, посвященные респираторной поддержке — основному звену интенсивной терапии недоношенных с момента рождения до перевода на самостоятельное дыхание.

Так, по данным исследования «РуВент», врачи предпочитают до настоящего времени в основном управляемые режимы респираторной поддержки:

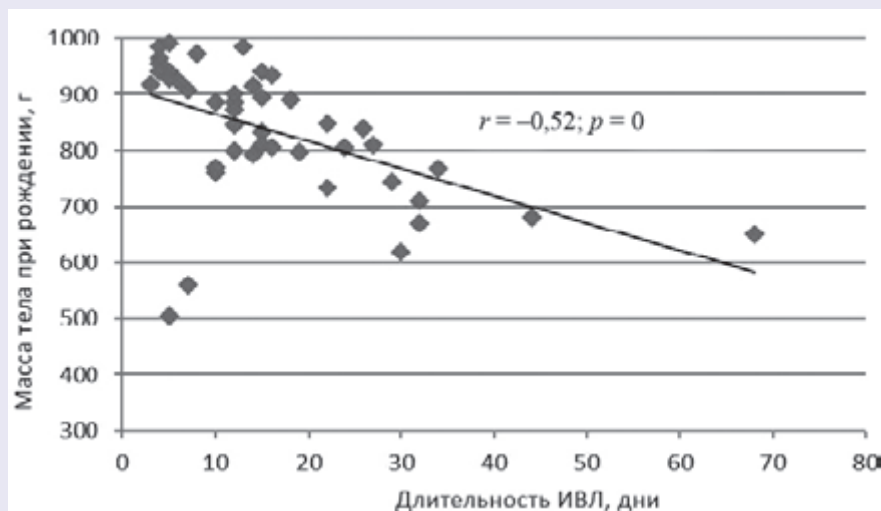


Рис. 1. Влияние массы тела при рождении на длительность ИВЛ у недоношенных детей
Fig. 1. The effect of birth weight on the duration of mechanical ventilation in premature babies

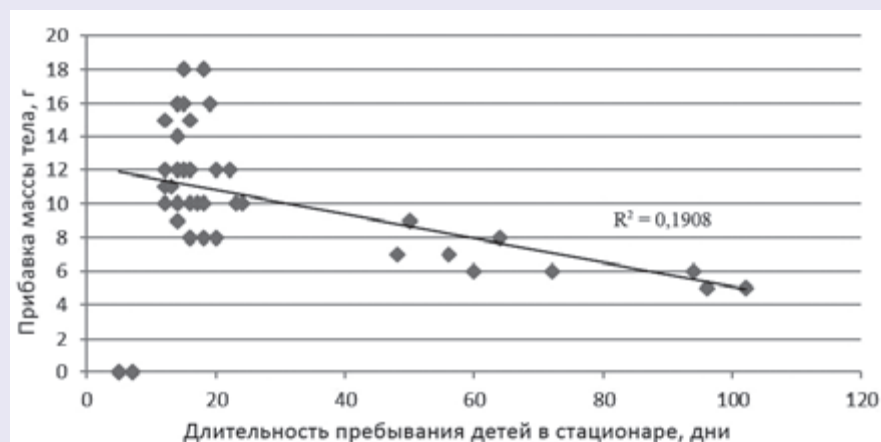


Рис. 2. Прибавка массы тела за сутки и длительность пребывания в стационаре недоношенных детей
Fig. 2. Weight gain per day and the duration of premature babies' hospitalization

SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) – 41,3%, A/C (Assist Control) – 28,8%, BIPAP (Biphasic Positive Airway Pressure) – 12,5%. Частота применения неинвазивной респираторной поддержки составила всего лишь 1%, несмотря на то, что именно неинвазивная ИВЛ является профилактической мерой развития тяжелого повреждения легких с последующим возникновением хронических заболеваний легких, в том числе бронхолегочной дисплазии [13].

В другом проспективном исследовании, нацеленном на снижение частоты нозокомиального инфицирования в неонатальном отделении интенсивной терапии, в течение 3 мес внедрили более агрессивную стратегию раннего отлучения от респиратора. Сравнивались интервалы 1 год до внедрения этой стратегии и 1 год после внедрения. Распространенность вентилятор-ассоциированной пневмонии снизилась с 3,3 на 1000 дней вентиляции до 1,0 на 1000 дней вентиляции [14].

Так как продолжительность ИВЛ – наиболее важный фактор риска развития осложнений у новорожденных, то наиболее эффективным путем предотвращения повреждения легочной ткани является ускоренное отлучение от респиратора. Ряд авторов считают, что применение неинвазивных методов стартовой вентиляции у недоношенных новорожденных служит профилактической мерой по снижению риска формирования бронхолегочной дисплазии [11].

Обращает внимание одно из исследований, направленных на изучение связи уровня лактата в крови с развитием бронхолегочной дисплазии и ростом смертности у недоношенных новорожденных с экстремально и очень низкой массой тела при рождении. Показано, что повышенный уровень лактата в крови может быть использован в качестве раннего критерия для прогнозирования таких осложнений, как бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных новорожденных [15].

В нашем исследовании установлено, что как можно более ранний перевод недоношенных новорожденных с экстремальной и очень низкой массой тела при рождении с инвазивной на неинвазивную ИВЛ служит профилактикой развития поздних осложнений респираторной терапии, например таких, как бронхолегочная дисплазия. Уровень лактата в крови был достоверно ($p < 0,05$) выше в 1-й группе недоношенных новорожденных, находившихся на длительной инвазивной ИВЛ с последующим развитием бронхолегочной дисплазии, что, по нашему мнению, связано с глубокой недоношенностью (до 27 нед гестации), экстремально низкой массой при рождении – предикторами тяжелой анатомо-физиологической незрелости.

Заключение

Для более эффективного выхаживания недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 700 г необходимо сочетание вспомогательных методов вентиляции и режима неинвазивной вентиляции наряду с фармакотерапией для профилактики осложнений респираторной терапии. Полученные нами результаты позволяют обосновано рекомендовать мониторинг уровня лактата в капиллярной (артериализированной) крови для оценки последствий искусственной вентиляции легких у новорожденных с экстремально низкой массой тела и, как следствие, прогнозирования характера течения бронхолегочной дисплазии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCE)

1. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г., Румянцев А.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. М.: МЕДПРАКТИКА, 2006; 148. [Demjanova T.G., Grigoriantz L.Ya., Avdeeva T.G., Rumyantsev A.G. Observation of deeply premature babies in the first year of life. Moscow: MEDPRAKTIKA, 2006; 148 (in Russ.)]
2. Subramanian S., Rosencrantz T. Extremely Low Birth Weight Infant. 2011. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/979717-overview#showall> (дата доступа: 15.12.2012).
3. Larroque B., Ancel P.-Y., Marret S., Marchand L., Andre M., Arnaud C. et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371: 813–820. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60380-3
4. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Shankaran S., Laptook A.R., Walsh M.C. et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126(3): 443–456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959
5. Tyson J.E., Parikh N.A., Langer J., Green C., Higgins R.D. Intensive care for extreme prematurity – moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358(16):1672–1681. DOI: 10.1056/NEJMoa073059
6. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс синдроме новорожденного (морфологическое исследование). *Общая реаниматология* 2016; 12(6): 16–26. [Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Microcirculation disorders in respiratory distress of a newborn (morphological study). *Obshchaya reanimatologiya* (General Reanimatology) 2016; 12(6):16–26 (in Russ.)]
7. Kusuda S., Fujimura M., Sakuma I., Aotani H., Kabe K., Itani Y. et al. Morbidity and Mortality of Infants with Very Low Birth Weight in Japan: Center Variation. *Pediatrics* 2006; 118: 1130–1138. DOI: 10.1542/peds.2005-2724
8. Meadow W., Lantos J. Moral Reflections on Neonatal Intensive care. *Pediatrics* 2009; 123(2): 595–597. DOI: 10.1542/peds.2008-1648
9. Zeitlin J., Ancel P.-I. Interpreting data on the health outcomes of extremely preterm babies. *Arch Dis Child* Fetal Neonatal Ed 2011; 96(5): F314–6. DOI: 10.1136/adc.2010.202168
10. Володин Н.Н. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации. М., 2016; 48. [Volodin N.N. Management of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical recommendations. Moscow, 2016; 48 (in Russ.)]
11. Миткинов О.Э., Горбачев В.И. Влияние стратегии респираторной поддержки новорожденных в отделение интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология* 2015; 60(2): 39–43. [Mitkinov O.E., Gorbachev V.I. Influence of strategy of respiratory support of newborns in intensive care unit. *Anesteziologiya i reanimatologiya* (Anesthesiology and Reanimatology) 2015; 60(2): 39–43 (in Russ.)]
12. Hu Q., Lian J.M., Li J.Q. Efficacy of intravenous or atomizing ambroxol for prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2006; 8(4): 301–303.
13. Суворов С.Г., Лекманов А.У., Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Национальное эпидемиологическое исследование «РуВент»: применение искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии у детей. *Анестезиология и реаниматология* 2015; 60(2): 27–32. [Suvorov S.G., Lekmanov A.U., Jaroshetsky A.I., Protzenko D.N., Gelfand B.R. National epidemiological study «RuVent»: use of artificial ventilation in the intensive care units in intensive care in children. *Anesteziologiya i reanimatologiya* (Anesthesiology and Reanimatology) 2015; 60(2): 27–32 (in Russ.)]
14. Миронов П.И. Диагностика профилактика и лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных. *Вестник интенсивной терапии* 2014; 4: 15–24. [Mironov P.I. Diagnostics of prevention and treatment of ventilator-associated pneumonia in neonates. *Vestnik intensivnoi terapii* 2014; 4: 15–24 (in Russ.)]
15. Tuten A., Dincer E., Topcuoglu S., Sancak S., Akar S., Toptan H.H. et al. Serum lactate levels and perfusion index: are these prognostic factors on mortality and morbidity in very low-birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 30(9): 1092–1095. DOI: 10.1080/14767058.2016.1205019

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, С.В. Халиуллина¹, С.А. Любин², Н.В. Донцова², П.В. Королева¹, А.Д. Кошкина¹, Г.Р. Хасанова¹

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

²ГАУЗ «Городская детская больница №1» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, S.V. Khaliullina¹, S.A. Lubin², N.V. Dontsova², P.V. Koroleva¹, A.D. Koshkina¹, G.R. Khasanova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²City Children's Hospital No. 1, Tatarstan, Kazan, Russia

Цель исследования. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей неонатального сепсиса и оценка влияния на исход заболевания органной дисфункции.

Характеристика детей и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 66 историй болезни детей с неонатальным сепсисом, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации новорожденных Городской детской больницы №1 Казани с 2013 по 2017 г. Диагноз устанавливали на основании развития синдрома системного воспалительного ответа, повышения в крови концентрации С-реактивного белка более 1 мг/дл, наличия одного или нескольких очагов инфекции, развития органной дисфункции и выделения микроорганизма из венозной крови. Бактериemia была обязательным критерием включения пациентов в исследование.

Результаты. Наиболее частыми возбудителями неонатального сепсиса были грамотрицательные бактерии, на долю которых пришлось 54,5% всех случаев. Грамположительные бактерии и грибы приводили к развитию заболевания в 41 и 4,5% случаев соответственно. Среди грамотрицательных бактерий сепсис вызывали преимущественно бактерии *Klebsiella pneumoniae* (27 случаев, 41%), среди грамположительных бактерий — стафилококки (24 случая, 36,5%). Грибковый сепсис был обусловлен двумя микроорганизмами — *Candida kruzei* (у 2 детей) и *Candida albicans* (в 1 случае). Установлено, что дисфункция одного органа отмечалась у 11 (17%) детей, двух органов — у 31 (47%), более двух органов — у 24 (36%). Наиболее часто регистрировались респираторная дисфункция (86%) и нарушения системы гемостаза в виде тромбоцитопении (58%). У 11 (17%) детей неонатальный сепсис завершился летально. Было установлено, что развитие полиорганной недостаточности ассоциируется с риском летального исхода (отношение шансов — ОШ 29,3; 95% доверительный интервал — ДИ 3,4–249,7), а из признаков органной дисфункции прогностическое значение имеют развитие комы (ОШ 30,8; 95% ДИ 3,0–316,6), повышение в крови уровня лактата более 5 ммоль/л (ОШ 22,1; 95% ДИ 3,5–139,6) и снижение количества тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9$ /л (ОШ 5; 95% ДИ 1,2–21,3).

Заключение. Этиология современного неонатального сепсиса разнообразна, при этом в половине случаев возбудителями служат грамотрицательные бактерии. Несмотря на современные методы лечения, неонатальный сепсис по-прежнему остается грозной инфекционной патологией. Риск летального исхода ассоциируется с органной дисфункцией. Кома, высокий уровень лактата в крови и тяжелая тромбоцитопения — наиболее значимые предикторы летального исхода при неонатальном сепсисе.

Ключевые слова: дети, неонатальный сепсис, этиологические факторы, органная дисфункция, предикторы летального исхода.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Любин С.А., Донцова Н.В., Королева П.В., Кошкина А.Д., Хасанова Г.Р. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 176–182. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–176–182

© 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 инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1050-9081

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7763-5512

Королева Полина Васильевна — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета

Кошкина Анастасия Дмитриевна — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета

Хасанова Гульшат Рашатовна — д.м.н., доц., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

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

Донцова Надежда Викторовна — врач-реаниматолог отделения реанимации новорожденных Городской детской больницы №1, ORCID: 0000-0002-8563-8091

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125, А

Purpose. To evaluate clinical and epidemiological features of neonatal sepsis and assess the impact of organ dysfunction on its outcome. **Characteristics of children and research methods.** The authors carried out a retrospective analysis of 66 patients with neonatal sepsis hospitalized to the neonatal intensive care unit of the Kazan City Children's Hospital No. 1 from 2013 to 2017. The diagnosis was based on the development of a systemic inflammatory response syndrome, an increase in C-reactive protein concentration in the blood more than 1 mg/dl, the presence of one or more foci of infection, the development of organ dysfunction and the isolation of the microorganism from venous blood. Bacteremia was a mandatory inclusion criterion.

Results. In the most cases (54.5%) neonatal sepsis was caused by gram-negative bacteria. 41 and 4.5% of cases were caused by gram-positive bacteria and fungi, respectively. Among the gram-negative bacteria, the main causative agents of sepsis were *Klebsiella pneumoniae* (27 cases, 41%), among the gram-positive bacteria — staphylococci (24 cases, 36.5%). Fungal sepsis was caused by *Candida kruzei* (2 cases) and *Candida albicans* (1 case). In 11 (17%) cases there was a dysfunction of a single organ, in 31 (47%) cases — dysfunction of 2 organs and in 24 (36%) cases — dysfunction of more than 2 organs. The most common impairments were respiratory dysfunction (86%) and hemostatic disorders in the form of thrombocytopenia (58%). Neonatal sepsis was fatal in 11 (17%) cases. It was found that the multiple organ dysfunction was associated with a risk of death (odds ratio — OR = 29.3; 95% CI 3.4–249.7). Among the signs of organ dysfunction, coma (OR = 30.8; 95% CI 3.0–316.6), elevated blood lactate level of more than 5 mmol/l (OR = 22.1; 95% CI 3.5–139.6) and a low platelet count of less than $50 \cdot 10^9/l$ (OR = 5; 95% CI 1.2–21.3) had the prognostic significance.

Conclusion. Modern neonatal sepsis has a diverse etiology with gram-negative bacteria as causative agents in half of the cases. Despite modern treatment methods, neonatal sepsis remains a formidable infectious pathology. The risk of fatal outcome is associated with organ dysfunction. Coma, elevated blood lactate level and severe thrombocytopenia are the most significant predictors of fatal outcome in neonatal sepsis.

Key words: children, neonatal sepsis, etiological factors, organ dysfunction, mortality predictors

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Lubin S.A., Dontsova N.V., Koroleva P.V., Koshkina A.D., Khasanova G.R. Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2019; 64(5): 176–182 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–176–182

Неонатальный сепсис — инфекционная патология новорожденных детей, актуальность которой не снижается все последние годы [1, 2]. Несмотря на широкое использование современных технологий диагностики и лечения, летальность при неонатальном сепсисе остается очень высокой. По данным разных источников, она варьирует в широком диапазоне: от 3% у доношенных до 16% у новорожденных детей, родившихся с очень низкой массой тела [3, 4]. О сепсисе известно многое, и именно в последнее время краеугольные представления об этой патологии подверглись эволюции, причем практически по всем направлениям. Значительно изменилась этиологическая структура. Если в 70–80-е годы XX века доминирующей причиной неонатального сепсиса в России были стафилококки, то уже к началу XXI столетия возросла роль грамотрицательных микробов семейства *Enterobacteriaceae* [5, 6]. Одновременно с этим обозначилась и выросла до гигантских размеров проблема устойчивости бактерий — возбудителей сепсиса к антибиотикам.

С ростом (фактически скачком) технических и лабораторных возможностей в последние годы изменились и в значительной мере были пересмотрены существовавшие ранее критерии постановки диагноза «сепсис» и оценки его прогноза. К числу таковых можно отнести органную дисфункцию, которую в соответствии с международным согласительным документом по сепсису (СЕПСИС-3) от 2016 г. признали определяющей исход болезни у взрослых [10]. У новорожденных же органная дисфункция может быть результатом как инфекционного процесса, так и существующей на данный момент морфофункциональной незрелости органов и систем. Все это создает немалые сложности постановки диагноза и своевременности начала лечения.

Цель исследования: оценка возможных клинико-эпидемиологических особенностей неонатального сепсиса и влияния органной дисфункции на исход заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 66 историй болезни детей с неонатальным сепсисом, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации новорожденных Городской детской больницы №1 Казани с 2013 по 2017 г. Диагноз неонатального сепсиса установлен на основании клинико-лабораторных данных: развитие синдрома системного воспалительного ответа, повышение в крови концентрации С-реактивного белка (СРБ) более 1 мг/дл, наличие одного или нескольких очагов инфекции, развитие органной дисфункции и выделение микроорганизмов из венозной крови. Бактериemia была обязательным критерием включения пациентов в исследование. Диагностика органной дисфункции осуществлялась с учетом оценки функции нервной, респираторной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек и гемостаза. В частности, учитывались следующие показатели: угнетение сознания (развитие комы), необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), повышение в крови уровня лактата более 2 ммоль/л, креатинина более 55 мкмоль/л, активности фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза выше нормы, снижение количества тромбоцитов крови менее $100 \cdot 10^9/l$.

Пациенты получали комплексное лечение, включавшее антибактериальные препараты, инфузионную терапию, ИВЛ, внутривенное введение иммуноглобулина, обогащенного IgM. У 11 (17%) детей наступил летальный исход.

Таблица 1. Характеристика детей с неонатальным сепсисом
Table 1. Characteristics of neonates with sepsis

Показатель	Число детей	
	абс.	%
Гестационный возраст, нед		
<32	29	44
32–37	15	23
>37	22	33
Масса тела при рождении, г		
<1000	18	27
1000–1500	9	14
1500–2500	20	30
>2500	19	29
Пол		
мужской	36	54,5
женский	30	45,5
Способ родоразрешения:		
вагинальный	29	43,9
кесарево сечение	37	56,1

Полученные данные были статистически обработаны с использованием пакета программ Statistica for Windows 6,1 («Statsoft Inc.», США) и программного обеспечения MS Excell («Microsoft», США). Для оценки возможного влияния органной дисфункции на исход неонатального сепсиса определяли основные операционные характеристики используемых тестов: чувствительность и специфичность, отношение правдоподобия и прогностической значимости как положительного, так и отрицательного результатов, отношения шансов (ОШ) и относительного риска развития оцениваемой патологии. Различия между группами выживших и умерших пациентов были сопоставлены с использованием критерия Фишера, достоверность изменений признана при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что большинство детей с неонатальным сепсисом (44 ребенка, 67%) составили недоношенные, из которых 27 родились с очень низкой или экстремально низкой массой тела (табл. 1). Как показала статистика, частота сепсиса не зависела напрямую ни от пола ребенка ($p > 0,05$), ни от способа родоразрешения матери ($p > 0,05$). У 32 (48%) детей был диагностирован ранний неонатальный сепсис, у 34 (52%) — поздний.

Самыми частыми возбудителями неонатального сепсиса были грамотрицательные бактерии, на долю которых пришлось 54,5% всех случаев заболевания (табл. 2). Грамположительные бактерии и грибы приводили к развитию неонатального сепсиса в 41 и 4,5% случаев соответственно. Среди грамотрицательных микробов сепсис вызывали преимущественно бактерии вида *Klebsiella pneumoniae* (27 случаев, 41%). В 6 случаях *Kl. pneumoniae* стала причиной эпидемической вспышки инфекции в одном из род-

Таблица 2. Результаты микробиологического исследования крови у детей с неонатальным сепсисом
Table 2. The results of microbiological blood tests in children with neonatal sepsis

Микроорганизмы	Число детей, абс. (%)
Грамположительные бактерии	27 (41)
<i>Staphylococcus spp.</i> , в том числе продуценты МРС	24 (36,5)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7 (29)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (6)
<i>Staphylococcus hylosus</i>	4 (6)
<i>Staphylococcus simulans</i>	4 (6)
<i>Staphylococcus piscifermentans</i>	2 (3)
<i>Staphylococcus carpaе</i>	2 (3)
<i>Staphylococcus galinarum</i>	1 (1,5)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (1,5)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (3)
<i>Kocuria kristinae</i>	1 (1,5)
Грибы	3 (4,5)
<i>Candida albicans</i>	1 (1,5)
<i>Candida cruzei</i>	2 (3)
Грамотрицательные бактерии	36 (54,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (41)
в том числе продуценты БЛРС	15 (56)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (4,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1,5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (3)
<i>Raoutella planticola</i>	1 (1,5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,5)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,5)

Примечание. МРС — метициллинрезистентные штаммы; БЛРС — β -лактамаза расширенного спектра действия.

домов Казани. В 15 (56%) из 27 случаев клебсиеллезного сепсиса изоляты продуцировали β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Другими клинически значимыми возбудителями неонатального сепсиса были *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* — в 3 и 2 случаях соответственно.

Среди грамположительных бактерий доминировали стафилококки (24 случая; 36,5%). В 7 (29%) из 24 случаев причиной болезни были метициллин-резистентные штаммы. *S. aureus* выделен у 4 детей. Грибковый неонатальный сепсис был обусловлен двумя микроорганизмами — *Candida krusei* (у 2 детей) и *Candida albicans* (в 1 случае).

Очаги инфекции были установлены у 55 (83%) детей с неонатальным сепсисом. Чаще это были пневмония и некротический энтероколит, которые регистрировали в 37 (56%) и 5 (7,5 %) случаях соответственно (табл. 3). У 10 (15%) детей имелась сочетанная патология — пневмония и некротический энтероколит. У 2 детей развился гнойный менингит, у 1 — пиелит. В 11 (17%) случаях заболевание протекало в форме септицемии.

Самыми частыми клиническими проявлениями неонатального сепсиса были диффузная мышечная

гипотония (60 детей; 91%); дыхательная недостаточность с необходимостью проведения ИВЛ (57 детей; 86%), вздутие живота и «мраморность» кожных покровов — в 47 (71%) и 45 (68%) случаях соответственно. Повышение температуры тела более 37,2 °С наблюдали в 9 (14%) случаях. У 10 (15%) детей имелся геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи, а у 6 — кровотечения из мест инъекций, пупочной раны, геморрагическое отделяемое по желудочному зонду.

Оценка выраженности воспалительного ответа показала, что изменение числа лейкоцитов в крови является малоинформативным тестом в диагностике неонатального сепсиса. Лейкоцитоз (более $20 \cdot 10^9/\text{л}$) был выявлен только у 17 (26%) детей, в 7 (11%) случаях отмечалась лейкопения (менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$). Высокие уровни СРБ (более 2 мг/дл) были определены у 34 (52%) детей. В 38 (58%) случаях неонатальный сепсис сопровождался развитием тромбоцитопении с числом тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. У 27 (41%) детей их уровень был менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

При оценке признаков органной дисфункции было установлено, что дисфункция одного органа имела у 11 (17%) детей, двух — у 31 (47%) ребенка и более двух органов — у 24 (36%). Чаще это были грубые расстройства дыхания (86%) и нарушения в системе гемостаза в форме тромбоцитопении (58%).

У 11 (17%) детей неонатальный сепсис завершился летальным исходом. Развитие полиорганной недостаточности, как показали наши наблюдения, ассоциируется с риском летального исхода при неонатальном сепсисе (ОШ 29,3; 95% доверительный интервал — ДИ 3,4–249,7), а из признаков органной дисфункции наибольшее прогностическое значение имели следующие показатели (табл.4): кома (ОШ 30,8; 95% ДИ 3,0–316,6), повышение в крови содержания лактата более 5 ммоль/л (ОШ 22,1; 95% ДИ 3,5–139,6) и снижение числа тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ (ОШ 5; 95% ДИ 1,2–21,3).

Несмотря на то что неблагоприятный исход регистрировался преимущественно у детей с граммотрицательным сепсисом (9 из 11 случаев), достоверной ассоциации этиологического фактора с летальным исходом не выявлено (ОШ 4,7; 95% ДИ 0,9–23,6). Операционные характеристики тестов, выбранных нами в качестве прогностических, отражены в табл. 5. Наибольшей чувствительностью среди предикторов летального исхода при неонатальном сепсисе обладали дисфункция органов дыхания и тромбоцитопения — 91 и 72% соответственно, а наибольшей специфичностью — кома и уровень лактата с пороговым значением более 5 ммоль/л — 98 и 96% соответственно. Показательно, что максимальные значения отношения правдоподобия положительного результата (LR+) были характерны для комы и высокого уровня лактата — 36 и 15 соответственно; это прямо указывает на высокую прогностическую значимость именно данных тестов.

Обсуждение

Незрелость врожденного и адаптивного иммунитета — ключевой фактор риска развития сепсиса у новорожденных [11]. Действительно, неонатальный сепсис развивается преимущественно у детей с малым гестационным возрастом и низкой массой тела [12, 13].

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика детей с неонатальным сепсисом

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of neonates with sepsis

Показатель	Число детей	
	абс.	%
Очаги инфекции:		
пневмония	37	56
некротический энтероколит	5	7,5
пневмония и некротический энтероколит	10	15
менингит	2	3
пиелит	1	1,5
септицемия	11	17
Температура тела >37 °С	9	14
«Мраморность» кожных покровов	45	68
Геморрагическая сыпь	10	15
Мышечная гипотония	60	91
Вздутие живота	47	71
Количество лейкоцитов в крови		
> $20 \cdot 10^9/\text{л}$	17	26
< $5 \cdot 10^9/\text{л}$	7	11
Признаки органной дисфункции		
ИВЛ	55	83
Кома 1–2	5	7,5
Лактат крови		
>2 ммоль/л	34	51,5
> 5 ммоль/л	7	10
Активность АЛТ более чем в 2 раза выше нормы	13	19
Креатинин крови >55 мкмоль/л	12	18
Тромбоцитов крови		
< $100 \cdot 10^9/\text{л}$	38	58
< $50 \cdot 10^9/\text{л}$	26	39
Дисфункция органов		
1	11	17
2	31	47
>2	24	36

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Частота этой патологии у новорожденных, родившихся на сроке ранее 28 нед, составляет, по данным литературы, 36,3%, у рожденных на 29–32-й неделе гестации – 29,6%, на сроке 33–36 нед – 17,5% [13]. Проведенные нами исследования подтвердили эту статистику: в 44 (67%) из 66 случаев неонатальный сепсис регистрировался у детей с малым гестационным возрастом, из них родились с очень низкой или экстремально низкой массой тела 61%.

Этиология неонатального сепсиса, как известно, в немалой мере определяется сроками развития болезни. Основными возбудителями раннего неонатального сепсиса традиционно считаются стрептококки группы *B* и *E. coli*. В США именно эти микробы служат его причиной в 43 и 29% случаях соответственно [14].

Доминирующие возбудители позднего неонатального сепсиса – коагулазонегативные стафилококки,

на долю которых приходится половина всех случаев заболевания [15, 16]. Грамотрицательные микробы и грибы рода *Candida* регистрируются в 18 и 12% случаев соответственно [15, 16]. В нашем исследовании сепсис чаще вызывали грамотрицательные бактерии – 54,5% всех наблюдений. В большинстве своем это были *Kl. pneumoniae* (41%), которые в половине случаев продуцировали БЛРС. Следует отметить, что сложившаяся этиологическая структура в немалой мере определялась результатами массовой заболеваемости (вспышки) в одном из роддомов города. Речь идет об уже упомянутых *Kl. pneumoniae*, определивших доминирование этой флоры в спектре причин неонатального сепсиса, создав своеобразное «смещение в ее пользу».

Роль в клинической практике штаммов клебсиелл, продуцирующих БЛРС, постоянно растет, что сопровождается проблемами в проведении антибактериальной терапии. В США в 2015 г.

Таблица 4. Органная дисфункция и предикторы летального исхода у детей с сепсисом

Table 4. Organ dysfunction and predictors of mortality in neonatal sepsis

Признак	Частота показателя		ОШ (95% ДИ; <i>p</i>)
	среди выживших детей (<i>n</i> =55)	среди умерших детей (<i>n</i> =11)	
Клинические признаки:			
ИВЛ	44	10	2,7 (0,3–23,6; >0,05)
кома	1	4	30,8 (3,0–316,6; <0,05)
Лабораторные признаки:			
Активность АЛТ более чем в 2 раза выше нормы	9		
креатинин крови >55 мкмоль/л	9	4	2,9 (0,7–12,0; >0,05)
лактат крови >5 ммоль/л	2	3	1,9 (0,4–8,5; >0,05)
Число тромбоцитов в крови:		5	22,1 (3,5–139,6; <0,05)
<100·10 ⁹ /л	29	9	4,0 (0,8–20,4; >0,05)
<50·10 ⁹ /л	19	8	5,0 (1,2–21,3; <0,05)
грам(–) сепсис	27	9	4,7 (0,9–23,6; >0,05)
дисфункция более 2 органов	14	10	29,3 (3,4–249,7; <0,05)

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. *p* – для различий признаков между группами пациентов; вычисление проведено по критерию Фишера.

Таблица 5. Предикторы летального исхода при неонатальном сепсисе

Table 5. Predictors of mortality in neonatal sepsis

Признак	Порог отсечения	Se, %	Sp, %	LR+	LR–	PPV	NPV	RR (95% ДИ)	<i>p</i>
Органная дисфункция	> 2 органов	90	74	3,6	0,12	41	2	17,5 (2,4–128,5)	<0,05
ИВЛ	–	91	20	1,1	0,4	20	8	2,4 (0,3–16,8)	>0,05
Кома	–	36	98	36	0,64	80	11	6,9 (3,0–15,8)	<0,05
Активность АЛТ крови	Более чем в 2 раза выше нормы	36	83	2,2	0,7	30	13	2,3 (0,8–6,7)	>0,05
Лактат крови, ммоль/л	>5	45	96	15	0,5	71	10	7 (2,8–17,1)	<0,05
Креатинин крови, мкмоль/л	>55	27	83	1,7	0,8	25	14	1,7 (0,5–5,4)	>0,05
Число тромбоцитов в крови, ·10 ⁹ /л	<50	72	65	2,1	0,41	72	7	3,8 (1,1–13,2)	<0,05

Примечание. Se – чувствительность; Sp – специфичность; LR+ отношение правдоподобия положительного результата теста; LR– отношение правдоподобия отрицательного результата теста; PPV – прогностическое значение положительного результата теста; NPV – прогностическое значение отрицательного результата теста; RR – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза; *p* – достоверность признака.

частота выделения штаммов *Kl. Pneumonia*, продуцирующих БЛРС, составила 23%, а в ряде стран Европы — уже 85–100% [17]. Именно эти микробы становятся причиной эпидемических вспышек в роддомах и отделениях реанимации новорожденных [18, 19]. В нашем исследовании 6 из 21 наблюдаемого случая сепсиса, вызванного *Kl. pneumoniae*, «представляли» вспышку инфекции в одном из роддомов Казани. Большая частота выделения *Kl. pneumoniae* от детей с неонатальным сепсисом, как правило, ассоциируется с высоким уровнем носительства этих бактерий среди взрослого населения и нередко объясняется недостаточным противоинфекционным контролем в лечебном учреждении. Одна из биологических особенностей *Kl. pneumoniae* — способность длительно сохраняться во внешней среде и формировать устойчивые очаги внутрибольничного заражения. Так, у здоровых людей частота выделения клебсиелл из кишечника (бессимптомное бактерионосительство) составляет 5–38%, из ротовой полости — 1–6% [20]. Пребывание их в условиях стационара сопровождается ростом частоты выделения микроба из пищеварительного тракта до 77%, из носоглотки — до 19%, а с поверхности рук — до 42% [20].

Грамположительные бактерии в нашем наблюдении стали причиной неонатального сепсиса в 41% случаев, среди них доминировали маловирулентные виды стафилококков (36,5%), тогда как *S. aureus* стал причиной сепсиса только у 4. Инвазивный кандидоз в нашем исследовании зарегистрирован в 4,5% случаев и развивался только у детей с экстремально низкой массой тела, что подтверждало роль иммунной недостаточности в развитии кандидемии [21].

В 17% случаев неонатальный сепсис завершился летальным исходом. Ключевыми факторами риска такого исхода, как известно, служат малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении [3, 8, 22]. Логика развития инфекционного процесса подсказывает, что повлиять на уровень летальности могут микробиологические особенности микроорганизма, в частности его вирулентность и антибиотикорезистентность. Однако в нашем исследовании достоверная связь этиологического фактора с развитием летального исхода не обнаружена.

Большое значение в исходе сепсиса имеет учет предикторов летального исхода. Одним из направлений в оценке прогноза является определение выраженности воспалительного процесса. Для прогноза сепсиса у детей H.R. Wong и соавт. (2012) [23] была предложена модель PERSEVERE (Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model), основанная на измерении в крови 5 биомаркеров воспаления: С-С-хемокинового лиганда (CCL-3), интерлейкина-8, белка теплового шока-1В, гранзима В и матричной металлопептидазы-8. Чувствительность и специфичность

модели PERSEVERE в оценке риска летального исхода при сепсисе у детей, по данным авторов, составила 83 и 75% соответственно, прогностическая значимость положительного результата — 34%, а прогностическая значимость отрицательного результата теста — 97% [24]. Другое направление в определении прогноза — оценка органной дисфункции, для чего используются различные шкалы — SOFA, PELOD, PELOD-2 [25–27].

В нашем исследовании дисфункция более 2 органов стала важным предиктором летального исхода при неонатальном сепсисе (ОШ 29,3; 95% ДИ 3,4–249,7). По сути дела, у новорожденных при расстройствах функции 2 органов и более (полиорганная недостаточность) шансы смерти от сепсиса возрастают почти в 30 раз даже в условиях специализированного стационара. Среди показателей органной дисфункции наибольшее значение имели недостаточность функций ЦНС (кома; ОШ 30,8; 95% ДИ 3,0–316,6), высокий уровень лактата крови (более 5 ммоль/л; ОШ 22,1; 95% ДИ 3,5–139,6) и тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$; ОШ 5; 95% ДИ 1,2–21,3). Среди предикторов летального исхода при неонатальном сепсисе эти три показателя имели наибольшее положительное прогностическое значение, составившее 80, 71 и 72% соответственно. Относительный риск развития летального исхода пациентов с подобного рода изменениями возрастал в 3,8–17,5 раза (см. табл. 5).

Учитывая существующую связь расчетных показателей теста с распространенностью изучаемой патологии (которую оценить по понятным причинам в данном исследовании не представляется возможным), мы использовали независимый от этой позиции (распространенности) показатель — отношение правдоподобия. Для положительных результатов (LR+) оно представляет собой цифровое выражение отношения числа положительных результатов у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания к числу такого же положительного результата теста, но уже для выживших детей (показатель группы сравнения). В нашем исследовании LR+ двух показателей — развитие комы и высокий уровень лактата в крови (более 5 ммоль/л) — равнялись 36 и 15 соответственно, что позволяет рассматривать их как надежные в диагностической работе показатели угрозы летального исхода.

Заключение

Этиология современного неонатального сепсиса разнообразна, при этом в 50% случаев возбудителями служат грамотрицательные бактерии. Риск летального исхода ассоциируется с развитием органной дисфункции. Кома, высокий уровень лактата в крови и тяжелая тромбоцитопения являются наиболее значимыми предикторами летального исхода при неонатальном сепсисе.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Verma P., Berwal P.K., Nagaraj N. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2 (3): 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 Am* 2013; 60: 367–389. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
3. Vergano S., Menon E., Kennea N., Embleton N., Russell A.B., Watts, T. et al. Neonatal Infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F9–14. DOI: 10.1136/adc.2009.178798
4. Stoll B.J., Hansen N.I., Sanchez P.J., Faix R.G., Poindexter B.B., Van Meurs K.P. et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127: 817–826. DOI: 10.1542/peds.2010–2217
5. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. М., 2014; 173. [Samsygina G.A. Neonatal sepsis. Moscow, 2014; 173 (in Russ.)]
6. Островский А.Д., Воробьев А.С. Сепсис у детей раннего возраста. Л., 1979; 125. [Ostrovskij A.D., Vorob'ev A.S. Sepsis in young children. Leningrad, 1979; 125 (in Russ.)]
7. Borghesi A., Stronati M. Superbugs and antibiotics in the newborn. *J Pediatr Neonat Indiv Med* 2015; 4(2): e040253. DOI: 10.7363/040253
8. Shane A., Sanchez P., Stoll B. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; www.the-lancet.com. DOI: dx.doi.org/10.1016/S0106-6736(17)31002-4
9. Wynn J.L. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 135–140. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000315
10. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
11. Cuenca A.G., Wynn J.L., Moldawer L.L., Levy O. Role of Innate Immunity in Neonatal Infection. *Am J Perinatol* 2013; 30(2): 105–112. DOI: 10.1055/s-0032-1333412
12. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., Filaninno A., De Giorgi E. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 265–273. DOI: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
13. Tsai M.H., Hsu J.F., Chu S.M., Lien R., Huang H.R., Chiang M.C. et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in neonates with late onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 7–13. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182a72ee0
14. Paolucci M., Landini M.P., Sambri V. How Can the Microbiologist Help in Diagnosing Neonatal Sepsis? *Int J Pediatr* 2012; 2012: 120139. DOI: 10.1155/2012/120139
15. Stoll B.J., Hansen N.I., Fanaroff A.A., Wright L.L., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A. et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285–291.
16. Dong Y., Speer C.P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 0: F1–F7. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306213
17. Gelband H., Miller-Petrie M., Pant S., Gandra S., Levinson J., Barter D. et al. The state of the world's antibiotics. 2015; Washington: Center for Disease Dynamics, Economics, Policy. https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf
18. Haller S., Eller C., Hermes J., Kaase M., Steglich M., Radonic A. et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. *BMJ* 2015; 5: e007397. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007397
19. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Семенова Д.Р., Любин С.А., Агапова И.В. и др. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. Медицинский Вестник Северного Кавказа 2016; 1: 82–86. [Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Nikolaeva I.V., Semenova D.R., Lyubin S.A., Agapova I.V. et al. Neonatal sepsis caused by *Klebsiella*. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza* 2016; 11: 82–86. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11004 (in Russ.)]
20. Podschun R., Ullmann U. *Klebsiella* spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 4: 589–603.
21. Perlroth J., Choif., Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007; 45: 321–346. DOI: 10.1080/13693780701218689
22. Cohen-Wolkowicz M., Moran C., Benjamin D.K., Cotten C.M., Clark R.H., Benjamin D.K. et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1052–1056.
23. Wong H.R., Salisbury S., Xiao Q., Cvijanovich N.Z., Hall M., Allen G.L. et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care* 2012; 16(5): R174. DOI: 10.1186/cc11652
24. Wong H.R., Weiss S.L., Giuliano J.S., Wainwright M.S., Cvijanovich N.Z., Thomas N.J. et al. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model. *PLoS One* 2014; 9(1): e86242. DOI: 10.1371/journal.pone.0086242
25. Aufieri R., Picone S., Paolillo P. Multiple organ failure in the newborn. *J Pediatr Neonat Indiv Med* 2014; 3(2): e030254. DOI: 10.7363/030254
26. Matics T.J., L. Sanchez-Pinto N. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017; 171(10): e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
27. Лекманов А.У., Миронов П.И., Руднов В.А., Кулабухов В.В. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2018; 15(4): 61–69. [Lekmanov A.U., Mironov P.I., Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Modern definitions and principles of intensive care for sepsis in children. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* (Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care) 2018; 15(4): 61–69 (in Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Менингиты у детей раннего возраста. Критерии ранней диагностики

С.В. Халиуллина^{1,2}, В.А. Анохин¹, Х.С. Хаертынов^{1,2}, В.Э. Сагиева¹, Г.Р. Камашева^{1,2},
Е.Ю. Алатырев²

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

²ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Meningitis in children of early age. Criteria for early diagnostics

S.V. Khaliullina^{1,2}, V.A. Anokhin¹, Kh.S. Khayertynov^{1,2}, V.E. Sagieva¹, G.R. Kamasheva^{1,2},
E.Yu. Alatyrev²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Agaphonov Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia

Менингиты характеризуются преобладанием тяжелых форм и часто сопровождаются синдромами, угрожающими жизни. Цель исследования. Определение наиболее информативных клинических проявлений менингитов у детей первых лет жизни для оптимизации ранней диагностики и лечения.

Материал и методы. В рамках ретроспективного аналитического исследования проанализировано 47 историй болезни детей, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Минздрава РТ (2014–2016 гг.). Диагноз устанавливали при наличии острого начала заболевания, характерной клинической симптоматики и по результатам люмбальной пункции. Лабораторная диагностика включала стандартный набор исследований.

Результаты. Диагноз «менингит» был установлен 34 пациентам (72,3%), «менингоэнцефалит» – 13 (27,7%). Бактериальная природа менингита/менингоэнцефалита была выявлена в 30 (63,8%) случаях, вирусная – в 9 (19,1%; $p < 0,01$). Среди бактериальных возбудителей чаще всего причиной менингита был пневмококк (10 наблюдений), гемофильная палочка (8), *Streptococcus agalactiae* и менингококк – по 6. Высокую фебрильную лихорадку регистрировали у 38 (80,9%) обследованных, слабость, сонливость, изменение сознания разной степени выраженности – у 100%, рвоту – у 29 (61,7%), головную боль, «мозговой» крик – у 16 (34%), гиперестезию, симптом «материнских рук» – у 7 (15%), вынужденную позу – у 4 (8,5%), менингеальные знаки – у 34 (72,3%).

Заключение. Наиболее диагностически значимыми симптомами ранней менингитов у детей служат высокая фебрильная лихорадка в сочетании с сонливостью и заторможенностью, рвотой без диареи.

Ключевые слова: дети, менингиты, клиническая картина, этиология, ранняя диагностика.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Сагиева В.Э., Камашева Г.Р., Алатырев Е.Ю. Менингиты у детей раннего возраста. Критерии ранней диагностики. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 183–188. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-183-188

Meningitis is characterized by the prevalence of severe forms and it is often accompanied by life-threatening syndromes.

Purpose. To determine the most informative clinical manifestations of meningitis in children in their first years of life to optimize early diagnosis and treatment.

Materials and methods. The authors carried out a retrospective analytical study involving 47 cases of children hospitalized to the Republican Clinical Hospital for Infectious Diseases in 2014–2016. Their diagnose was based on the acute onset of the disease, characteristic clinical symptoms and the results of lumbar puncture. The laboratory diagnostics included a standard set of examinations.

Results. Meningitis was diagnosed in 34 patients (72.3%), meningoencephalitis – in 13 patients (27.7%). 30 cases (63.8%) of meningitis / meningoencephalitis had a bacterial nature, and 9 cases (19.1%; $p < 0.01$) had a viral nature. The most common bacterial pathogens of meningitis was *Pneumococcus* (10 cases), *hemophilus bacillus* (8). *Str. agalactiae* (6) and *meningococcus* (6). 38 (80.9%) patients had high febrile fever, 100% of patients had weakness, drowsiness, changes in consciousness of varying severity, 29 patients (61.7%) had vomiting, 16 patients (34%) – headache, “brain” cry, 7 patients (15%) – hyperesthesia, a symptom of “mother’s hands”, 4 patients (8.5%) – forced posture, 34 patients (72.3%) had meningeal signs.

Conclusion. The most significant symptoms of early diagnosis of meningitis in children are high febrile fever combined with drowsiness and retardation, vomiting without diarrhea.

Key words: children, meningitis, clinical picture, early diagnosis.

For citation: S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin, Kh.S. Khayertynov, Sagieva V.E., Kamasheva G.R., Alatyrev E.Yu. Meningitis in children of early age. Criteria for early diagnostics. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 183–188 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-183-188

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7763-5512
e-mail: svekhal@mail.ru

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

Хаертынов Халит Саубанович – к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9013-4402

Камашева Гульнара Рашитовна – к.м.н., доц. кафедры общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6811-4966

Сагиева Валерия Эдуардовна – студентка Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Алатырев Евгений Юрьевич – зав. отделением анестезиологии и реанимации №2 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова
420140 Казань, пр. Победы, д. 83

Инфекции ЦНС сохраняют свою актуальность, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения. Это обусловлено целым рядом причин: сложностью клинической диагностики на догоспитальном этапе, необходимостью проведения инвазивных диагностических процедур для подтверждения диагноза, особенностями терапии, связанными с физиологической «обособленностью» ЦНС, частыми осложнениями и неблагоприятным прогнозом. Одной из наиболее часто регистрируемых форм инфекционного поражения ЦНС у детей являются менингиты, заболеваемость которыми в Российской Федерации ежегодно составляет в среднем 8,22 на 100 тыс. детского населения [1]. При этом около 80% больных детей — младше 5 лет [1–3].

Менингиты, в том числе у детей, характеризуются преобладанием тяжелых форм и частым развитием синдромов, угрожающих жизни. Это особенно актуально для бактериальных менингитов. Известно, что летальность при бактериальных менингитах у детей составляет в среднем 10–20%, а неврологические осложнения регистрируют у 20–40% выживших [1]. Прогноз в первую очередь зависит от этиологии менингита и, что не менее важно, от своевременного начала этиотропной терапии. Именно ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение для таких пациентов.

Цель исследования: определить наиболее информативные клинические проявления менингитов у детей первых лет жизни для оптимизации ранней диагностики и лечения.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено ретроспективное аналитическое исследование с использованием данных медицинских карт стационарного больного (форма 003/у). Период наблюдения составил 3 года (с 2014 по 2016 г. включительно). Критерии включения — возраст до 3 лет, лечение в реанимационном отделении Детской клиники Республиканской клинической инфекционной больницы Казани по поводу острого менингита/менингоэнцефалита. Всего было проанализировано 47 историй болезни (общее число госпитализированных). Диагноз «менингит», «менингоэнцефалит» был выставлен при наличии острого начала заболевания, характерной клинической симптоматики, по результатам люмбальной пункции. Лабораторная диагностика включала стандартный набор исследований: общие анализы крови и мочи, копроцитогранию, биохимический анализ, определение кислотно-основного состояния, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, лактата в крови. Для уточнения этиологии заболевания использовали метод латекс-агглютинации, полимеразную цепную реакцию для выявления антигенов и/или ДНК/РНК наи-

более значимых возбудителей, бактериологическое исследование ликвора.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 8; определяли средние значения, межквартильный размах — МКР (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). При сравнении средних значений использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в группе меньше 5).

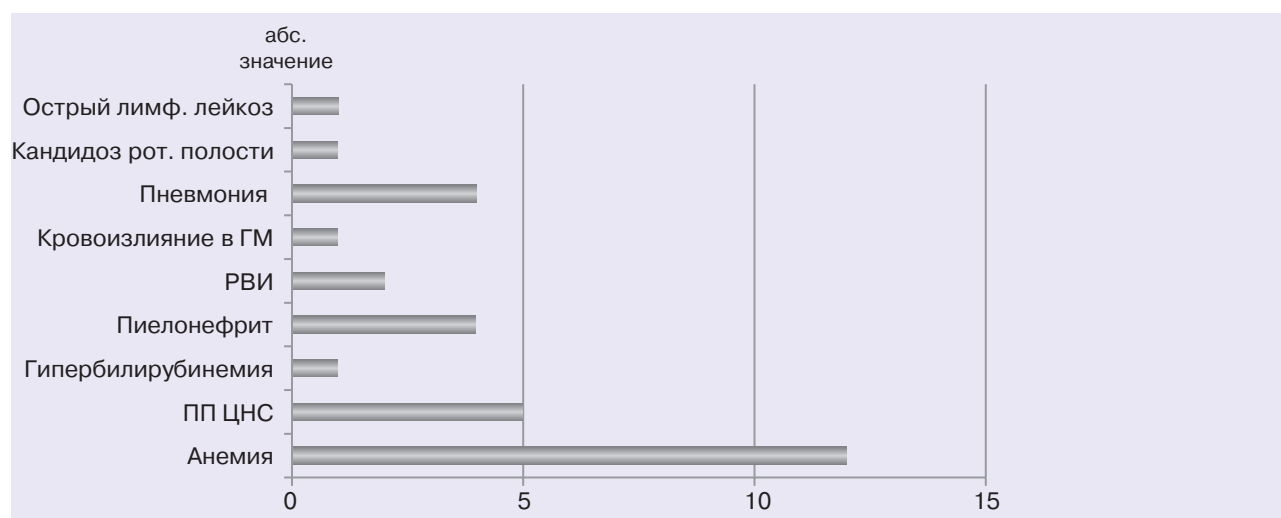
Результаты

Среди 47 госпитализированных было 27 (57,4%) мальчиков. Детей до года также было 27 (57,4%), в том числе до 1 мес — 9 (19,1%); от года до 2 и с 2 до 3 лет — по 10 (21,3%). Краткий анамнез жизни до наступления заболевания представлен в табл. 1.

Диагноз «менингит» был выставлен 34 (72,3%) пациентам, «менингоэнцефалит» — 13 (27,7%). Менингоэнцефалит в 3 случаях не был верифицирован (диагностирован на основании характерной симптоматики и лимфоцитарного цитоза в ликворе у 2 детей и нейтрофильного цитоза у 1), в 2 случаях клиническая картина была обусловлена менингококком, в 5 — *Streptococcus agalactiae* и по 1 случаю — гемофильной палочкой, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса. Необходимо отметить, что у 6 детей менингоэнцефалит был одним из очагов генерализованной инфекции (сепсиса). У 5 из них причиной угрожающего жизни состояния был *S. agalactiae* (все дети до 1 года: один в возрасте 10 дней, 3 ребенка — 1-го месяца и один — 2 мес). У одного 35-месячного ребенка менингоэнцефалит был одним из проявлений менингококкемии. У одного ребенка с сепсисом неуточненной этиологии поражение ЦНС характеризовалось проявлениями менингита. В табл. 2 представлена этиология диагностированных менингитов/менингоэнцефалитов.

Сопутствующий поражению ЦНС диагноз был выставлен 27 пациентам (57,4%). Характеристика сопутствующей менингитам/менингоэнцефалитам патологии представлена на рисунке. У 9 (19,1%) из 47 детей была выявлена анемия легкой и средней степени тяжести, у 3 — анемия в сочетании с перинатальным поражением ЦНС (у 2) и хроническим пиелонефритом (у 1). Всего перинатальное поражение ЦНС диагностировали у 5 детей. Пролонгированную гипербилирубинемию выявили у одного ребенка (возраст 1 мес) с пневмококковым менингитом. Один ребенок (возраст 35 мес) с энтеровирусным менингитом получал специфическую терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза. Внебольничная пневмония осложняла течение основного заболевания у 4 детей. Ротавирусный гастроэнтерит был диагностирован у 2 обследованных.

Чаще всего (23; 49%) пациентов направляли на госпитализацию с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция». Острую кишечную инфекцию (в сочетании с кетоацидозом, дискинезией



ГМ — головной мозг, РВИ — ротавирусная инфекция, ПП ЦНС — перинатальное поражение ЦНС.

Рисунок. Сопутствующие заболевания у обследованных больных.

Figure. Concomitant diseases in the examined patients.

желчевыводящих путей, нейротоксикозом, фебрильными судорогами) предполагали у 7 (15%) детей. Один ребенок госпитализировался с диагнозом «сепсис», 4 — с менингококковой инфекцией. Только у 12 (25,5%) пациентов был выставлен предварительный диагноз «менингит» или «менингоэнцефалит».

Детей с инфекционными поражениями ЦНС чаще (14; 29,8% случаев) госпитализировали летом, чуть реже весной и осенью (13; 27,7% случаев и 12; 25,5% случаев соответственно). Еще реже диагноз «менингит» служил поводом для стационарного лечения зимой — в 8 (17%) случаев, $p > 0,05$.

Эпидемиологический анамнез был положительным у 15 (32%) детей. Во всех случаях имелось указание на контакт с больным острым респираторным заболеванием. Бригадой скорой помощи из дома были доставлены 34 ребенка, 12 пациентов поступили переводом из других больниц, один — самостоятельно.

В среднем детей госпитализировали на 2-е сутки от начала болезни (медиана 2 сут [МКР 1; 4]). Чаще всего заболевание начиналось остро: температура поднималась в среднем до 38 °С, дети становились вялыми, капризными. В течение суток температура тела увеличивалась до высокой фебрильной,

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Table 1. Key patients characteristics

Признак	До года $n=27$ (100%) 1	12–23 мес $n=10$ (100%) 2	24–35 мес $n=10$ (100%) 3	Всего $n=47$ (100%)	p
Мужской пол	16 (59,3%)	8 (80%)	2 (20%)	27 (57,4%)	$p_{1-3}=0,033$ $p_{2-3}=0,007$
Недоношенность, ЗВУР	5 (18,5%)	2 (20%)	—	7 (15%)	$p > 0,05$
Кесарево сечение в родах	7 (26%)	4 (40%)	1 (10%)	12 (25,5%)	$p > 0,05$
Возраст матери >30 лет	9 (33,3%)	4 (40%)	2 (20%)	15 (32%)	$p > 0,05$
Низкие оценки по шкале Апгар	6 (22,2%)	1 (10%)	—	7 (15%)	$p > 0,05$
Грудное вскармливание до 6 мес и более	14 (52%)	6 (60%)	7 (70%)	27 (57,4%)	$p > 0,05$
БЭН (гипотрофия)	—	4 (40%)	1 (10%)	5 (10,6%)	$p > 0,05$
Избыток массы тела (паратрофия)	2 (7,4%)	—	1 (10%)	3 (6,4%)	$p > 0,05$
Отягощенный аллергологический анамнез	4 (14,8%)	2 (20%)	3 (30%)	8 (17%)	$p > 0,05$
Наличие сопутствующей патологии	4 (14,8%)	2 (20%)	4 (40%)	10 (21,3%)	$p > 0,05$
Мед. отвод от прививок, неполная вакцинация	10 (37%)	3 (30%)	1 (10%)	14 (30%)	$p > 0,05$

Примечание. p — уровень значимости (χ^2 , точный критерий Фишера); ЗВУР — задержка внутриутробного развития; БЭН — белково-энергетическая недостаточность.

нарастали слабость (100%), сонливость (100%), заторможенность (23; 49%). Менингеальные симптомы регистрировали у 34 (72,3%) госпитализированных. Клинические характеристики начального периода заболевания в зависимости от выявленной этиологии представлены в табл. 3.

Обсуждение

Ранняя диагностика менингитов, как и любых других инфекционных заболеваний, включает оценку эпидемиологического анамнеза, специфической кли-

нической симптоматики, факторов риска, сопутствующую патологию и т.д. Известно, что к факторам риска развития менингитов относят иммунодефицитные состояния, проникающие травмы головы или нейрохирургические вмешательства, несостоятельность костей черепа, наличие кохлеарных имплантатов и др. При подозрении на вирусную природу поражения ЦНС следует учитывать наличие у ухаживающих и ребенка проявлений *Herpes labialis*, мононуклеозоподобного синдрома, цитомегаловирусной инфекции (для новорожденных и детей первого года жизни, пациентов

Таблица 2. Этиология менингитов/менингоэнцефалитов у обследованных больных
Table 2. Etiology of meningitis/meningoencephalitis in the examined patients

Этиология	До года n=27 (100%)	12–23 мес n=10 (100%)	24–35 мес n=10 (100%)	Всего n=47 (100%)	p
Гнойный менингит неуточненный	1 (3,7%)	2 (20%)	1 (10%)	4 (8,5%)	>0,05
Серозный менингит неуточненный	2 (7,4%)	1 (10%)	1 (10%)	4 (8,5%)	>0,05
Цитомегаловирус	1 (3,7%)	—	1 (10%)	2 (4,3%)	>0,05
Энтеровирус	3 (11,1%)	1 (10%)	2 (20%)	6 (12,8%)	>0,05
Вирус простого герпеса	1 (3,7%)	—	—	1 (2,1%)	>0,05
Стрептококк группы В	6 (22,2%)	—	—	6 (12,8%)	>0,05
Менингококк	4 (14,9%)	1 (10%)	1 (10%)	6 (12,8%)	>0,05
Пневмококк	7 (25,9%)	2 (20%)	1 (10%)	10 (21,3%)	>0,05
Гемофильная палочка	2 (7,4%)	3 (30%)	3 (30%)	8 (16,9%)	>0,05

p — уровень значимости (χ^2 , точный критерий Фишера).

Таблица 3. Клинические симптомы менингитов/менингоэнцефалитов у детей на догоспитальном этапе
Table 3. Clinical symptoms of meningitis / meningoencephalitis in children at the prehospital stage

Клинические симптомы	Бактериальная инфекция n=34	Вирусная инфекция n=13	Всего n=47
Высокая фебрильная лихорадка (>39 °C)	30 (88,2%)	8 (61,5%)	38 (80,9%)*
Температура тела, °C	39 [39; 39,5]	39 [38,5; 39,5]	39 [39; 39,5]
Рвота	20 (58,8%)	9 (69,2%)	29 (61,7%)
Средняя частота рвоты	2 [0; 6]	3 [0; 5]	4 [3; 9,5]
Головная боль, «мозговой» крик	13 (38,2%)	3 (23,1%)	16 (34%)
Гиперестезия	5 (14,7%)	2 (15,4%)	7 (15%)
Нарушение сознания (оглушение, сомнолентность, сопор, кома)	19 (56%)	4 (30,8%)	23 (49%)
Менингеальные знаки	26 (76,5%)	8 (61,5%)	34 (72,3%)
Судорожный синдром	9 (26,5%)	1 (7,7%)	10 (21,3%)
Менингеальная поза	3 (8,8%)	1 (7,7%)	4 (8,5%)
Парезы, плегии	4 (11,8%)	6 (46,2%)	10 (21,3%)**
Диарея	13 (38,2%)	3 (23,1%)	16 (34%)
Обезвоживание	12 (36,3%)	1 (7,7%)	11 (23,4%)
Выбухание большого родничка у детей до года	n=20 8 (40%)	n=7 2 (28,6%)	n=27 10 (37%)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных с указанием процентов или в виде медианы с указанием межквартильного размаха [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. * — $p=0,375$; ** — $p=0,01$.

с иммунодефицитными состояниями) [3–6]. В нашем исследовании тяжелый преморбидный фон был выявлен лишь у 2 пациентов: острый лимфобластный лейкоз и внутричерепное кровоизлияние в анамнезе. Стратификация по возрастам также не дала статистически значимых различий при изучении сопутствующей менингитам/менингоэнцефалитам патологии. Наиболее вероятная причина этого, по нашему мнению, связана с тем, что в большинстве случаев (41; 87,2%) поражение мозговых оболочек не носило вторичный характер, т.е. это был клинический вариант острой инфекции. Поражение ЦНС как один из очагов генерализованной инфекции (сепсиса) наблюдали у 6 пациентов. В качестве сопутствующей патологии чаще всего диагностировали пневмонии (4 случая), болезни мочевой системы (4), перинатальное поражение ЦНС (5), аллергические заболевания (8). У каждого четвертого ребенка выявили сопутствующую анемию (12; 25,5%).

Из 47 пациентов 7 (14,9%) родились недоношенными или с задержкой внутриутробного развития, 12 (25,5%) – путем кесарева сечения, 7 – с низкими оценками по шкале Апгар. На грудном вскармливании как минимум до 6 мес находились более 50% заболевших. Нарушение нутритивного статуса не имело особого значения в нашем исследовании. Каждый третий ребенок не был привит в соответствии с Национальным календарем; из всех заболевших пневмококковым, гемофильным или менингококковым менингитами ни один не получил специфической вакцинации. Необходимо отметить, что специфическая иммунизация не является «абсолютной защитой» от предупреждаемых инфекций. В странах, где вакцинация включена в раздел обязательных, заболеваемость сохраняется, но на низком уровне. В этиологической структуре бактериальных менингитов в США и Европе преобладают пневмококки и менингококки (серогруппы, не включенные в состав вакцин) [4, 6].

Бактериальная природа менингита/менингоэнцефалита была выявлена в 30 (63,8%) случаях. У 4 пациентов цитоз в ликворе носил характер нейтрофильного, на основании чего им был выставлен диагноз «гнойный менингит неустановленной этиологии». Вирусную природу менингита/менингоэнцефалита подтвердили у 9 (19,1%) больных, $p < 0,01$. Среди бактериальных возбудителей чаще всего причиной развития менингита был пневмококк (10 случаев), причем он также преобладал и у детей до года (7), на втором месте – гемофильная палочка (8), затем *S. agalactiae* и менингококк – по 6 случаев (у детей до года 6 и 4 наблюдения соответственно). Сочетанную форму менингококковой инфекции (менингококкемию с менингитом) диагностировали у одного двухлетнего ребенка, изолированный

менингококковый менингит – также у одного пациента 3 мес, менингококковые менингоэнцефалиты – у 2 детей 1-го месяца жизни.

Четырем пациентам был выставлен диагноз «серозный менингит». РНК энтеровирусов выделили из ликвора 6 обследованных, ДНК цитомегаловируса – у 2 детей, вируса простого герпеса – у одного ребенка.

Клиническая симптоматика начального периода менингитов у детей до 3 лет в нашем исследовании принципиально не отличалась от описанной в медицинской литературе [6]. Фебрильную лихорадку, выраженную слабость, сонливость и заторможенность стоит отнести к так называемым красным флагам менингитов у детей. Результаты нашего исследования показали, что хотя бы один из этих признаков выявляется у 100% заболевших. Понятно, что по отдельности симптомы неспецифичны, но их сочетание значительно повышает вероятность подтверждения диагноза «менингит». Именно высокая фебрильная лихорадка в сочетании с сонливостью и заторможенностью (43; 91,5% случаев) должна настораживать каждого врача в отношении возможного поражения мозговых оболочек у ребенка.

Рвоту наблюдали у 29 (61,7%) обследованных, а с частотой более 5 раз за сутки – у 13 (27,7%). Рвота без диареи на фоне высокой фебрильной лихорадки также является «красным флагом» в клинической диагностике менингитов. Головную боль, или «мозговой» крик, регистрировали у 16 (34%) госпитализированных. Очевидно, что полученные данные вряд ли соответствуют истинному значению распространения признака, поскольку все пациенты – дети раннего возраста и жалоб не предъявляли. Гиперестезию, или симптом «материнских рук», отмечали у 7 (15%) обследованных. Вынужденную позу наблюдали лишь у 4 (8,5%) заболевших. Выбухание и пульсация большого родничка имелись у 10 (37%) из 27 детей до года, причем у 8 (40%) из 20 – с бактериальной природой заболевания и у 2 (28,6%) из 7 – с вирусной, $p > 0,05$. Следует отметить, что поражение черепных нервов (2 случая остро развившегося косоглазия и один – асимметрии лица), развитие парезов и пlegий (преимущественно односторонних) при вирусных поражениях ЦНС регистрировали чаще, чем при бактериальных (46,2 и 11,8% соответственно; $p < 0,01$). Подобные симптомы выявляли в среднем на 3–5-й день болезни, уже в стационаре. Клиническую картину тяжелых неврологических поражений имел каждый пятый (10; 21,3%) ребенок. Нарушение сознания, соответствующее коме-2 и коме-3, регистрировали у 3 больных с бактериальной природой поражения ЦНС (менингококковая, гемофильная и стрептококковая инфекции). Септический шок, сопровождавшийся отеком мозга, был зарегистрирован у 2 детей с пневмококковой инфекцией и сепсисом, вызванным *S. agalactiae*. В стационар они поступали в крайне тяжелом состоянии.

Одни из первых, наиболее ранних симптомов, развивающихся в первые 8 ч дебюта бактериальных менингитов, по данным литературы — боль в ногах (более характерна для менингококкового менингита) [6] и менингеальные симптомы [3–6]. В нашем исследовании на боль в ногах жаловался только один ребенок с пневмококковым менингитом. Менингеальные симптомы в начале заболевания наблюдали у 18 (38,3%) детей, причем у 3 из них выявили лишь «сомнительную» ригидность затылочных мышц. В момент разгара болезни, в среднем к 5-му дню положительные менингеальные симптомы регистрировали у 34 (72,3%) обследованных. В большинстве случаев они характеризовались ригидностью затылочных мышц (у 30 детей), положительными симптомами Лассажа и Кернига (у 3 и 2 детей соответственно).

Из 47 случаев менингита/менингоэнцефалита, послуживших поводом к госпитализации, 2 (4,3%) закончились летальным исходом. Поражение ЦНС в этих случаях было связано с пневмококковой (менингит у мальчика 9 мес) и *S. agalactiae* инфекцией (поздний неонатальный сепсис у мальчика 10 дней). Переведены в другие стационары на долевывание по поводу возникших осложнений (преимущественно неврологических) 11 (23,4%) детей. Остальные пациенты с выздоровлением были выписаны домой. Медиана пребывания детей раннего

возраста с менингитами/энцефалитами в инфекционном стационаре составила 16,5 сут [МКР 8,5; 21,5 сут].

Заключение

Определение этиологии менингита не всегда возможно на ранних сроках заболевания, поэтому в соответствии с согласительными документами, используемыми в разных странах, на начальном этапе работы с такими пациентами (до верификации этиологического диагноза) все менингиты следует считать бактериальными [1, 4, 6]. Наше исследование показало, что у детей раннего возраста действительно самой частой причиной развития менингитов/менингоэнцефалитов была бактериальная микрофлора: пневмококк, гемофильная палочка, менингококк и стрептококк группы В. Наиболее диагностически значимыми ранними симптомами менингитов у детей являются высокая фебрильная лихорадка в сочетании с сонливостью и заторможенностью. Диагностическое значение также имеет сочетание лихорадки (выше 39 °С) и рвоты без диарейного синдрома. Именно наличие этих клинических признаков должно насторожить врача в отношении диагноза «менингит» и служит основанием для экстренной госпитализации, принятия решения о проведении люмбальной пункции и незамедлительного назначения антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Москве в 2015, 2016, 2017, 2018 годах». <http://www.rospotreb-nadzor.ru/documents> [State reports «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2015, 2016, 2017, 2018» (in Russ.)]
2. Najaf-Zadeh A., Dubos F., Hue V., Pruvost I., Bennour A., Martinot A. Risk of Bacterial Meningitis in Young Children with a First Seizure in the Context of Fever: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2013; 8(1): e55270. DOI: 10.1371/journal.pone.0055270
3. Cha vez-Bueno S., McCracken G.H. Jr. Bacterial Meningitis in Children. Pediatr Clin N Am 2005; 52: 795–810. DOI: 10.1016/j.pcl.2005.02.011
4. Infants and Children: Acute Management of Bacterial Meningitis: Clinical Practice Guideline. www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2014_013.pdf
5. Logan S., MacMahon E. Viral meningitis. BMJ 2008; 336(7634): 36–40. DOI: 10.1136/bmj.39409.673657.AE
6. Tacon C.L., Flower O. Diagnosis and Management of Bacterial Meningitis in the Paediatric Population: A Review. Emerg Med Int 2012; 2012: 320309. DOI: 10.1155/2012/320309

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Возможности одномоментного радикального удаления лимфангиом у детей. Результаты проспективного когортного исследования в параллельных группах

И.Н. Нурмеев^{1,2}, М.А. Зыкова², Л.М. Миrolубов^{1,2}

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

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Momentary radical removal of lymphangioma in children. The results of prospective cohort study in parallel groups

I.N. Nurmeev^{1,2}, M.A. Zyкова², L.M. Mirolubov^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia

Лимфангиома — доброкачественное новообразование, возникающее вследствие врожденного порока развития лимфатических сосудов.

Цель исследования. Изучение возможности одномоментного радикального удаления лимфангиом у детей на основании проспективного когортного исследования в параллельных группах.

Характеристика детей и методы исследования. Пролечены 152 пациента с лимфангиомами в отделении сосудистой хирургии Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. Все пациенты были распределены на 3 группы согласно примененному методу лечения. Пациентам 1-й группы ($n=95$) выполнено радикальное удаление лимфангиомы, пациентам 2-й ($n=55$) и 3-й ($n=2$) групп — частичное удаление с последующим склерозированием остаточной полости лимфангиомы. Результаты. В наших наблюдениях рецидив отмечался в 17 (11,2%) случаях, 11 из них были следствием ранее проведенной операции полного иссечения (1-я группа). Согласно изучению распределения рецидивов по группам отмечено отсутствие достоверности различий.

Заключение. Одномоментное радикальное иссечение лимфангиомы возможно в 62,5% случаев. При невозможности полного удаления применяется частичное иссечение и склерозирование остаточной полости. Вероятность рецидива не возрастает при невозможности полного иссечения лимфангиомы. Применение малоинвазивных видов операций является приоритетным направлением современной хирургии; это уменьшает операционную травму, облегчает течение послеоперационного периода, улучшает косметический результат.

Ключевые слова: дети, лимфангиома, лечение, хирургическое иссечение, склерозирование, видеоэндоскопические операции.

Для цитирования: Нурмеев И.Н., Зыкова М.А., Миrolубов Л.М. Возможности одномоментного радикального удаления лимфангиом у детей. Результаты проспективного когортного исследования в параллельных группах. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 189–193. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-189-193

Lymphangioma is a benign neoplasm caused by a congenital malformation of the lymphatic vessels.

Purpose. To study the possibility of momentary radical removal of lymphangioma in children based on a prospective cohort study in parallel groups.

Characteristics of children and research methods. The article presents the results of treatment of 152 patients with lymphangioma, reported from the Department of Vascular Surgery of the Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan. All patients were divided into 3 groups according to the applied method of treatment. The patients in Group 1 ($n=95$) underwent radical removal of lymphangioma, patients in Group 2 and Group 3 underwent partial removal followed by sclerotherapy of the residual cavity of the lymphangioma. Results. The authors observed relapse in 17 (11.2%) cases, 11 of these cases were observed after previous operation of complete excision (Group 1). According to the study of the distribution of relapses, there was no difference between the groups.

Conclusion. Momentary radical excision of lymphangioma is implementable in 63.3% of cases. If it is impossible to remove lymphangioma completely they use partial excision and sclerotherapy of the residual cavity. The probability of relapse does not increase in case of impossibility to remove lymphangioma completely. Minimal invasive procedure is a priority of modern surgery, as it reduces surgical trauma, facilitates postoperative period and improves cosmetic result.

Key words: children, lymphangioma, treatment, surgical excision, sclerotherapy, video endoscopic procedures.

For citation: Nurmeev I.N., Zyкова M.A., Mirolubov L.M. Momentary radical removal of lymphangioma in children. The results of prospective cohort study in parallel groups. Ros Vestn Perinatol i PEDIATRII 2019; 64:(5): 189–193 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-189-193

Лимфангиомой принято считать доброкачественное новообразование, возникающее вследствие врожденного порока развития лимфатических

сосудов. Микроскопически структура лимфангиомы представлена различными по размеру тонкостенными кистами. В публикациях ряда зарубежных

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Нурмеев Ильдар Наилевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, сосудистый хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1023-1158
e-mail: nurmeev@gmail.com

Миrolубов Леонид Михайлович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, сердечно-сосудистый хирург Детской республиканской клинической больницы
Зыкова Мария Александровна — детский хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1237-3547
420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)
ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

и отечественных авторов встречается термин «лимфатическая мальформация», поскольку лимфангиома не является новообразованием, а скорее пороком развития лимфатических сосудов. Формируется лимфатическая мальформация со 2-го месяца внутриутробного развития. Международная классификация болезней десятого пересмотра предполагает лишь одно понимание нозологии, а именно «лимфангиома любой локализации D18.1». Для удобства понимания текста далее в статье будет использоваться именно этот термин.

По данным международной статистики, распространенность лимфангиом достигает 1:6000 новорожденных, в структуре всех доброкачественных новообразований они составляют 10–12%. Наиболее частая локализация, характерная для лимфангиом, — мягкие ткани шеи и верхних отделов грудной клетки.

В настоящее время представлены две теории о механизме формирования лимфангиом у плода. Согласно первой лимфангиома представляет собой порок развития лимфатических сосудов. Внутриутробно формируется дисплазия лимфатических сосудов с их переполнением лимфой и застоем, образуются полости [1].

Альтернативная теория рассматривает лимфангиому в качестве истинного неопластического процесса, протекающего с типичными стадиями пролиферации, стабилизации и инволюции. В пользу второй теории свидетельствует положительное влияние ангиогенных и лимфогенных свойств сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) в развитии и росте лимфангиом [2, 3].

Ряд исследователей убеждены в принадлежности к неопластическому процессу лишь кожной формы лимфангиом [4]. В настоящее время большое значение приобретает антенатальная диагностика врожденных объемных образований [5]. Эта патология сопровождается высокой внутриутробной летальностью, и высока вероятность неблагоприятных исходов для плода. По данным J. Вугне и соавт. [3], других авторов, кистозная гигрома шеи выявлялась у спонтанных абортусов с частотой 1:200 [5, 6].

Лимфангиома может иметь любую локализацию. Однако в 75–80% случаев располагается в области шеи, в 20% — в подмышечной области, в 2% — в брюшной полости и ретроперитонеально, в 2% — в конечностях и костях и только в 1% — в средостении [7–12] (рис. 1).

В ряде случаев оправдана тактика активного наблюдения [13]. Методами выбора считаются склеротерапия и хирургический. В некоторых случаях возможно иссечение лимфангиомы в пределах неизмененных тканей [14]. При радикальности лечения недостаток данного метода состоит в травматичности операции и большом косметическом дефекте мягких тканей. Соответственно в отдельных случаях ради-

кальное удаление неприменимо. Помимо полного иссечения лимфангиомы, используют операцию вскрытия, дренирования полости с частичным иссечением стенок и последующим введением склерозирующих препаратов в оставшуюся полость лимфангиомы. Несмотря на наличие множества разнообразных методик, применяемых для лечения лимфангиом, главной проблемой остается высокий риск рецидива в форме повторного появления лимфатических кист.

Цель исследования: изучение возможности одномоментного радикального удаления лимфангиом у детей на основании проспективного когортного исследования в параллельных группах.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено одноцентровое сплошное проспективное исследование всех случаев лимфангиом без рандомизации в сроки с 1999 по 2019 г. Объектом изучения явились 152 пациента, поступившие на обследование и лечение в отделение сердечно-сосудистой хирургии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Казань). В их числе были только стационарные пациенты.

Критерием включения считали наличие лимфангиомы. Критериев исключения не было. Среди обследованных было 77 девочек, 75 мальчиков. Возраст пациентов варьировал от рождения до 16 лет. Распределение пациентов по возрастам представлено в табл. 1. Наибольшее (32,9%) число пациентов были в возрасте с 3 до 7 лет. Наиболее часто встречающейся локализацией лимфангиом, по нашим наблюдениям,

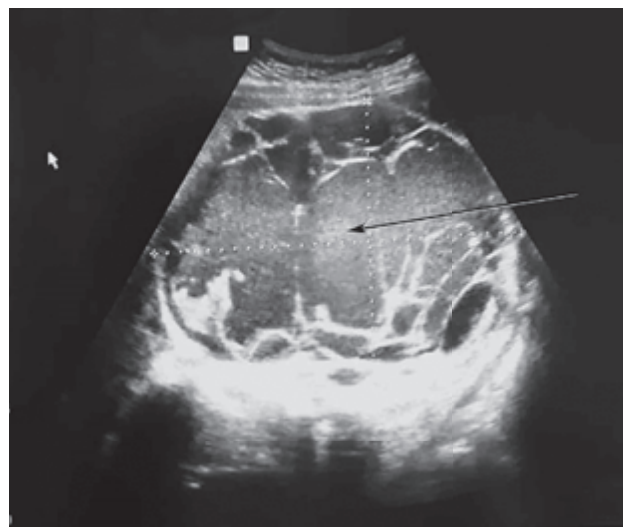


Рис. 1. Внутриутробная картина ультразвукового изображения гигантской лимфангиомы (стрелка) левой подмышечной области, грудной клетки, брюшной стенки плода. Беременность 37 нед. Трансабдоминальное сканирование.

Fig. 1. Intrauterine ultrasound picture of a giant lymphangioma of the left axillary region, chest, abdominal wall of the fetus. Pregnancy 37 weeks. Transabdominal scan.

оказалась область шеи (32,9%), реже (23,7%) отмечали лимфангиомы конечностей (табл. 2).

Всем 152 пациентам было выполнено ультразвуковое исследование, а 37 (24,3%) детям дополнительно проведена рентгеновская компьютерная томография (рис. 2).

Все дети были оперированы в плановом порядке. Во всех случаях диагноз был подтвержден результатом гистологического исследования удаленного материала.

При научном анализе в соответствии с выполненными оперативными вмешательствами пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе пациентов ($n=95$; 62,5%) осуществлено полное иссечение лимфангиомы в пределах здоровых тканей (рис. 3, 4). В случаях сложного анатомического расположения лимфангиомы (глубокие слои шеи, средостение) и невозможности ее полного удаления — 55 (36,2%) детей 2-й группы — проводилось дренирование образования с частичным иссечением стенок и дополнительным введением склерозирующих веществ (96% спирт, 5% йод).

Таблица 1. Распределение пациентов по возрастным группам ($n=152$)

Table 1. The distribution of patients by age groups

Возраст	Число пациентов	
	абс.	%
Новорожденные	5	3,3
До 1 года	24	15,8
С 1 года до 3 лет	37	25
С 3 лет до 7 лет	49	32,9
С 7 до 11 лет	22	14,5
С 11 до 16 лет	13	8,5
Всего	152	100

Таблица 2. Распределение пациентов по локализации лимфангиом ($n=152$)

Table 2. Distribution of patients by localization of lymphangiomas

Локализация лимфангиом	Число пациентов	
	абс.	%
Шея	49	32,9
Конечности	36	12,5
Грудная клетка	27	17,8
Подмышечная область	19	23,7
Спина	8	5,9
Брюшная стенка	6	3,9
Челюстно-лицевая область	3	2
Средостение	2	1,3
Итого	152	100

Двум (1,3%) пациентам 3-й группы была выполнена операция по запатентованному способу лечения лимфангиом (RU № 2465838, МПК А61 В 17/00, опубликовано 10.11.2012 г.). Данный способ заключается в применении видеоэндоскопического оборудования с аспирацией и последующим склерозированием полости лимфангиомы. При этом манипуляторы и камера устанавливаются непосредственно в просвет полости кисты лимфангиомы и под видеоконтролем осуществляются пункция и аспирация содержимого лимфангиомы с разрушением ее отдельных полостей, объединением их в одну большую полость и последующим склерозированием (рис. 5).

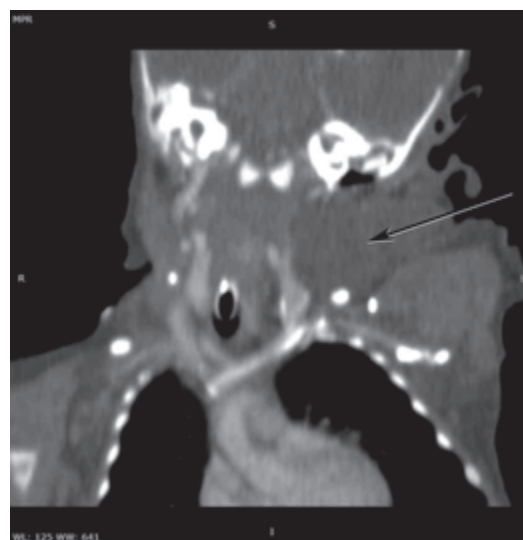


Рис. 2. Компьютерная томограмма. Лимфангиома боковой поверхности шеи слева.

Fig. 2. Computed tomogram image. Lymphangioma of the side of the neck, left sided.



Рис. 3. Этап иссечения лимфангиомы шеи. Фотография.

Fig. 3. Excision of lymphangioma of the neck. Photo image.



Рис. 4. Удаленная полностью лимфангиома. Макропрепарат. Фотография.

Fig. 4. Lymphangioma removed. Photo image.

Применение малоинвазивных методов оперативного лечения обосновано при поверхностно расположенных и кистозных лимфангиомах. Операции частичного иссечения и тем более операции дренирования со склерозированием характеризуются меньшей длиной разреза и малой операционной травмой. Это делает их предпочтительными при выполнении.

Главная проблема хирургического лечения лимфангиом заключается в высокой частоте рецидивов. В наших наблюдениях рецидив отмечался в 17 (11,2%) случаях. Рецидивные лимфангиомы были повторно оперированы в 13 (8,6%) случаях. Важным аспектом настоящего исследования является изучение распределения рецидивов по группам: в 1-й группе наблюдалось 11 рецидивов, во 2-й и 3-й — 6 (различие недостоверно согласно критерию χ^2 , $p=0,859$).

Обсуждение

Лимфангиома представляет собой двусторонний процесс доброкачественного характера, соответствующий признакам опухоли и мальформации одновременно. Возникает вследствие врожденного порока развития лимфатических сосудов.

В настоящее время принята активная тактика лечения с применением хирургического удаления и/или склерозирования лимфангиом. В 62,5%

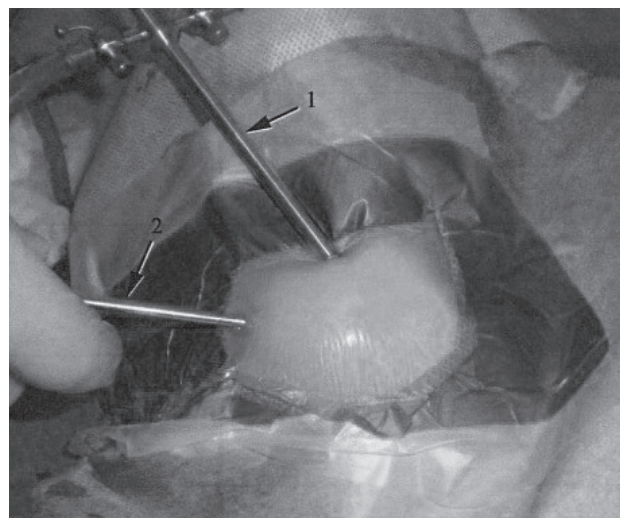


Рис. 5. Установка видеокамеры (1) и инструмента манипулятора (2) в полость лимфангиомы. Фотография.

Fig. 5. Installation of video camera (1) and manipulator tool (2) into the cavity of the lymphangioma. Photo image.

случаев, по нашим данным, возможно одномоментное радикальное иссечение лимфангиомы. Тем не менее возможность полного удаления не предупреждает рецидив заболевания. Это особенно важно при необходимости мобилизации и иссечения тканей лимфангиомы вблизи сосудов и нервов в попытке полного иссечения. Операции в группах неполного удаления (2-я и 3-я группы) сопровождали склерозированием остаточных полостей лимфангиомы, что, по нашему мнению, снижает риск последующего рецидива. Полученные результаты показали отсутствие достоверных различий по частоте послеоперационных рецидивов между группами полного и неполного удаления.

Выводы

1. Одномоментное радикальное иссечение лимфангиомы возможно в 62,5% случаев. При невозможности полного удаления применяются частичное иссечение и склерозирование остаточной полости.
2. Вероятность рецидива не возрастает при невозможности полного иссечения лимфангиомы.
3. Применение малоинвазивных видов операций является приоритетным направлением современной хирургии, уменьшает операционную травму, облегчает течение послеоперационного периода, улучшает косметический результат. Малоинвазивные операции перспективны в анатомически сложных зонах локализаций лимфангиом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Перельман М.И., Юсупов И.А., Седова Т.Н. Хирургия грудного протока. Москва: Медицина, 1984; 75–85. [Perel'man M.I., Yusupov I.A., Sedova T.N. Thoracic duct surgery. Moscow: Meditsina, 1984; 75–85 (in Russ.)]
2. Smith D.W., Jones K.L. Recognizable patterns of human malformations: genetic, embryologic and clinical aspects. 3d ed. Philadelphia: Saunders, 1982; 472.

3. Byrne J., Blanc W.A., Warburton D., Wigger J. The significance of cystic hygromas in fetuses. *Hum Pathol* 1984; 15: 61. DOI: 10.1016/S0046-8177(84)80331-7
4. Huang H.Y., Ho C.C., Huang P.H., Hsu S.M. Co-expression of VEGF-C and its receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3, in endothelial cells of lymphangioma. Implication in autocrine or paracrine regulation of lymphangioma. *Lab Invest* 2001; 81: 1729–1734.
5. Puri P. *Newborn Surgery. Second Edition.* London: ARNOLD 2009; 31.
6. Петрова Е.В., Некрасова Е.С., Воронин Д.В. Ультразвуковая пренатальная диагностика и исходы беременности при выявлении кистозной гигромы шеи у плода. *Вопросы онкологии* 2011; 4: 517–520. [Petrova E.V., Nekrasova E.S., Voronin D.V. Ultrasound prenatal diagnosis and pregnancy outcomes in the detection of cystic hygroma of the neck in the fetus. *Voprosy onkologii* 2011; 4: 517–520 (in Russ.)]
7. Jung E., Won H.S., Lee P.R., Lee I.S., Kim A., Nam J.H. The progression of mediastinal lymphangioma in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 663–666. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00271.x
8. Ruano R., Tkashi E., Schultz R., Zugaib F. Prenatal diagnosis of posterior mediastinal lymphangioma by two- and three dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 697–700. DOI: 10.1002/uog.5327
9. Xia X., Liu Y., Wang L., Xing Z., Yang L., Xie F. Neck masses in children: a 10-year single-centre experience in Northwest China. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019; pii: S0266-4356(19)30231-1. DOI: 10.1016/j.bjoms.2019.06.009.
10. Adaletli I., Towbin A.J., Ozbayrak M., Madazli R. Anterior mediastinal lymphangioma: pre- and postnatal sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2013; 41(6): 383–385. DOI: 10.1002/jcu.21960
11. Jeanty Ph., Goncalves L.F. Аномалии развития органов шеи и грудной полости. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. Часть первая. Под ред. А. Флейшера, Ф. Мэнинга, П. Дженти, Р. Ромеро. М.: Видар-М, 2005; 423–444. [Jeanty Ph., Goncalves L.F. Anomalies of the development of the organs of the neck and chest cavity. Echography in obstetrics and gynecology. Theory and practice. Part one. A. Flejsher, F. Mjening, P. Dzhen, R. Romero (eds). Moscow: Vidar-M, 2005; 423–444 (in Russ.)]
12. Ono K., Kikuchi A., Miyashita S., Iwasawa Y., Miyachi K., Sunagawa S. Fetus with prenatally diagnosed posterior mediastinal lymphangioma: characteristic ultrasound and magnetic resonance imaging findings. *Congenital Anomalies* 2007; 47: 158–160. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2007.00164.x
13. Figi F. Radium in the treatment of multilocular lymph cysts in the neck in children. *Am J Radiol* 1929; 21: 473–480.
14. Bagrodia N., Defnet A.M., Kandel J.J. Management of lymphatic malformations in children. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27(3): 356–63. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000209

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности нутритивного статуса у детей с врожденными пороками сердца

Д.И. Садыкова¹, З.Р. Хабибрахманова¹, А.Р. Шакирова², Л.З. Сафина³¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

The features of nutritional status in children with congenital heart disease

D.I. Sadykova¹, Z.R. Khabibrakhmanova¹, A.R. Shakirova², L.Z. Safina³¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia;³Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

Недостаточность питания — частая проблема у детей с врожденными пороками сердца, независимо от типа порока и наличия или отсутствия цианоза. Дети, рожденные с пороками сердца, формируют группу высокого риска развития нутритивного дефицита. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца часто сопровождается метаболическими изменениями и повышением потребности в энергии и белке. Коррекция нутритивного статуса у детей с врожденными пороками сердца позволяет улучшить состояние пациентов после кардиохирургических операций. Целью нашего исследования была оценка нутритивного статуса детей, госпитализированных в кардиохирургическое отделение с врожденными пороками сердца, и проведение коррекции энтерального питания. Осуществлен анализ антропометрических данных по Z-score (масса — возраст) детей, поступивших в отделение для обследования и коррекции порока сердца. Сделан вывод о необходимости дальнейших исследований по оценке влияния изменений нутритивного статуса на заболеваемость и летальность пациентов с врожденными пороками сердца и возможности оптимальной коррекции нутритивного статуса.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, питание, нутритивный статус.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Хабибрахманова З.Р., Шакирова А.Р., Сафина Л.З. Особенности нутритивного статуса у детей с врожденными пороками сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 194–198. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–194–198

Malnutrition is a common problem in children with congenital heart defects, regardless of the type of defect and the presence / absence of cyanosis. Children born with heart defects form a high-risk group of nutritional deficiency. Surgical treatment of congenital heart defects is often accompanied by metabolic changes and increased needs of energy and protein. Correction of nutritional status in children with congenital heart diseases improves the condition of patients after cardiac surgery. The purpose of our study was to assess the nutritional status of children with congenital heart defects hospitalized to the cardiac surgery department, and to correct their enteral nutrition. The authors analyzed anthropometric data on the Z-score (weight – age) of children admitted to the department for examination and correction of heart disease. The authors concluded that there is need for further studies to assess the impact of changes in nutritional status on the incidence and mortality of patients with congenital heart defects and the possibility of optimal correction of nutritional status.

Key words: children, congenital heart diseases, nutrition, nutritional status.

For citation: Sadykova D.I., Khabibrakhmanova Z.R., Shakirova A.R., Safina L.Z. The features of nutritional status in children with congenital heart disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 194–198 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–194–198

Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что у детей с врожденными пороками сердца часто обнаруживаются изменения нутритивного статуса, проявляющиеся в виде

трофологической недостаточности. Недостаточность питания выявляется при различных вариантах врожденных пороков сердца, как «синих», так и «бледных». I. Arodiwe и соавт. [1] при обследовании 40 123 детей у 50 выявили врожденные пороки сердца; у 46 (92%) из них имелись изменения нутритивного статуса различной степени выраженности. Трофологическая недостаточность у таких пациентов формируется как результат уменьшения поступления в организм питательных веществ в сочетании с повышенной в них потребностью. Обнаружено, что у пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки общий расход энергии на 40% превышает аналогичный показатель у детей с неизменным анатомическим строением сердца [1]. Повышенная потребность в энергии может появиться при увеличении постнагрузки на правый или левый желудочки сердца, например при коарктации аорты

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6662-3548 e-mail: sadykovadi@mail.ru

Хабибрахманова Зульфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2701-1079

420011 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сафина Луиза Закариевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Шакирова Алмазия Раисовна — зав. отделением педиатрии Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

или формирующейся легочной гипертензии, а также при врожденной сердечной недостаточности.

Ускорение метаболических процессов в миокарде сопровождается увеличением потребности в кислороде и питательных веществах [1]. По данным В.А. Hassan и соавт. [2], пациентам с врожденными пороками сердца и формирующейся сердечной недостаточностью для поддержания усиленного функционирования миокарда, респираторного тракта и активации процессов нейрогуморальной регуляции необходимо большее количество энергии. Кроме того, рецидивирующие респираторные инфекции, возникающие при хронической сердечной недостаточности, требуют усиленного обмена веществ [2, 3].

Выраженность энергетического дисбаланса у детей с врожденными пороками сердца, по данным J.J. Wong и соавт. [4], определяется возрастом пациента, видом патологии сердечно-сосудистой системы и наличием или отсутствием сердечной недостаточности. В исследовании I. Arodiwe и соавт. [1] показано, что выраженная трофологическая недостаточность у пациентов с «синими» пороками сердца встречается чаще, чем у пациентов с «бледными» пороками; незначительные изменения нутритивного статуса обнаруживаются у пациентов без цианоза и в отсутствие легочной гипертензии.

Дополнительным фактором, способствующим развитию трофологической недостаточности у детей с пороками сердца, является гипоксия, приводящая к появлению компенсированного метаболического ацидоза. Хроническая гипоксемия усиливает анорексию и способствует недостаточному усвоению питательных веществ на клеточном уровне [1], ухудшает клеточный метаболизм и рост клеток [2]. Изменению нутритивного статуса также может способствовать нарушение процессов пищеварения и всасывания в различных отделах желудочно-кишечного тракта вследствие развивающейся мезентериальной гипоперфузии [1].

Исследователи отмечают, что у пациентов, перенесших операцию по коррекции врожденного порока сердца, повышается вероятность формирования трофологической недостаточности. Способствующими факторами в таком случае становятся само оперативное вмешательство, проведение анестезии и инфузионной терапии, а также особенности послеоперационного ухода [4].

Ранний возраст пациентов, незрелость механизмов регуляции физиологических процессов, изменения гемодинамики и гипотермия при подключении аппарата искусственного кровообращения, травматичность оперативного вмешательства могут привести к гипоперфузии внутренних органов и ишемии тканей. Возникшая дисрегуляция механизмов гомеостаза способствует развитию воспаления, нарушениям процессов метаболизма,

работы эндокринной системы, что может обусловить полиорганную недостаточность и вторичную летальность [5].

Есть данные о том, что формирование трофологической недостаточности ведет к повышению летальности в периоперационном периоде. По мнению М. Radman и соавт. [6], сниженная масса тела, остро развившаяся и хроническая трофологическая недостаточность ассоциируются с увеличением частоты неблагоприятных исходов кардиохирургических операций. В отсутствие своевременной хирургической коррекции врожденного порока сердца сохраняется хроническая гипоксемия, прогрессирует сердечная недостаточность, что способствует усугублению нарушений нутритивного статуса [7].

По данным исследования В.А. Hassan [2], выраженность трофологической недостаточности у детей с врожденными пороками сердца положительно коррелирует с низким уровнем гемоглобина, низкой сатурацией крови кислородом, наличием сердечной недостаточности, степенью легочной гипертензии. Изменения нутритивного статуса ассоциируются с повышенной заболеваемостью, частыми случаями госпитализации, изменениями в физическом развитии, повышенной летальностью.

В исследовании G.D. Correia и соавт. [5] показано, что в послеоперационный период после хирургической коррекции порока сердца в плазме крови наблюдается снижение уровня липопротеинов очень низкой плотности и увеличение содержания кетонных тел вследствие кратковременного голодания. В послеоперационный период исследователями выявлена ассоциация между балансом провоспалительных цитокинов (соотношение интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-10) и лактата, обнаруживающая тесную взаимосвязь между процессами воспаления и метаболическими расстройствами в первые дни после операции [5]. По данным М. Radman и соавт. [6], обнаружена отрицательная корреляция между общим содержанием жировой массы в организме и уровнем натрийуретического пептида В-типа (BNP).

Результаты ряда исследований показали, что развитие трофологической недостаточности может способствовать формированию эндотелиальной и миокардиальной дисфункции, атрофии скелетных мышц, иммуносупрессии, повышению инсулинорезистентности и активному липолизу [6, 8]. Выраженных изменений липидного состава крови у пациентов с врожденными пороками сердца, по данным G. Fuenmayor и соавт. [9], не обнаружено.

Учитывая многочисленные положительные эффекты применения пробиотиков, такие как усиление иммунного ответа против патогенов, конкурентное с патогенной микрофлорой за питательные вещества, улучшение иммунологической функции кишечного барьера и ингибирование провоспалительных цитокинов, Т. Umenai и соавт. [10] провели

исследование по изучению результатов включения пробиотиков *Bifidobacterium breve* в комплексную терапию пациентов, оперированных по поводу врожденных пороков сердца. При этом не обнаружено клинически значимого положительного влияния применения пробиотиков на уменьшение частоты послеоперационных осложнений, в том числе инфицирования.

Многочисленные исследования показали увеличение частоты развития некротизирующего энтероколита у пациентов с врожденными пороками сердца [11–17]. Частота некротизирующего энтероколита у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца колеблется, по разным данным, от 3,3 до 6,8 %, что намного превышает риск развития этого заболевания у новорожденных с неизменным анатомическим строением сердца [14].

Патофизиологические механизмы возникновения некротизирующего энтероколита у новорожденных с пороками сердца и у недоношенных новорожденных различаются. Основной причиной развития некротизирующего энтероколита у новорожденных с пороками сердца служит мезентериальная гипоперфузия [18]. Проявляющийся при этом «феномен обкрадывания» с оттоком крови в брюшную аорту описан у пациентов с открытым артериальным протоком большого диаметра, дуктус-зависимыми пороками, шунтами при единственном желудочке сердца, общем артериальном стволе и аортопульмональной фенестрации [19]. Кроме того, мезентериальной гипоперфузии способствуют низкий сердечный выброс, микроваскулярные аномалии, функционирование компенсаторных механизмов, таких как рефлекс погружения с периферической вазоконстрикцией [18, 19].

Механизмы развития некротизирующего энтероколита у младенцев с врожденными пороками сердца требуют дальнейшего изучения [14, 20]. В качестве возможных причин также рассматриваются нарушения гемодинамики в периперационный период, низкая сатурация крови кислородом, повышение центрального венозного давления [14].

По данным ряда исследователей, инфузия препаратов простагландинов, проводимая новорожденным с пороками сердца с системным дуктус-зависимым кровообращением может обусловить повышение риска возникновения некротизирующего энтероколита. Применение энтерального питания при нарушении переваривания углеводов и липидов приводит к изменению кишечного микробиоценоза, способствует повреждению слизистой оболочки кишечника и развитию некротизирующего энтероколита [14, 20, 21].

Однако в исследованиях K.C. Becker и соавт. [11] показано, что энтеральное кормление не ассоциируется со статистически значимым увеличением частоты развития некротизирующего энтероколита.

Не обнаружено разницы между частотой развития некротизирующего энтероколита у пациентов с энтеральным и парентеральным кормлением, по данным C.J. Scallil и соавт. [22].

S.C. Zyblewski и соавт. [23] предполагают, что при соответствующем мониторинговании и стратификации факторов риска доношенные новорожденные со сложными пороками сердца, включающими дуктус-зависимые пороки и наличие единственного желудочка сердца, могут энтерально питаться в предоперационный период. Исследователи считают, что позднее начало энтерального кормления может принести больше вреда, чем пользы, влияя в том числе на нервно-психического развитие новорожденных.

У новорожденных, оперированных по поводу пороков сердца, по данным I. Maurer и соавт. [24], наблюдаются изменения проницаемости стенки кишечника в периперационный период. Позднее начало энтерального кормления может привести к атрофическим изменениям стенок кишечника, их патологической проницаемости, в дальнейшем — к замедлению процессов развития и созревания кишечника, нарушению моторики. Раннее начало энтерального кормления рассматривается как важная часть оптимизации периперационного периода, способствующая постнатальному созреванию интерстициального барьера, развитию клеток и слизистой оболочки, формированию здоровой кишечной микробиоты [22, 25].

Согласно рекомендациям J. Slicker и соавт. [26] энтеральное питание можно применить у пациентов с врожденными пороками сердца и стабильной гемодинамикой при адекватном мониторинговании. Для энтерального кормления предлагается использовать назогастральный зонд. Пациентам с установленным пупочным катетером рекомендуется энтеральное кормление. Пациентам с врожденным пороком сердца с системным дуктус-зависимым кровообращением при инфузии препаратов простагландинов также рекомендовано энтеральное кормление. Для энтерального вскармливания предпочтительнее применять грудное молоко в связи с его многочисленными питательными и иммунными свойствами, наличием легко абсорбируемого белка с высокой биологической ценностью [26].

По данным Y. Cui и соавт. [27], опубликованным в 2018 г., раннее применение энтерального питания с увеличенным содержанием белка и повышенной энергетической ценностью по сравнению с обычным питанием хорошо переносилось детьми раннего возраста в отделении кардиохирургии и способствовало хорошему усвоению питательных веществ в первые дни после операции. У наблюдавшихся пациентов обнаружили положительное изменение азотистого баланса и повышение содержания в плазме крови эссенциальных аминокислот. Одновременно отмечено уменьшение числа инфекционных осложнений [27].

Цель исследования: оценка нутритивного статуса детей, госпитализированных в кардиохирургическое отделение с врожденными пороками сердца, и проведение коррекции энтерального питания. Задачи исследования — определение исходного нутритивного статуса на основе анализа Z-score, выявление корреляции между типом порока сердца и степенью белково-энергетической недостаточности, оценка рациона и фактического питания, а также эффективности и переносимости обогаителей грудного молока.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ 85 историй болезней детей до 1 года с врожденными пороками сердца, получивших оперативное лечение в течение одного года в условиях кардиохирургического отделения. Были оценены антропометрические данные детей при рождении, при поступлении в отделение и в последний день стационарного лечения, определена связь между физическим статусом и типом порока, проанализированы темпы наращивания объема питания и тип питания после оперативного вмешательства в кардиохирургическом отделении.

Критерии включения: возраст от 4 нед до 12 мес, доношенность, наличие врожденного порока сердца.

Критерии исключения: сочетанные пороки желудочно-кишечного тракта, парентеральное питание, болезни обмена, хромосомные заболевания, полиорганная недостаточность, диспепсические явления — рвота, диарея, вздутие живота.

Из 85 пациентов дети в возрасте до 1 мес составили 42%, в возрасте 1–6 мес — 29%, старше 6 мес — 29%; мальчиков было 54%, девочек 46%. Распределение по типу порока: «бледные» пороки — 70%, «синие» — 30%. Проведенное оперативное вмешательство: баллонная дилатация — у 7% детей, имплантация электрокардиостимулятора — у 7%, операция с искусственной вентиляцией легких — у 28%, операция без нее — у 58%. Масса при рождении ниже средней зарегистрирована у 29,7% детей, нормальная масса тела — у 70,3%.

Результаты и обсуждение

Данные антропометрии детей по Z-score (масса—возраст) на момент госпитализации в кардиохирургическое отделение: Z-score от $-1,0$ до $+1,0$ (норма) — у 56 (66,3%) пациентов, Z-score от $-1,1$ до $-2,0$ — у 18 (21,1%), Z-score от $-2,1$ до $-3,0$ — у 11 (12,7%).

За период пребывания в отделении обнаружилось, что среди детей с нормальным физическим развитием (Z-score $-1,0$ до $+1,0$) у 12 (21,4%) масса тела увеличилась, у 25 (45%) не изменилась, у 15 (27%) снизилась. Среди пациентов с Z-score от $-1,1$ до $-2,0$ масса тела увеличилась у 3 (15%), не изменилась — у 12 (69%), снизилась — у 3 (15%).

Среди пациентов с Z-score от $-2,1$ до $-3,0$ у 2 (18,3%) детей масса тела увеличилась, у 3 (27,2%) не изменилась, у 6 (54,5%) снизилась.

При оценке динамики изменения массы тела за период пребывания в отделении обнаружилось, что дети с нормальным физическим развитием прибавили массу тела в 22% ($n=12$) случаев, не изменили — в 45% ($n=25$), убавили — в 27% ($n=15$). У детей с легкой степенью гипотрофии (Z-score от $-1,1$ до $-2,0$) масса тела увеличилась в 15% ($n=3$) случаев, не изменилась — в 69% ($n=12$), снизилась — в 15% ($n=3$). У детей со средней степенью гипотрофии (Z-score от $-2,1$ до $-3,0$) масса тела увеличилась в 18,3% ($n=2$) случаев, не изменилась — в 27,2% ($n=3$), снизилась — в 54,5% ($n=6$).

Питание пациентов на момент госпитализации в отделение: грудное молоко — у 26 (31%) детей, адаптированная смесь — у 59 (69%). При анализе фактического питания обнаружилось следующие проблемы: у 14 (17%) детей — ограничения в приеме жидкости из-за недостаточности кровообращения, у 39 (46%) — утомляемость и потливость при кормлении, у 22 (26%) — увеличение времени приема пищи более 30 мин, у 10 (12%) — усиление одышки при кормлении; у 32 (38%) детей был выявлен дефицит калорийности рациона, у 9 (10%) — дефицит потребления белка.

В связи с более высокой потребностью в энергии у пациентов с гемодинамически значимым врожденным пороком сердца грудное молоко — единственный источник питательных веществ — часто не может быть оптимальным продуктом для кормления с точки зрения обеспечения нормального роста. Для коррекции нутритивного статуса у детей с врожденным пороком сердца рекомендуется использовать грудное молоко и при необходимости применять его обогаители, которые способствуют повышению его калорийности до 80–90 ккал/кг; использовать полуэлементные смеси, обогащенные среднецепочечными триглицеридами (0,67 ккал/мл, 1–1,5 ккал/мл); увеличить частоту кормления или осуществлять кормление через зонд или повысить концентрацию смеси; осуществить раннее введение прикорма (с 4 мес жизни); у детей с клиническими проявлениями сердечной недостаточности использовать смеси с низким содержанием натрия [28].

Заключение

Таким образом, своевременная коррекция врожденных пороков сердца и оптимизация питания кардиохирургических пациентов остается актуальной задачей для специалистов этой области в разных странах. Необходимо проведение дальнейших исследований по оценке влияния изменений нутритивного статуса на заболеваемость и летальность пациентов с врожденными пороками сердца и возможностей его оптимальной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Arodiwe I., Chinawa J., Ujunwa F., Adiele D., Ukoha M., Obidike E. Nutritional status of congenital heart disease (CHD) patients: Burden and determinant of malnutrition at university of Nigeria teaching hospital Ituku – Ozalla, Enugu. *Pak J Med Sci* 2015; 31(5): 1140–1145. DOI: 10.12669/pjms.315.6837
2. Hassan B.A., Albanna E.A., Morsy S.M., Siam A.G., Al Shafie M.M., Elsaadany H.F., et al. Nutritional Status in Children with Un-Operated Congenital Heart Disease: An Egyptian Center Experience *Front Pediatr* 2015; 3: 53. DOI: 10.3389/fped.2015.00053
3. Okoromah C.A., Ekure E.N., Lesi F.E., Okunowo W.O., Tijani B.O., Okeiyi J.C. Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study. *Arch Dis Child* 2011; 96(4): 354–360. DOI: 10.1136/adc.2009.176644
4. Wong J.J., Cheifetz I.M., Ong C., Nakao M., Lee J.H. Nutrition Support for Children Undergoing Congenital Heart Surgeries: A Narrative Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6(3): 443–454. DOI: 10.1177/2150135115576929
5. Correia G.D.S., Ng K.W., Wijeyesekera A., Gala-Peralta S., Williams R.S., MacCarthy-Morrogh S. et al. Metabolic Profiling of Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. *Crit Care Med* 2015; 43(7): 1467–1476. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000982
6. Radman M., Mack R., Barnoya J., Castañeda A., Rosales M., Azakie A. et al. The effect of preoperative nutritional status on postoperative outcomes in children undergoing surgery for congenital heart defects in San Francisco (UCSF) and Guatemala City (UNICAR). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147(1): 442–450. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.023
7. Okoromah C.A., Ekure E.N., Lesi F.E., Okunowo W.O., Tijani B.O., Okeiyi J.C. Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study. *Arch Dis Child* 2011; 96(4): 354–360. DOI: 10.1136/adc.2009.176644
8. Mehta N.M., Duggan C.P. Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatric Clinics of North America* 2009; 56(5): 1143–1160. DOI: 10.1016/j.pcl.2009.06.007
9. Fuenmayor G., Costa Redondo A.C., Shiraiishi K.S., Souza R., Elias P.F., Jatene I.B. Prevalence of Dyslipidemia in Children with Congenital Heart Disease *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(3): 273–276. DOI: 10.5935/abc.20130174
10. Umenai T., Shime N., Asahara T., Nomoto K., Itoi T. A pilot study of *Bifidobacterium breve* in neonates undergoing surgery for congenital heart disease *J Intensive Care* 2014; 2: 36. DOI: 10.1186/2052-0492-2-36
11. Becker K.C., Hornik C.P., Cotten C.M., Clark R.H., Hill K.D., Smith P.B. et al. Necrotizing Enterocolitis in Infants with Ductal-Dependent Congenital Heart Disease. *Am J Perinatol* 2015; 32(7): 633–638.
12. Carlo W.F., Kimball T.R., Michelfelder E.C., Border W.L. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2007; 119(2): 330–335. DOI: 10.1542/peds.2006-2640
13. Giannone P.J., Luce W.A., Nankervis C.A., Hoffman T.M., Wold L.E. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease. *Life sciences* 2008; 82(7–8): 341–347. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.09.036
14. Iannucci G.J., Oster M.E., Mahle W.T. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of enteral feeds. *Cardiology in the young* 2013; 23(4): 553–559. DOI: 10.1017/S1047951112001370
15. McElhinney D.B., Hedrick H.L., Bush D.M., Pereira G.R., Stafford P.W., Gaynor J.W. et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2000; 106(5): 1080–1087. DOI: 10.1542/peds.106.5.1080
16. Willis L., Thureen P., Kaufman J., Wymore E., Skillman H., da Cruz E. Enteral feeding in prostaglandin-dependent neonates: is it a safe practice? *J Pediatrics* 2008; 153(6): 867–869. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.04.074
17. Pickard S.S., Feinstein J.A., Popat R.A., Huang L., Dutta S. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2009; 123(5): 901–906. DOI: 10.1542/peds.2008-3216
18. Young C.M., Kingma S.D., Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury. *J Pediatrics* 2011; 158(2 Suppl): e25–28. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.11.009
19. Miller T.A., Minich L.L., Lambert L.M., Joss-Moore L., Puchalski M.D. Abnormal abdominal aorta hemodynamics are associated with necrotizing enterocolitis in infants with hypoplastic left heart syndrome. *Ped Cardiol* 2014; 35(4): 616–621. DOI: 10.1007/s00246-013-0828-8
20. Sehgal A., Coombs P., Tan K., McNamara P.J. Spectral Doppler waveforms in systemic arteries and physiological significance of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2011; 31:150–156. DOI: 10.1038/jp.2010.83
21. Torres A.Jr. To (enterally) feed or not to feed (the infant with hypoplastic left heart syndrome) is no longer the question. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 431–432. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181ce6cb5
22. Scallan C.J., Graham E.M., Atz A.M., Bradley S.M., Kavaran M.N., Zyblewski S.C. Preoperative feeding and necrotizing enterocolitis: Is the fear justified? *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2017; 8(1): 62–68. DOI: 10.1177/2150135116668833
23. Zyblewski S.C., Nietert P.J., Graham E.M., Taylor S.N., Atz A.M., Wagner C.L. Randomized Clinical Trial of Preoperative Feeding to Evaluate Intestinal Barrier Function in Neonates Requiring Cardiac Surgery. *The J Pediatrics* 2015; 167(1): 47–51. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.035
24. Maurer I., Latal B., Geissmann H., Knirsch W., Bauersfeld U., Balmer C. Prevalence and predictors of later feeding disorders in children who underwent neonatal cardiac surgery for congenital heart disease. *Cardiology in the young* 2011; 21(3): 303–309. DOI: 10.1017/S1047951110001976
25. Mohamed A., Shah P.S. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012; 129(3): 529–540. DOI: 10.1542/peds.2011-2872
26. Slicker J., Hehir D.A., Horsley M., Monczka J., Stern K.W., Roman B. et al. Nutrition Algorithms for Infants with Hypoplastic Left Heart Syndrome; Birth through the First Interstage Period. *Congenit Heart Dis* 2013; 8(2): 89–102. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2012.00705.x
27. Cui Y., Li L., Hu C., Shi H., Li J., Ramit Gupta R.K. Effects and Tolerance of Protein and Energy-Enriched Formula in Infants Following Congenital Heart Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Parent Ent Nutr* 2018; 42(1): 196–204. DOI: 10.1002/jpen.1031
28. Чубарова А.И., Бирюкова С.Р. Возможности коррекции нутритивного статуса у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца в периоперационный период. Вопросы детской диетологии 2013; 11(2): 8–14. [Chubarova A.I., Biryukova S.R. Possibilities of correcting the nutritive status in infants with congenital heart defects during the perioperative period. *Voprosy Detskoi Dietologii* 2013; 11(2): 8–14 (in Russ.)]

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Характеристика системной красной волчанки и люпус-нефрита у детей в Республике Беларусь и Республике Татарстан

Т.П. Макарова¹, А.В. Сукало², И.А. Козыро², Ю.С. Мельникова¹, Н.Н. Фирсова³, Л.В. Поладова³, М.О. Тюленева³

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

²Белорусский государственный медицинский университет, Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Characteristics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in children in the Republic of Belarus and the Republic of Tatarstan

T.P. Makarova¹, A.V. Sukalo², I.A. Kazyro², Yu.S. Melnikova¹, N.N. Firsova³, L.V. Poladova³, M.O. Tyuleneva³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

³Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia

Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание, характеризующееся выраженным полиморфизмом клинических проявлений, наиболее тяжелый из них — люпус-нефрит. В статье представлены ретроспективный анализ случаев системной красной волчанки, оценка клинических проявлений заболевания и вариантов люпус-нефрита у детей в Республике Беларусь и Республике Татарстан. Проанализированы данные историй болезни 60 пациентов с системной красной волчанкой, люпус-нефритом. У всех больных отмечалось как минимум 4 из 11 диагностических критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов (ACR, 1997), у 35 пациентов диагноз нефрита верифицирован морфологически.

Установлено, что у детей болезнь протекает с высокой степенью активности, быстрым вовлечением многих органов, требует агрессивной терапии с назначением нескольких иммуносупрессивных препаратов. За время наблюдения увеличивается процент пациентов с повреждением почек, поэтому контроль за функцией почек должен проводиться у всех лиц с системной красной волчанкой, особенно с ранним дебютом. Люпус-нефрит сочетается с экстраренальными проявлениями и представляет сложности для диагностики при начале заболевания с поражения почек. Общая выживаемость детей при системной красной волчанке тесно связана с выраженностью почечных проявлений. Люпус-нефрит представляет серьезную проблему, требует раннего агрессивного вмешательства и непрерывной поддерживающей терапии.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, люпус-нефрит, клинические проявления, лечение.

Для цитирования: Макарова Т.П., Сукало А.В., Козыро И.А., Мельникова Ю.С., Фирсова Н.Н., Поладова Л.В., Тюленева М.О. Характеристика системной красной волчанки и люпус-нефрита у детей в Республике Беларусь и Республике Татарстан. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 199–203. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-199-203

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by a pronounced polymorphism of clinical manifestations. Lupus nephritis is the most severe manifestation of the disease. The article presents a retrospective analysis of the cases of systemic lupus erythematosus and assessment of the clinical manifestations of the disease and variants of lupus nephritis in children in the Republics of Belarus and Tatarstan. The authors analyzed 60 cases of systemic lupus erythematosus, lupus nephritis. All patients had at least 4 of the 11 diagnostic criteria proposed by the American College of rheumatology (ACR, 1997), and 35 patients had a morphologically verified nephritis.

It was found that the disease in children developed very actively with fast multi-organ involvement and it required aggressive therapy with several immunosuppressive drugs. During follow-up, the percentage of patients with renal damage increased, so renal function should be controlled in all patients with systemic lupus erythematosus, especially with early onset. Lupus nephritis is combined with extrarenal manifestations and it is difficult to diagnose when it begins with kidney damage. The overall survival rate of children with systemic lupus erythematosus is closely related to the severity of renal manifestations. Lupus nephritis is a serious problem that requires early aggressive intervention and continuous maintenance therapy.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, clinical manifestations, treatment

For citation: Makarova T.P., Sukalo A.V., Kazyro I.A., Melnikova Yu.S., Firsova N.N., Poladova L.V., Tyuleneva M.O. Characteristics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in children in the Republic of Belarus and the Republic of Tatarstan. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 199–203 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-199-203

Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание, с выраженным полиморфизмом клинических проявлений [1, 2]. Она характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями. Наиболее тяжелым про-

явлением заболевания служат развитие люпус-нефрита, которое отмечается в 20–80% случаев [1–3]. Люпус-нефрит — это модель иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез системной красной волчанки в целом. Именно вовлечение в патологический процесс почек и определяет тяжесть болезни, дальнейший прогноз

пациентов в отношении заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, служат основной причиной летальности у данной категории пациентов [2]. За последние 5–10 лет выживаемость при волчанке существенно улучшилась, однако среди основных причин смертности больных лидирует почечная недостаточность [3].

Диагностика системной красной волчанки базируется на результатах клинико-лабораторных, иммунологических и серологических методов исследования. Наличие 4 из 11 критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов, позволяет считать диагноз достоверным, наличие 3 признаков – вероятным [1, 2, 4]. По данным литературы, у детей с системной красной волчанкой люпус-нефрит встречается чаще (клинически диагностируется у 70–75%) и протекает тяжелее, чем у взрослых. Примерно у 1/3 больных клинические признаки поражения почек наблюдаются уже в дебюте заболевания, причем у каждого второго из них почечный синдром является ведущим и доминирующим, формируя так называемые нефритические маски волчанки. У большинства остальных больных люпус-нефрит развивается в течение второго или третьего полугодий с момента начала системной красной волчанки и лишь в отдельных наблюдениях позднее. Риск возникновения нефрита у больных спустя 5 лет и более после дебюта волчанки относительно невелик [5–7].

Диагностика поражения почек при системной красной волчанке, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), базируется на следующих критериях: клинические и лабораторные проявления в виде протеинурии $>0,5$ г/сут (или более 3 «+» при определении тест-полоской) и/или наличие клеточных скоплений, включая скопления эритроцитов и цилиндров

(гемоглобиновых, зернистых, тубулярных или смешанных). Кроме того, можно заменить определение уровня суточной протеинурии определением соотношения содержания протеин/креатинин в моче (диагностическая граница этого показателя $>0,5$) и наличия активного мочевого осадка (>5 эритроцитов в поле зрения, >5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи при исключении инфекции) [1, 3]. Дополнительным критерием служат результаты гистологического исследования биоптата почки с подтверждением наличия характерного для люпус-нефрита иммунокомплексного поражения почек.

Современное лечение люпус-нефрита состоит из двух фаз: начальной (стартовая, индукционная) и поддерживающей (расширенная). Во время индукционной фазы проводится интенсивное лечение глюкокортикоидами в комбинации с другими иммунодепрессантами для быстрого подавления иммунокомплексного воспаления почек и прекращения развития повреждения. Поддерживающая терапия применяется для закрепления ремиссии и предупреждения обострений путем использования препаратов или режимов лечения с меньшим риском развития осложнений [2–4].

Цель исследования: ретроспективный анализ случаев системной красной волчанки, оценка клинических проявлений заболевания и вариантов люпус-нефрита у детей в Республике Беларусь и Республике Татарстан.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы данные истории болезни 60 пациентов (52 девочки и 8 мальчиков) с диагнозом системной красной волчанки, люпус-нефрита, находившихся под наблюдением в Республиканском Центре детской нефрологии и почечной заместительной терапии УЗ «2-я Детская клиническая больница» Минска в период с 1998 по 2013 г. и на стационарном лечении в Детской республиканской клинической больнице МЗ РТ за период с 2000 по 2017 г. У всех пациентов отмечалось как минимум 4 из 11 диагностических критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов (ACR, 1997), у 35 пациентов диагноз нефрита верифицирован морфологически. Оценены начальные проявления болезни, возраст дебюта, время диагностики (от первого симптома к диагнозу), клинические проявления в момент постановки диагноза, длительность системной красной волчанки и лечение к моменту нефробиопсии, активность болезни. За время наблюдения (от 3 мес до 12 лет) проанализирована частота экстраренальных и ренальных обострений, оценена активность, полученное лечение и исход.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-5722-8490

e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-6633-6381

Тюленева Мария Олеговна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сукало Александр Васильевич — д.м.н., проф., акад. НАН Беларуси, зав. 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета

Козыро Инна Александровна — к.м.н., доц. 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета 220116 Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Фирсова Наталия Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

Поладова Людмила Вадимовна — зав. нефрологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Результаты

Средний возраст появления первых признаков заболевания составил $12,77 \pm 2,68$ года (от 6 до 17 лет). Среди провоцирующих факторов возникновения системной красной волчанки отмечены инсоляция (76,7%), инфекции (13,3%), наследственность (5%), психотравма (5%). У 70% пациентов среди первых симптомов заболевания доминировали общие неспецифические проявления: лихорадка, нарастающая слабость, недомогание, снижение аппетита, потеря массы тела, лимфаденопатия.

Поражения кожи характеризовались экссудативной эритемой («бабочка») у 70% (42 ребенка), капилляритом ладоней у 20% (12 детей), пятнисто-папулезной сыпью у 16,7% (10 детей), петехиально-пятнистой сыпью у 6,7% (4 ребенка), поражением зоны «декольте» у 1,7% (1 ребенок). При поражении придатков кожи и слизистых оболочек отмечались стоматиты, гингивиты, афты в 15% случаев (9 детей), хейлит возник у 11,7% (7 детей), выпадение волос у 11,7% (7 детей).

К другим наиболее распространенным экстраорганным проявлениям относился суставной синдром, который наблюдался у 68,3% пациентов. Отмечались также поражение сердца (экссудативный перикардит и гипертрофия миокарда) у 21,7% (13 детей), аутоиммунный тиреоидит у 13,3% (8 детей), аутоиммунный гепатит у 6,7% (4 ребенка), поражение нервной системы у 8,3% (5 детей), плеврит у 3,3% (2 детей).

Заболевание в дебюте характеризовалось высокой и умеренной степенью гуморальной активности крови, случаев низкой активности у пациентов с системной красной волчанкой не было. Гематологическая манифестация отмечена у 9 детей, у 1 девочки поражение почек развилось спустя 5 лет течения тяжелой гемолитической анемии. Аутоиммунная цитопения была единственным первым признаком системной красной волчанки у 4 пациентов; 1 мальчик с первого года жизни наблюдался с диагнозом «врожденный иммунодефицит», поражение почек у него диагностировано к 14 годам.

Отдельно следует отметить мальчика из Республики Беларусь, находившегося под наблюдением гематологов с двухлетнего возраста с диагнозом «гепатоспленомегалия неясной этиологии, анемия средней степени тяжести». По результатам костномозговой пункции диагностированы миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с большим количеством бластов. В пятилетнем возрасте манифестировал мочевого синдром, но родители ребенка категорически отказывались от нефробиопсии. Диагноз системной красной волчанки впервые поставлен в 8 лет, морфологически люпус-нефрит верифицирован только в возрасте 14 лет.

Отчетливое вовлечение в процесс почек отмечалось у 58,3% (35 детей). Соотношение девочек и маль-

чиков с люпус-нефритом составило 7:1. В дебюте заболевания волчаночный нефрит манифестировал у 46,7% (28 детей).

В течение года после дебюта системной красной волчанки нефрит возник у 8,3% (5 детей). Спустя год после начала заболевания почечные проявления имелись у 16,7% (10 детей). Люпус-нефрит с минимальным мочевым синдромом (субклиническая протеинурия) наблюдался у 18,3% (11 детей). Люпус-нефрит с нефротическим синдромом выявлен также в 18,3% случаев (11 детей). Активный люпус-нефрит с выраженным мочевым синдромом имелся в 13,3% случаев (8 детей). Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (подострый, злокачественный экстракапиллярный) отмечался в 8,3% случаев (5 детей).

Морфологическое исследование почечной ткани с выделением класса, индексов «активности и хронизации» проводилось согласно Морфологической классификации Всемирного общества нефрологов и патоморфологов 2004 г.; до появления этой классификации использовались критерии ВОЗ 1995 г. Специфическими для люпус-нефрита считались: ядерная патология, кариорексис, некроз, фибриноидные изменения, гиалиновые тромбы в просвете капилляров клубочков, видоизменение их базальных мембран по типу проволоочных петель, эндокапиллярная клеточная пролиферация, инфильтрация нейтрофилами, наличие клеточных «полулуний». Нефробиопсия проведена 35 пациентам с люпус-нефритом. Выявлены: II класс — мезангиопролиферативный гломерулонефрит — у 5 пациентов; IIb класс — гломерулонефрит с изолированным поражением мезангия, пролиферацией мезангиальных структур — у 3, IIb класс — фокально-сегментарный гломерулонефрит, активный, ассоциированный с умеренными склеротическими повреждениями мезангия и сегментарными отложениями эпимембранознорасположенных депозитов — у 4; IV класс — диффузный люпус-нефрит — у 20, V класс — мембранозный люпус-нефрит — у 2, а также IV в сочетании с VI классом — у 1 ребенка. У 5 пациентов биопсия почки выполнена дважды: одному ребенку из-за неинформативности первого исследования, у одного отмечалась трансформация варианта поражения почек, одному ребенку с целью оценки признаков циклоспориновой нефротоксичности (лечение в течение 4 лет), одному — для оценки прогрессирования, у одного пациента первичным диагнозом был тубулоинтерстициальный нефрит, а позднее присоединились экстраренальные симптомы (подтвердился II класс люпус-нефрита).

Почечная недостаточность острого периода выявлена в 13,3% случаев (8 детей): с восстановлением функций почек через 2 мес — у 6 детей, без восстановления функций почек с трансформацией в хроническую болезнь почек (ХБП) V стадии — у 2. ХБП V стадии с учетом быстро прогрессирующего гломерулонефрита наблюдалась у 8 детей.

Заместительная терапия методом гемодиализа требовалась 7 детям. Трое больных находились на программном гемодиализе. Трансплантация почек была проведена 2 детям из Республики Татарстан и одному — из Республики Беларусь. При диспансерном наблюдении в течение 5 лет возврата волчаночного нефрита в трансплантат не отмечено.

Основное место в стартовой терапии системной красной волчанки, люпус-нефрита занимали глюкокортикоиды и цитостатические препараты. Динамическое наблюдение за пациентами с системной красной волчанкой показало, что на фоне терапии от момента появления первых признаков болезни отмечается снижение выраженности кожного и суставного синдромов, значительно увеличивается частота поражения почек. Хронический кожный люпус у детей не выявлен (в отличие от взрослых, у которых он преобладает) [1]. Число критериев ACR от 6 до 9. Нейролюпус по мере купирования активности васкулита наблюдается реже, спустя год у одной девочки диагностирована очаговая демиелинизация полушарий головного мозга с последствиями перенесенного оптического-хиазмального арахноидита с частичной атрофией дисков зрительного нерва. Артериальная гипертензия выявлена у 54 пациентов, гепатоспленомегалия — у 16, гематологические нарушения — у 15 и антифосфолипидный синдром — у 10.

Все пациенты в процессе динамического наблюдения получали глюкокортикоиды в комбинации с цитостатиками. Отмечена смена цитостатических препаратов практически у всех детей (кроме 2 пациентов). Эпизоды герпетической инфекции подтверждены в 33,3% случаев. На фоне пульс-терапии циклофосфамидом в синхронизации с плазмаферезом через день у 3 больных развилась тяжелая лейкопения с присоединением вирусно-бактериальных инфекций, у одной девочки — двусторонняя полисегментарная пневмония, синдром дыхательных расстройств и дыхательная недостаточность III степени, что позволяет рекомендовать не использовать данный цитостатик в подобном режиме из-за высокого риска развития инфекционных осложнений. Стероидный диабет развился у 3 девочек. Смерть 3 пациентов (у всех на момент диагностики системной красной волчанки отмечалось 9 критериев ACR, люпус-нефрит IV класса, выраженная цитопения, АФС) наступила по причине инфекционных осложнений и в силу социального статуса и некомплаентности к терапии: поступили в запущенной форме, самостоятельно отменяли лечение, отказывались от выполнения рекомендаций.

Обсуждение

Длительное наблюдение пациентов с детской системной красной волчанкой и проведение долгосрочных исследований затруднено из-за их перехода во взрослую клинику [5–7]. Анализ начала заболе-

вания показал явное преобладание общих неспецифических симптомов, суставных, кожных и гематологических проявлений, что соответствует данным литературы [6]. Наличие типичных кожных высыпаний, особенно на лице, значительно ускоряет постановку диагноза. Суставной синдром неспецифичен, однако артрит может служить первым признаком болезни даже в детском возрасте, поэтому системную красную волчанку необходимо включать в диагностический поиск, особенно в случае сочетания поражения суставов с гематологическими сдвигами. Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения в качестве единственных начальных признаков могут в конечном счете проявиться системной красной волчанкой через много лет после появления первых признаков, что обуславливает необходимость строгого клинического наблюдения с периодическим определением антиядерных антител [7]. Оценка активности болезни подтвердила, что системная красная волчанка у детей характеризуется высокой и умеренной степенью активности процесса с достаточно быстрым вовлечением многих органов: в период активного проявления болезни регистрируются от 6 до 9 критериев ARA. За время наблюдения отмечалось от 1 до 3 эпизодов экстракренальных обострений, связанных чаще всего с избыточной инсоляцией или инфекцией, а также прогрессирование до хронической болезни почек V стадии непрерывно-рецидивирующего активного нефрита с длительно персистирующей нефротической протеинурией. Поражение почек выступает в качестве фактора, отягощающего прогноз.

В дополнение к нарушениям, обусловленным основным заболеванием, необходимо учитывать присоединение побочных эффектов, связанных с использованием лекарственных средств. Ранняя вовлеченность нескольких органов, высокая активность болезни требуют высоких дозировок глюкокортикоидов и цитостатиков. Дозы препаратов, используемых в детском возрасте, выше, чем при лечении взрослых пациентов [2]. Среди наиболее значимых побочных эффектов экзогенный гиперкортицизм, остеопороз, присоединение инфекции, стероидный диабет. Тяжелые инфекции развились у 6 больных при использовании режима пульс-терапии циклофосфамидом через день в синхронизации с плазмаферезом уже после второго или третьего введения цитостатика, в то время как 4 детям пульс-терапия циклофосфамидом проводилась 1 раз в месяц на протяжении 6 мес без подобных побочных проявлений.

Настоящее исследование представляет собой попытку улучшить текущие знания о клинической картине, активности, развитии повреждения органов в дебюте заболевания и во время наблюдения, режимах лечения пациентов с системной красной волчанкой с поражением почек. Новая эра «лечения цели» позволит использовать стратегии, снижающие

длительное назначение высоких дозировок глюкокортикоидов, открывая окно возможностей для улучшения результатов у педиатрических пациентов.

Заключение

Анализ демографических данных показывает, что соотношение полов в случае детской системной красной волчанки отлично от взрослых (52 девочки и 8 мальчиков). Необходимо отметить, что у детей болезнь протекает с высокой степенью активности, достаточно быстрым вовлечением многих органов, требует агрессивной терапии с назначением нескольких иммуносупрессивных агентов, что усиливает риск развития инфекции. Анализ начала заболевания подчеркивает, что пациенты с аутоиммунными цитопениями нуждаются в тщательном наблюдении из-за возможного развития системной красной волчанки. Так как за время такого наблюдения увеличивается процент пациентов с повреждением почек, поэтому контроль за функцией почек должен проводиться у всех лиц с системной красной волчанкой, особенно с ранним дебютом.

У детей встречаются все клинические варианты люпус-нефрита, описанные во взрослой нефрологии, с преобладанием люпус-нефрита с минимальным мочевым синдромом (субклиническая протеинурия) и люпус-нефрита с нефротическим синдромом. Люпус-нефрит сочетается с экстраренальными проявлениями и представляет сложности для диагностики при начале заболевания с поражения почек. Общая выживаемость детей при системной красной волчанке тесно связана с выраженностью почечных проявлений. Люпус-нефрит представляет серьезную проблему, требует раннего агрессивного вмешательства и непрерывной поддерживающей терапии.

Некомплаентность к терапии, низкий социальный статус явились факторами неблагоприятного исхода у детей. Своевременная диагностика и агрессивное вмешательство для подавления активности болезни должны быть использованы для предотвращения хронических необратимых последствий. Стероид-сparing стратегии необходимо активно внедрять в клиническую практику с целью предотвращения тяжелых побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Malattia C., Martini A.* Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 351–362. DOI: 10.1016/j.berh.2013.07.007
2. *Dall'Era M.* Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29(3): 241–247. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000381
3. *Головач И.Ю.* Люпус-нефрит: современная парадигма лечения. *Почки* 2018; 7(2): 122–131. DOI: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127399 [Golovach I.Yu. Lupus nephritis: a modern treatment paradigm. *Pochki* 2018; 7(2): 122–131 (in Russ.)]
4. *Sousa S., Goncalves M.J., Ines L.S., Eugenio G., Jesus D., Fernandes S. et al.* Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. *Rheumatol Int* 2016; 36: 955–960. DOI: 10.1007/s00296-016-3450-2
5. *Tan J.H., Hoh S.F., Win M.T., Chan Y.H., Das L., Arkachaisri T.* Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Singapore: clinical phenotypes, disease activity, damage, and autoantibody profiles. *Lupus* 2015; 24: 998–1005. DOI: 10.1177/0961203315584413
6. *Sebastiani G.D., Prevete I., Piga M., Iuliano A., Bettio S., Bortoluzzi A. et al.* Early lupus project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus* 2015; 24: 1276–1282. DOI: 10.1177/0961203315585817
7. *Hanly J.G., O’Keeffe A.G., Su L., Urowitz M.B., Romero-Diaz J., Gordon C. et al.* The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatol (Oxford)* 2016; 55(2): 252–262. DOI: 10.1093/rheumatology/kev311.

Поступила: 07.06.19

Received on: 2019.06.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Оценка антропометрических показателей и компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом

Р.Ф. Рахмаева¹, А.А. Камалова¹, В.А. Аюпова²

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

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Evaluation of anthropometric parameters and body composition in children with cerebral palsy

R.F. Rakhmaeva¹, A.A. Kamalova¹, V.A. Ayupova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia

Дети с детским церебральным параличом (ДЦП) находятся в зоне высокого риска развития нутритивных нарушений, частота развития которых достигает 80% по данным литературы.

Цель исследования. анализ частоты нутритивных нарушений и особенностей нутритивного статуса у детей с ДЦП с различным уровнем двигательных возможностей.

Характеристика детей и методы исследования. Изучены антропометрические показатели (масса, рост, индекс массы тела, толщина кожных складок над трицепсом и лопаткой), особенности физического развития в зависимости от двигательных возможностей ребенка по шкале оценки Gross Motor Function Classification System, состав тела методом биоэлектрического импеданса. Результаты. Нарушения нутритивного статуса выявлены у 88,8% пациентов, при этом у 55,5% диагностика основана на отклонениях в физическом развитии. Так, белково-энергетическая недостаточность I степени выявлена у 22,2%, II степени — у 15,5%, III степени — у 6,7%, избыточная масса тела — у 11,1% детей. Кроме того, нутритивные нарушения диагностированы у 33,3% пациентов с нормальным физическим развитием, но нарушенным составом тела, а именно дисбалансом жировой и тощей массы тела, изолированным увеличением процента жировой массы, снижением активной клеточной и скелетно-мышечной массы. Эти пациенты также нуждаются в нутритивной коррекции.

Заключение. Полученные данные подтверждают зависимость физического развития и состава тела от двигательной активности пациента и свидетельствуют о необходимости комплексного изучения нутритивного статуса в целом у детей с ДЦП.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, антропометрия, состав тела, нутритивный статус.

Для цитирования: Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А., Аюпова В.А. Оценка антропометрических показателей и компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 204–208. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–204–208

Children with cerebral palsy (CP) often develop nutritional disorders, their incidence reaches 80% (according to the literature data). Purpose. To analyze the frequency of nutritional disorders and features of nutritional status in children with CP.

Characteristics of children and research methods. We studied the anthropometric indicators (weight, height, body mass index, triceps and subscapular skin fold thickness), physical development characteristics depending on the motor abilities of the child according to the Gross Motor Function Classification System scale and body composition by bioelectrical impedance.

Results. Nutritional status disorders were detected in 88.8% of patients, while the diagnostic was based on a reduced physical development in 55.5% of patients. 22.2% of patients had protein-energy deficiency of the first degree, 15.5% of patients had protein-energy deficiency of the second degree, 6.7% of patients had protein-energy deficiency of the third degree, 11.1% of patients suffered from overweight. Besides, nutritional disorders were diagnosed in 33.3% of patients with normal physical development, but with altered body composition, namely, with the imbalance of fat and lean body weight, the isolated increase of the percentage of fat mass, the decrease of active cellular and musculoskeletal weight. These patients also require nutritional correction.

Conclusion. These data confirm the dependence of physical development and body composition on the patient's motor activity and demonstrate the need for complex comprehensive study of nutritional status in children with CP.

Key words: children, children's cerebral palsy, anthropometry, body composition, nutritional status.

For citation: Rakhmaeva R.F., Kamalova A.A., Ayupova V.A. Evaluation of anthropometric parameters and body composition in children with cerebral palsy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 204–208 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–204–208

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Рахмаева Разиля Фоатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID:

0000-0001-6107-2233

Камалова Аэлиита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2957-680X

e-mail: aelitakamalova@gmail.com

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Аюпова Венира Абдулхаковна — зав. неврологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420059 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Детский церебральный паралич (ДЦП) — социально значимая патология. Всего в мире насчитывается около 17 млн больных с этим заболеванием. ДЦП неизменно занимает лидирующие позиции в структуре причин детской инвалидности, уступая только психическим заболеваниям [1].

Известно, что качество жизни ребенка с ДЦП и его семьи зависит от двигательных возможностей ребенка и состояния питания — нутритивного статуса. Хронические нарушения питания у таких детей ведут к снижению качества жизни, реабилитацион-

ного потенциала, независимости в функционировании, обучаемости, иммунного статуса, дефициту микронутриентов и нарушению роста, снижению силы дыхательных мышц, что служит предрасполагающим фактором в развитии частых респираторных инфекционных заболеваний и угрожающих жизни состояний [2].

Проблеме грамотной диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ДЦП в последние несколько лет уделяется повышенное внимание. Отражением актуальности и новизны данного направления является издание Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (ESPGHAN) Клинических рекомендаций по оценке и лечению желудочно-кишечных и нутритивных осложнений у детей с неврологическими нарушениями. В данном документе отражены основные проблемы и возможные решения на настоящем этапе [3]. Современные сведения мировой литературы освещают различные аспекты диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ДЦП, однако количество таких публикаций и выборка пациентов небольшие [4–7]. Поэтому исследования, посвященные изучению нутритивного статуса детей с ДЦП, актуальны. Кроме того, накопление современных знаний о «неневрологических» проявлениях ДЦП окажет положительное влияние на развитие комплексной реабилитации детей с этой сложной патологией.

Цель исследования: анализ частоты нутритивных нарушений у детей с ДЦП и особенностей нутритивного статуса у детей с различным уровнем двигательных возможностей для дальнейшей разработки эффективной диетологической коррекции.

Характеристика детей и методы исследования

Сплошное поперечное исследование проведено на базе Детской республиканской клинической больницы Минздрава РТ и Республиканского детского психоневрологического санатория (Казань). Обследованы 45 детей с диагнозом ДЦП, спастическая форма. Дети получала питание *per os*.

Тяжесть ДЦП определяли по GMFCS (Gross Motor Function Classification System — система классификации больших моторных функций). В основе классификации лежат уровень двигательной активности ребенка и способность к передвижению. Согласно GMFCS выделяют 5 уровней развития больших моторных функций: I — ходьба без ограничений; II — ходьба с ограничениями; III — ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения; IV — самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения; V — полная зависимость ребенка от окружающих — перевозка в коляске/инвалидном кресле [8].

Оценивали следующие антропометрические показатели: масса тела, рост, окружность средней трети плеча, толщина кожной складки над трицепсом

и под лопаткой, индекс массы тела. Измерение роста у детей с оценкой по GMFCS IV–V, наличием контрактур и/или синдромов спастичности проводили путем сегментарных измерений с последующим вычислением предполагаемого роста по формулам: 1) $P \text{ (см)} = (2,69 \cdot BK) + 24,2$, где BK (см) — это высота колена, P — предполагаемый рост ребенка (см); 2) $P \text{ (см)} = (3,26 \cdot ДГ) + 30,8$, где ДГ — это длина голени [9].

Исследование компонентного состава тела было проведено детям старше 4 лет с использованием метода биоэлектрического импеданса. Протокол оценки компонентного состава тела включал следующие показатели: жировая масса тела (кг) и ее доля (%), тощая масса тела, активная клеточная масса (кг) и ее доля (%), скелетно-мышечная масса тела (кг) и ее доля (%), общая жидкость тела, внеклеточная и внутриклеточная жидкость тела, соотношение талия/бедро, фазовый угол, а также индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) и удельный основной обмен ($\text{ккал}/\text{сут}$). Ключевыми показателями, отражающими состав тела, служат активная клеточная масса, жировая масса тела, скелетно-мышечная масса тела, фазовый угол [10].

Оценку физического развития выполняли с помощью программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus, а также с применением специальных центильных таблиц для детей с ДЦП [11]. Для диагностики нарушений физического развития были использованы критерии ВОЗ [12]. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2007.

Результаты

В исследование вошли 23 (51%) мальчика и 22 (49%) девочки в возрасте 2–17 лет. Средний возраст пациентов составил 9 лет 9 мес. Распределение пациентов по GMFCS было следующим: GMFCS I — 12 (26,6%), GMFCS II — 11 (24,4%), GMFCS III — 4 (8,9%), GMFCS IV — 15 (33,3%), GMFCS V — 3 (6,7%). Принимая во внимание малочисленность в группах GMFCS III и GMFCS V, показатели физического развития и компонентного состава тела пациентов этих групп не учитывали при сравнении с группами GMFCS I, GMFCS II и GMFCS IV.

Оценка физического развития выявила отсутствие нарушений у 20 (44,4%) детей, белково-энергетическую недостаточность у 20 (44,4%), при этом недостаточность легкой степени диагностирована у 10, умеренной степени — у 7, тяжелой степени — у 3 больных. Избыточная масса тела выявлена у 5 (11,1%) пациентов.

Оценка физического развития в зависимости от уровня GMFCS представлена в табл. 1. По нашим данным, с усугублением ограничений двигательных возможностей и, соответственно, уровня GMFCS увеличивается частота выявления нарушений физического развития и тяжелой белково-энергетической недостаточности.

Таблица 1. Физическое развитие детей с ДЦП в зависимости от уровня GMFCS

Table 1. Physical development of children with cerebral palsy according to the level of GMFCS

Уровень GMFCS	БЭН 1-й степени		БЭН 2-й степени		БЭН 3-й степени		Избыток массы тела		Нормальное физическое развитие	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I, n=12	0	—	1	8	1	8	1	8	9	75
II, n=11	4	36	0	—	0	—	2	18	5	45
III, n=4	1	25	2	50	0	—	0	—	1	25
IV, n=15	4	27	3	20	2	14	2	14	4	28
V, n=3	1	33	1	33	0	—	0	—	1	33
Итого:	10		7		3		5		20	

Примечание. БЭН — белково-энергетическая недостаточность.

Компонентный состав тела оценили у 38 детей старше 4 лет. На рис. 1 видно, что по мере нарастания двигательных нарушений (GMFCS I → GMFCS II → GMFCS IV) увеличивается число детей с дефицитом активной клеточной массы. Число детей с избытком жировой массы тела по мере прогрессирования от GMFCS I → GMFCS II → GMFCS IV снижается, а число пациентов с дефицитом жировой массы имеет тенденцию к увеличению.

Заслуживают внимания параметры компонентного состава тела в зависимости от типа и тяжести нарушения физического развития (рис. 2). Показатель активной клеточной массы служит чувствительным маркером белково-энергетической недостаточности: число детей с дефицитом активной клеточной массы по мере нарастания тяжести белково-энергетической недостаточности увеличивается, в то время как в группе детей с избытком массы тела дефицит активной клеточной массы не выявлен.

Ожидаемыми были увеличение жировой массы у всех детей с избытком массы тела и рост числа детей с дефицитом жировой массы тела по мере прогрессирования белково-энергетической недостаточности. Так, в группе детей с тяжелой белково-энергетической недостаточностью нет ни одного с избытком жировой массы и наблюдался дефицит как жировой массы тела, так и активной клеточной массы.

Еще одним информативным показателем протокола биоимпедансометрии служит фазовый угол, который представляет собой арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений, измеренных на частоте 50 кГц. В медицине этот параметр используется как коррелят скорости метаболических процессов. Среднее значение фазового угла составило $5,48 \pm 0,42^\circ$. Нормальными считаются показатели от $5,4^\circ$ и выше, диапазон значений $4,4-5,4^\circ$ косвенно свидетельствует о гиподинамии, ниже $4,4^\circ$ — о катаболической направленности метаболизма. Характеристика фазового угла в зависимости от уровня GMFCS представлена в табл. 2. Как видно, по мере роста двигательных ограничений (GMFCS I → GMFCS II → GMFCS IV) у детей с ДЦП имеется тенденция к снижению фазового угла.

Обсуждение

Диагностика нутритивных нарушений у детей с ДЦП представляет собой непростую задачу, требует определенных навыков и умений, имеет свои особенности на каждом этапе оценки [13]. Так, анализ антропометрических данных с использованием программ WHO Anthro и WHO Anthro Plus выявил более чем у 50% пациентов нарушения физического развития. Кроме того, оценка антропометрических показателей (масса, рост, индекс массы тела) наблюдавшихся больных по специальным центильным таблицам для детей с неврологическими нарушениями, позволила выделить группу риска развития тяжелых сопутствующих заболеваний и угрожающих жизни осложнений (аспирационная пневмония, тяжелая белково-энергетическая недостаточность и др.). В группу риска вошли 3 пациента с оценкой GMFCS IV и GMFCS V с белково-энергетической недостаточностью тяжелой и умеренной степени соответственно.

Для более точной оценки нутритивного статуса детей с ДЦП требуется определение компонентного состава тела. «Золотым стандартом» является биоимпедансометрия. По данным литературы, состав тела детей с ДЦП достоверно отличается от состава тела условно здоровых детей по показателям тощей

Таблица 2. Значения фазового угла у детей с ДЦП

Table 2. Phase angle parameters in children with cerebral palsy

Уровень GMFCS	Число обследованных*	Фазовый угол ($^\circ$), $M \pm m$	Число детей со значением фазового угла в диапазоне $4,4-5,4^\circ$	
			абс.	%
I	10	$5,82 \pm 0,47$	2	20
II	10	$5,43 \pm 0,51$	4	40
IV	14	$5,36 \pm 0,33$	7	50

Примечание. * Так как биоимпедансометрия проведена только детям старше 4 лет, число пациентов в подгруппах GMFCS отличается от указанных в табл. 1.

массы, активной клеточной массы, внеклеточной и внутриклеточной жидкости [14–16]. Полученные нами результаты биоимпедансометрии подтверждают зависимость компонентного состава тела как от физического развития пациента, так и от двигательной активности. Для детей с ДЦП показатели биоимпедансометрии имеют особую ценность — большинство обследованных пациентов с нормальным физическим развитием имели нарушенный состав тела. Анализ компонентного состава тела у детей с ДЦП позволяет выявить значительное число пациентов с нарушениями пищевого статуса и выстроить научно-обоснованную нутритивную поддержку или коррекцию.

Наибольший интерес, по нашим данным, представляет группа детей с ДЦП, имеющая уровень IV согласно оценке по GMFCS. У этих детей обнаружены наиболее разнородные показатели физического развития и компонентного состава тела. Так, в эту группу входили дети, сопоставимые по полу, возрасту, форме ДЦП (спастическая диплегия), но с диаметрально противоположным физическим развитием (белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени и избыток массы тела) и компонентным составом тела. Поэтому особенности нутритивного статуса детей с ДЦП требуют дальнейшего более детального изучения для понимания патогене-

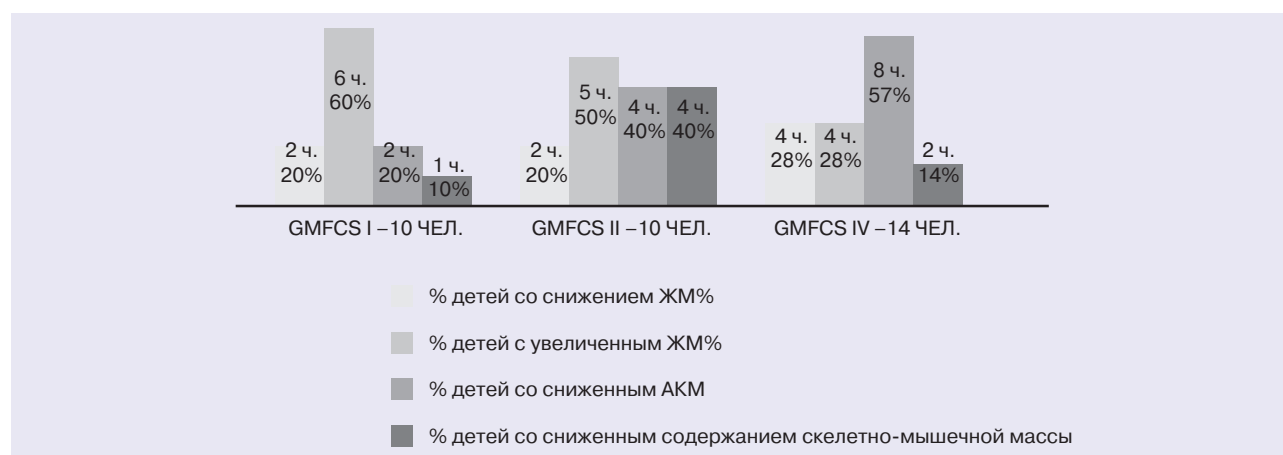


Рис. 1. Компонентный состав тела у детей с ДЦП.
ЖМ% — жировая масса (в процентах); АКМ — активная клеточная масса.
Fig. 1. Component body composition in children with cerebral palsy.

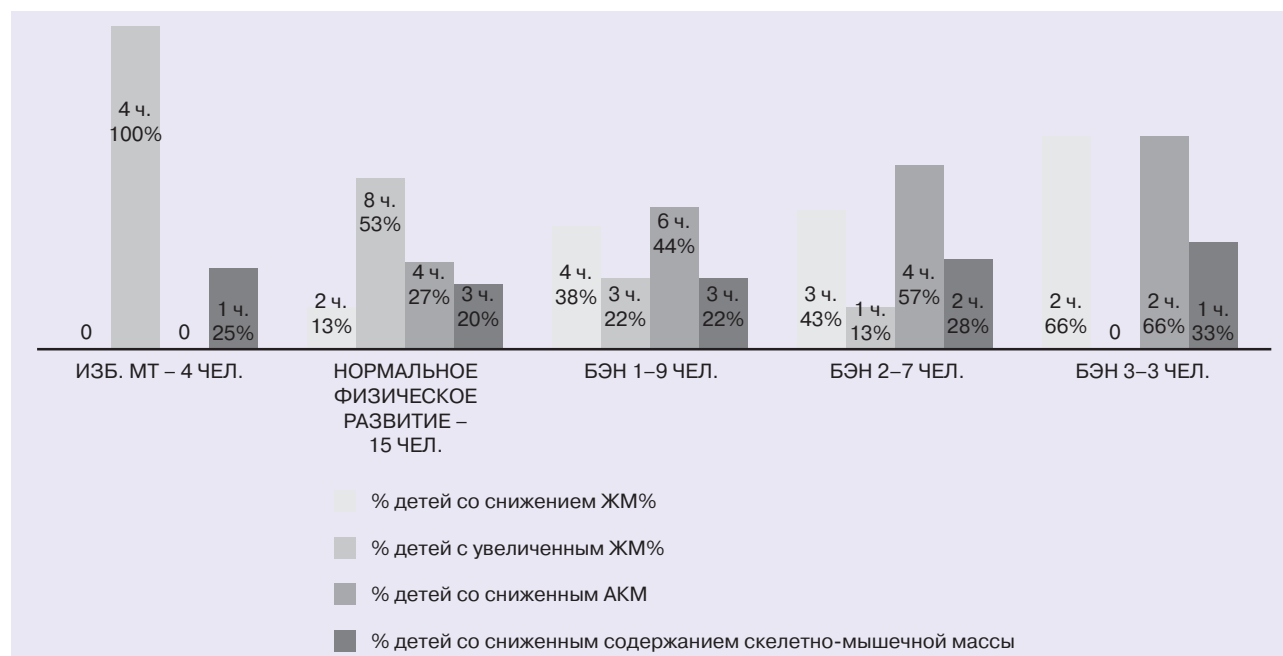


Рис. 2. Показатели компонентного состава тела детей с ДЦП.
ИЗБ.МТ — избыточная масса тела; БЭН — белково-энергетическая недостаточность; ЖМ% — жировая масса (в процентах); АКМ — активная клеточная масса.
Fig. 2. Parameters of body composition in children with cerebral palsy.

неза формирования нарушений, связаны с питанием, и назначения грамотной коррекции.

Заключение

Полученные антропометрические показатели и результаты анализа компонентного состава тела свидетельствуют о высокой распространенности нутритивных нарушений у детей с ДЦП (88,8%). При этом 33,3% выявленных нарушений установлены с помощью биоимпедансометрии.

По данным биоимпедансометрии, чувствительным маркером белково-энергетической недостаточности служит показатель активной клеточной массы, в то время как жировая масса тела — ори-

ентир для качественного распределения питательных веществ в суточном рационе при назначении индивидуальной диетологической коррекции.

Полученные нами результаты оценки антропометрических показателей и компонентного состава тела подтверждают гипотезу о зависимости физического развития и состава тела от двигательной активности пациента и свидетельствуют о необходимости более глубокого комплексного изучения нутритивного статуса в целом у детей с ДЦП. Разработка алгоритма оценки нутритивного статуса и назначения необходимой коррекции у детей с ДЦП может помочь существенно повлиять на реабилитационный потенциал и качество жизни ребенка и его родителей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Суринов А.Е., Баранов Э.Ф., Бугакова Н.С., Гельвановский М.И., Тохберг Л.М., Егоренко С.Н. Россия в цифрах. Росстат. М., 2017; 511. [Surinov A.E., Baranov E.F., Bugakova N.S., Gelvanovskiy M.I., Gokhberg L.M., Egorenko S.N. Russia in numbers. Rosstat. M., 2017; 511 (in Russ.)]
2. Rempel G. The Importance of Good Nutrition in Children with Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2015; 26: 39–56. DOI: 10.1016/j.pmr.2014.009.01
3. Romano C., Vvan Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
4. Finbraten A-K., Martins C., Andersen G.L., Skranes J., Brannsether B., Jul Iusson P.B. et al. Assessment of body composition in children with cerebral palsy: a cross-sectional study in Norway. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57: 858–864. DOI: 10.1111/dmcn.12752
5. Rieken R., Van Goudoever J.B., Schierbeek H., Willemsen S.P., Calis E.A., Tibboel D. et al. Measuring body composition and energy expenditure in children with severe neurologic impairment and intellectual disability. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(3): 759–766. DOI: 10.3945/ajcn.110.003798
6. Garcia-Conteras A.A., Vasquez-Garibay E.M., Romero-Velardo E., Ibarra-Gutierrez A.I., Troyo-Sanroman R. Energy expenditure in children with cerebral palsy and moderate/severe malnutrition during nutritional recovery. *Nutr Hosp* 2015; 31(5): 2062–2069. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5/8588
7. Oeffinger D.J., Gurka M.J., Kuperminc M., Hassani S., Buhr N., Tylkowski C. et al. Accuracy of skinfold and bioelectrical impedance assessments of body fat percentage in ambulatory individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 475–481. DOI: 10.1111/dmcn.12342
8. Palisano R., Rosenbaum P.L., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39 (4): 214–223. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
9. Stevenson R.D. Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 658–662.
10. Stallings V.A., Cronk C.E., Zemel B.S., Charney E.B. Body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 1995; 126: 833–839.
11. Brooks J., Day S.M., Shavelle R.M., Strauss D.J. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: New clinical growth charts. *Pediatrics* 2011; 128(2): e299–307. DOI: 10.1542/peds.2010-2801
12. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition* 2017; 36: 49–64. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
13. Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф. Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2018; 63(5): 212–216. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-212-216 [Kamalova A.A., Rahmaeva R.F. Features of Nutritional Status Assessment in Children with Cerebral Palsy. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 212–216 (in Russ.)]
14. Sung K.H., Chung C.Y., Lee K.M., Cho B.C., Moon S.J., Kim J. Differences in Body Composition According to Gross Motor Function in Children With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98(11): 2295–2300. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.04.005
15. Ситникова Е.П., Леонтьев И.А., Сафонова Н.Г., Штаниук М.Г., Ковина М.В. Оценка компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом методом биоимпедансного анализа. *Вопросы детской диетологии* 2015; 1: 11–19. [Sitnikova E.P., Leontiev I.A., Safonova N.G., Shtanyuk M.G., Kovina M.V. Evaluation of the component composition of the body in children with infantile cerebral palsy using bioimpedance analysis. *Voprosy detskoj dietologii* (Questions of children's dietology) 2015; 1: 11–19 (in Russ.)]
16. Tomoum H.Y., Badawy N.B., Hassan N.E., Alian K.M. et al. Anthropometry and body composition analysis in children with cerebral palsy. *Clin Nutr* 2010; 29(4): 477–481. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.10.009

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Метаболизм карнитина и максимальное потребление кислорода у юных спортсменов

Н.В. Рылова¹, А.В. Жолинский², А.А. Биктимирова¹

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

²ФНКЦ спортивной медицины и реабилитации ФМБА, Москва, Россия

Carnitine metabolism and maximum oxygen consumption in young athletes

N.V. Rylova¹, A.V. Zholinsky², A.A. Biktimirova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Federal Scientific Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Цель исследования. Оценка физической работоспособности детей, занимающихся разными видами спорта, путем анализа показателей обмена карнитина.

Характеристика детей и методы исследования. В исследовании приняли участие 94 юных спортсмена и 37 школьников в качестве контрольной группы. Изучались такие показатели, как свободный и связанный карнитин, максимальное потребление кислорода и композиционный состав тела.

Результаты. В ходе исследования отмечены положительные достоверные корреляции между уровнем абсолютного максимального потребления кислорода и содержанием общего и свободного карнитина в крови. Полученные данные могут свидетельствовать о большей аэробной работоспособности у спортсменов с высоким уровнем свободного карнитина в крови, так как достаточное его количество обеспечивает адекватный клеточный энергообмен.

Заключение. В результате изучения показателей карнитина и композиционного состава тела появляется возможность прогнозирования физической работоспособности детей, что определяет меры профилактики ухудшения состояния здоровья при интенсивных физических нагрузках.

Ключевые слова: юные спортсмены, общий карнитин, свободный карнитин, физическое развитие, мышечная масса, процент жировой массы, максимальное потребление кислорода.

Для цитирования: Рылова Н.В., Жолинский А.В., Биктимирова А.А. Метаболизм карнитина и максимальное потребление кислорода у юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 209–214. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-209-214

Purpose. To assess physical performance of children doing sports on the basis of carnitine exchange indicators.

Characteristics of children and research methods. The study involved 94 young athletes and 37 schoolchildren (Control Group). The researchers studied such indicators as free and bound carnitine, maximum oxygen consumption and body composition.

Results. The study noted positive reliable correlations between the level of absolute maximum oxygen consumption and the content of total and free carnitine in the blood. The data obtained may indicate greater aerobic performance in athletes with a high level of free carnitine in the blood, since its sufficient amount provides adequate cellular energy exchange.

Conclusion. Thus, studying the state of carnitine indicators and body composition, it is possible to predict physical performance of children and to prevent deterioration of health in children during intense physical exertion.

Key words: young athletes, total carnitine, free carnitine, physical development, muscle mass, percentage of fat mass, maximum oxygen consumption.

For citation: Rylova N.V., Zholinsky A.V., Biktimirova A.A. Carnitine metabolism and maximum oxygen consumption in young athletes. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 209–214 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-209-214

В последние годы большое внимание уделяется работе по формированию у населения в целом социальных привычек, полезных для здоровья. Правильное питание, мотивация к высокой двигательной активности и прочие аспекты здорового образа

жизни должны воспитываться с самого раннего возраста. Профилактическое направление в медицине выходит на первый план при медико-биологическом обеспечении спорта высших достижений, а также детско-юношеского спорта. В связи с возрастными, половыми особенностями становления системы энергообеспечения у детей, существенным психологическим давлением на юных атлетов, ранним началом занятий спортом, особенно важным становится вопрос об интенсивности физических нагрузок у детей для сохранения их здоровья [1, 2].

Установлено, что при воздействии интенсивной физической нагрузки процессы клеточного метаболизма претерпевают изменения. Вследствие дефицита кислорода в клетках в результате функционирования цикла трикарбоновых кислот происходит накопление промежуточных продуктов обмена свободных жирных кислот. Текущие процессы ведут

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9248-6292

e-mail: rilovanv@mail.ru

Биктимирова Алина Азатовна — к.м.н., асс. кафедры профилактической медицины и экологии человека Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9635-1301 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Жолинский Андрей Владимирович — к.м.н., директор Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации, ORCID: 0000-0002-0267-9761

121059 Москва, ул. Большая Дорогомиловская, д. 5

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

к расстройству деятельности, а зачастую и гибели клетки. Выраженность нарушений увеличивается по мере возрастания степени гипоксии тканей. Поэтому для профилактики ухудшения состояния здоровья и снижения работоспособности у детей необходим всесторонний подход к изучению энергообеспечения физической деятельности. В детской практике в диагностике различных состояний особенно важно использование малоинвазивных и эффективных методов исследования процессов, происходящих под воздействием физической активности. Благодаря развитию профилактического и метаболического направления в медицине появилась возможность создания надежного диагностического инструментария, позволяющего оценивать нарушения клеточной энергетики [3, 4]. В числе этих методов важную роль играет оценка показателей обмена карнитина.

Цель исследования: оценка физической работоспособности детей, занимающихся разными видами спорта, путем анализа показателей обмена карнитина.

Характеристика детей и методы исследования

Критериями включения в исследование были возраст от 12 лет до 17 лет 11 мес, I–II группа здоровья. Всего под наблюдением находился 131 ребенок, в том числе 94 ребенка, интенсивно занимающихся спортом (интенсивная физическая нагрузка не менее 12 ч в неделю, 3 раза и более в неделю в течение последних 6 мес или более). Основная группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от типа физической нагрузки. В 1-ю подгруппу включили 48 представителей игрового вида спорта (хоккей на траве), а во 2-ю вошли 46 детей – представителей циклического вида спорта (плавание). Остальные 37 детей, не занимающихся интенсивной физической нагрузкой (занятия физической культурой 2 раза в неделю в рамках школьного расписания), составили группу контроля. В результате статистической обработки подтвердилась нормальность распределения сравниваемых совокупностей как по возрасту, так и по полу. Данные о возрасте исследуемых детей приведены в табл. 1.

Определение уровня свободного и связанного карнитина методом tandemной хромато-масс-спек-

трометрии проводили на базе лаборатории молекулярной и биохимической диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва). Биоимпедансметрию, кардиореспираторное нагрузочное тестирование с определением максимального потребления кислорода прямым методом осуществляли на базе кафедры медико-биологических дисциплин Поволжской государственной академии физической культуры, спорта и туризма (Казань).

Статистический анализ выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics. Полученные данные приводятся в таблицах в виде $M \pm m$, где M – средняя величина, m – средняя ошибка средней величины.

Результаты и обсуждение

В рамках общеклинического исследования нами была изучена структура жалоб и перенесенных заболеваний в основной группе. Все дети, занимающиеся спортом, на момент обследования активных жалоб не предъявляли. Субъективные симптомы утомления и перенапряжения не отмечал ни один из исследуемых. Некоторые спортсмены, однако, жаловались на болезненность в суставах. Среди мальчиков, занимающихся хоккеем на траве, 16 (55,2%) отметили, что испытывают болезненность в коленных суставах после тренировок и игр. Аналогичный ответ дали 8 (42,1%) девочек этой подгруппы. Среди представителей плавания болезненности в суставах отмечено не было.

При анализе диспансерных карт и результатов эхокардиоскопии у 5 (17,2%) мальчиков и 3 (15,8%) девочек, играющих в хоккей, был выявлен пролапс митрального клапана с незначительной регургитацией, что не служит противопоказанием к занятиям спортом. Среди представителей плавания у 5 (33,3%) девочек были выявлены эктопические хорды левого желудочка. По результатам исследования все дети были отнесены к I–II группе здоровья, допущены к тренировочным занятиям и соревновательному процессу.

Результаты исследования состояния карнитинового обмена. Основными характеристиками карнитинового обмена служат уровень общего карнитина, содержание свободного (C0) и связанного карнитина (AK), а также индекс их соотношения AK/C0.

Таблица 1. Распределение детей основной и контрольной групп по полу

Table 1. Distribution of children of the main and control groups by gender

Группа/вид нагрузки	Мальчики		Девочки	
	абс. число	возраст, годы ($M \pm m$)	абс. число	возраст, годы ($M \pm m$)
Игровые виды спорта (1-я подгруппа)	29	16,1 $\pm$ 0,3	19	16,2 $\pm$ 0,3
Циклические виды спорта (2-я подгруппа)	31	15,8 $\pm$ 0,3	15	16,1 $\pm$ 0,4
Контрольная группа	17	16,0	20	15,0
Итого:	77	16,0 $\pm$ 0,1	54	16,0 $\pm$ 0,2

Для групп исследуемых детей было проведено сравнение уровня общего карнитина, а также изучено процентное соотношение содержания свободного и связанного карнитина. По результатам статистического анализа данных, среднее содержание общего карнитина в подгруппе детей, занимающихся игровыми видами спорта, составило $45,9 \pm 1,6$ мкмоль/л, в подгруппе представителей циклических видов — $52,6 \pm 1,1$ мкмоль/л, в контрольной группе — $46,3 \pm 1,0$ мкмоль/л. Содержание общего карнитина имело статистически значимые различия при сравнении всех трех групп/подгрупп между собой ($F=8,3$; $p<0,001$). Парные сравнения показателей при помощи критерия Тьюки выявили существенно более высокий уровень общего карнитина в подгруппе детей, занимающихся циклическими видами спорта, при сравнении как с подгруппой детей, занимающихся игровыми видами спорта ($p<0,01$), так и контрольной группой ($p<0,01$). Сопоставление долей свободного и связанного карнитина в исследуемых группах/подгруппах представлено на рисунке. В соответствии с полученными данными нами было установлено, что среднее процентное содержание свободного карнитина в структуре общего карнитина у представителей игровых видов спорта статистически значимо ниже, чем у представителей циклических видов спорта и в группе контроля ($F=5,2$; $p<0,01$).

В дальнейшем показатели обмена карнитина были проанализированы нами в исследуемых группах с учетом половых различий независимо от вида физической нагрузки (табл. 2). Проведенный анализ

выявил статистически значимые различия между мальчиками и девочками по содержанию общего карнитина ($p<0,001$), свободного карнитина ($p<0,01$) и содержанию связанного карнитина ($p<0,001$). Более высокий уровень карнитина отмечался у мальчиков. Различия сравниваемых групп по средней величине индекса АК/С0 оказались статистически незначимыми.

Результаты сравнения показателей карнитинового обмена (свободного и связанного карнитина, их соотношения) в зависимости от вида спорта представлены в табл. 3. Вначале было проведено сравнение этих показателей среди детей одного пола в зависимости от вида физической нагрузки. Так, содержание свободного карнитина у девочек, занимающихся плаванием, было статистически значимо выше, чем у хоккеисток ($p<0,001$) и у девочек контрольной группы ($p<0,001$). Этот же показатель у хоккеисток достоверно ниже, чем у девочек контрольной группы ($p<0,05$). Статистически значимые различия содержания связанного карнитина отмечены только при сравнении девочек-хоккеисток и девочек контрольной группы, причем в последней он был существенно выше ($p<0,001$). Наиболее высокие значения индекса АК/С0 наблюдались у девочек контрольной группы, имеющих статистически значимые различия как с хоккеистками ($p<0,01$), так и с пловчихами ($p<0,01$).

У мальчиков-хоккеистов содержание свободного карнитина было существенно ниже, чем у пловцов ($p<0,05$) и мальчиков контрольной группы ($p<0,01$). Соотношение связанных карнитин/свободный

Таблица 2. Сравнение показателей карнитинового обмена у детей всех исследуемых групп в зависимости от пола
Table 2. Comparison of indicators of carnitine metabolism in the studied groups depending on gender

Показатель карнитинового обмена	Пол обследуемых		<i>t</i>	<i>p</i>
	мужской	женский		
Общий карнитин, мкмоль/л	$51,66 \pm 1,17$	$44,6 \pm 0,90$	4,8	$<0,001$
Свободный карнитин (С0), мкмоль/л	$34,5 \pm 0,8$	$30,7 \pm 0,8$	3,2	$<0,01$
Связанный карнитин (АК), мкмоль/л	$17,2 \pm 0,6$	$13,9 \pm 0,4$	4,5	$<0,001$
Индекс АК/С0	$0,51 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,01$	1,9	$>0,05$

Таблица 3. Содержание свободного и связанного карнитина, значение индекса АК/С0
Table 3. The content of free and bound carnitine, the value of the index АК / С0

Группы/подгруппы	Пол	Свободный карнитин (С0), мкмоль/л	Связанный карнитин (АК), мкмоль/л	АК/С0
1-я подгруппа (игровые виды спорта), <i>n</i> =48	Мальчики, <i>n</i> =29	$31,8 \pm 1,4$	$18,4 \pm 0,9$	$0,59 \pm 0,02$
	Девочки, <i>n</i> =19	$27,0 \pm 1,0$	$12,27 \pm 0,5$	$0,46 \pm 0,02$
2-я подгруппа (циклические виды спорта), <i>n</i> =46	Мальчики, <i>n</i> =31	$36,3 \pm 1,1$	$17,4 \pm 0,8$	$0,49 \pm 0,03$
	Девочки, <i>n</i> =15	$36,3 \pm 1,3$	$14,0 \pm 0,9$	$0,4 \pm 0,04$
Группа контроля, <i>n</i> =37	Мальчики, <i>n</i> =17	$40,6 \pm 2,5$	$11,1 \pm 0,9$	$0,27 \pm 0,01$
	Девочки, <i>n</i> =20	$29,9 \pm 0,8$	$15,5 \pm 0,4$	$0,52 \pm 0,01$

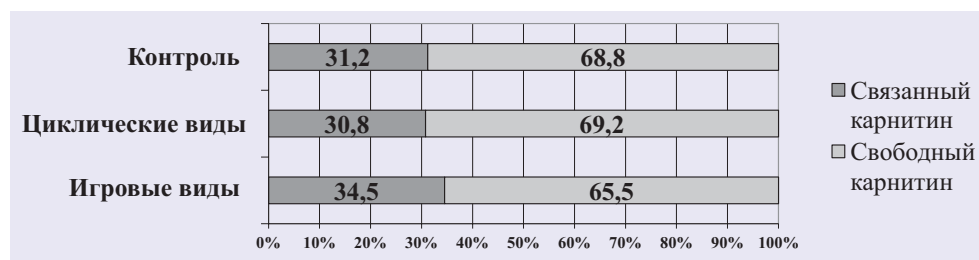


Рисунок. Процентное соотношение свободного и связанного карнитина в изучаемых группах.
Figure. The percentage of free and bound carnitine in the studied group.

карнитин оказалось статистически значимо ниже в контрольной группе по сравнению с таковым у мальчиков-пловцов и хоккеистов ($p < 0,001$). Нами установлены существенные различия между показателями АК/С0, измеренными в сравниваемых группах ($F=4,9$; $p < 0,01$). Парные сравнения индекса позволили обнаружить статистически значимые различия значений АК/С0 при сравнении хоккеистов как с пловцами ($p < 0,05$), так и с группой контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, у девочек, занимающихся циклическим видом спорта (плаванием), высокое содержание свободного карнитина свидетельствует о более эффективной клеточной энергетике по сравнению с таковой у представительниц других групп. Установлены статистически значимые различия между мальчиками и девочками по содержанию свободного ($p < 0,01$) и связанного ($p < 0,001$) карнитина. Более высокий уровень карнитина отмечался у мальчиков. Различия сравниваемых групп по средней величине индекса АК/С0 оказались статистически незначимыми. При сравнении уровня связанного карнитина во всех трех группах статистически значимых различий выявлено не было ($F=1,7$; $p > 0,05$). Статистически значимые различия по содержанию свободного и связанного карнитина у детей разного возраста отсутствовали.

Установленные различия по содержанию свободного карнитина и соотношения АК/С0 указывают на состояние более эффективной клеточной энергетике именно у мальчиков – представителей аэробных нагрузок, так как высокое содержание свободного карнитина обеспечивает перенос большого количества жирных кислот через митохондриальную мембрану.

Изучение показателей аэробной работоспособности у спортсменов. С целью оценки состояния аэробной работоспособности у спортсменов нами была проведена оценка максимального потребления кислорода в зависимости от пола и вида физической нагрузки. Полученные данные представлены в табл. 4.

Согласно полученным результатам различия как абсолютного, так и относительного показателя максимального потребления кислорода между сравниваемыми группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). При сравнении абсолютного показателя между группами было выявлено, что у представителей циклических видов спорта уровень максимального потребления кислорода выше, чем у детей, занимающихся спортивными играми, и группы контроля ($p < 0,001$). При изучении относительного показателя, рассчитанного в зависимости от массы тела, были также установлены аналогичные различия ($p < 0,001$).

Полученные данные объясняются спецификой выполняемой нагрузки, а также гендерными различиями в исследуемых группах. Известно, что становление системы энергообеспечения проходит в разные возрастные периоды в зависимости от пола. Так, абсолютные показатели максимального потребления кислорода у мальчиков достигают максимума при наступлении возраста 15 лет [5–7]. Таким образом, наивысший уровень как абсолютного, так и относительного максимального потребления кислорода отмечается у мальчиков, занимающихся циклическими видами спорта, что свидетельствует о необходимости более эффективной клеточной энергетике при аэробных нагрузках, а также под-

Таблица 4. Сравнение абсолютного (л/мин) и относительного (мл/кг/мин) максимального потребления кислорода (МПК) в зависимости от вида физической нагрузки и пола

Table 4. Comparison of absolute BMD (l/min) and relative BMD (ml/kg/min) depending on the type of physical activity and gender

Вид спорта	Абсолютное МПК		Относительное МПК	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
Игровые виды спорта (1-я подгруппа)	н/д	2,17±0,07	н/д	38,4±1,0
Циклические виды спорта (2-я подгруппа)	4,06±0,14	2,57±0,03	60,4±1,3	44,9±1,9
Контрольная группа	2,68±0,08	н/д	40,0±2,8	н/д

Примечание. н/д – не диагностировано.

тверждает различия становления системы энергообеспечения у мальчиков и девочек.

В ходе сопоставления уровней абсолютного и относительного максимального потребления кислорода и состояния карнитинового обмена у юных спортсменов были выявлены достоверные корреляции между изучаемыми показателями. Так, зависимость абсолютного значения максимального потребления кислорода от содержания свободного карнитина в крови описывается уравнением регрессии, полученным в ходе статистической обработки имеющихся данных (1):

$$Y_{\text{МПК(а)}} = 1,01 + 0,05 \cdot X_{\text{C0}}, \quad (1)$$

где $Y_{\text{МПК(а)}}$ — абсолютное МПК (л/мин), X_{C0} — содержание свободного карнитина (мкмоль/л).

Коэффициент корреляции, характеризующий данную связь, составил 0,46, что по шкале Чеддока соответствует умеренной тесноте связи между показателями. Вклад уровня свободного карнитина в дисперсию показателя абсолютного значения максимального потребления кислорода составляет 20,9%. Уровень статистической значимости выявленной корреляции соответствует $p < 0,01$.

Нами также была оценена взаимосвязь относительного показателя максимального потребления кислорода и содержания свободного карнитина, которая описывалась следующим уравнением регрессии, полученным в ходе статистической обработки имеющихся данных (2):

$$Y_{\text{МПК(о)}} = 27,44 + 0,52 \cdot X_{\text{C0}}, \quad (2)$$

где $Y_{\text{МПК(о)}}$ — относительное МПК (мл/мин/кг), X_{C0} — содержание свободного карнитина (мкмоль/л).

Коэффициент корреляции, характеризующий данную связь, составил 0,36, что по шкале Чеддока соответствует умеренной тесноте связи. Вклад уровня свободного карнитина в дисперсию показателя относительного максимального потребления кислорода составляет 12,6%. Уровень статистической значимости выявленной корреляции соответствует $p < 0,05$.

Результаты изучения содержания жировой массы тела юных спортсменов. В исследуемых группах детей было проведено сравнение средних величин массы тела и процентного содержания жировой

массы. Процентное содержание жировой массы тела оказалось наиболее низким у мальчиков, занимающихся игровыми видами спорта. Достоверных различий по содержанию жировой массы тела среди мальчиков, занимающихся интенсивными физическими нагрузками, однако, выявлено не было ($t=1,58$). У мальчиков контрольной группы содержание жировой массы тела достоверно выше, чем у представителей циклических и игровых видов спорта. Среди девочек процентное содержание жировой массы тела оказалось достоверно ниже у лиц, занимающихся циклическими видами спорта ($t=4,12$; $p < 0,001$). Полученные результаты представлены в табл. 5.

С целью комплексной оценки влияния изученных факторов на величину относительного значения максимального потребления кислорода нами был использован метод множественной линейной регрессии. В результате отбора наиболее значимых переменных была получена следующая регрессионная модель (3):

$$Y_{\text{МПК(о)}} = 43,389 - 1,003 \cdot X_{\text{ЖМТ}} + 0,592 \cdot X_{\text{C0}}, \quad (3)$$

где $Y_{\text{МПК(о)}}$ — относительное МПК (мл/мин/кг), $X_{\text{ЖМТ}}$ — процентное содержание жира в организме (%), X_{C0} — содержание свободного карнитина (мкмоль/л).

Значения коэффициентов регрессии свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи относительного показателя максимального потребления кислорода с содержанием свободного карнитина в крови (0,592) и обратной взаимосвязи с жировой массой тела (–1,003). Коэффициент корреляции, характеризующий связь относительного значения максимального потребления кислорода с жировой массой тела и содержанием свободного карнитина в крови, составил 0,61, что по шкале Чеддока соответствует заметной тесноте связи. Полученная модель (5) определяет дисперсию показателя относительного максимального потребления кислорода, которая составляет 36,8%. Уровень статистической значимости выявленной корреляции — $p < 0,01$.

В ходе исследования также отмечены положительные достоверные корреляции между уровнем абсолютного максимального потребления кислорода и содержанием общего ($r=0,55$; $p < 0,001$) и свободного

Таблица 5. Средние значения массы тела и содержания жировой массы у юных спортсменов

Table 5. Average values of body weight and fat mass in young athletes

Вид спорта	Масса тела		% жировой массы тела	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
Игровые виды спорта (1-я подгруппа)	67,7±2,51	56,66±1,37	7,83±0,72	17,53±0,64
Циклические виды спорта (2-я подгруппа)	65,93±1,39	57,66±1,71	9,6±0,87	22,24±1,0
Контрольная группа	69,43±5,75	н/д	23,6±2,41	н/д

Примечание. н/д — не диагностировано.

($r=0,60$; $p<0,001$) карнитина в крови. Полученные данные могут свидетельствовать о большей аэробной работоспособности у спортсменов с высоким уровнем свободного карнитина, так как достаточное его количество обеспечивает адекватное течение процессов клеточного энергообмена. При медицинском обеспечении детско-юношеского спорта особенно важно изучение вопроса о физиологии ребенка, так как основной задачей педиатра, а также спортивного врача становится сохранение здоровья детей, занимающихся интенсивными физическими нагрузками.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рылова Н.В., Биктимирова А.А., Имамов А.А., Жолинский А.В. Актуальные вопросы медико-биологического сопровождения детско-юношеского спорта. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(5): 231–236. [Rylova N.V., Biktimirova A.A., Imamov A.A., Zholinsky A.V. Topical Questions of Medical and Biological Support of Children's and Youth Sports. Ros Vestn Perinatol i Peditr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 231–236 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-231-236.
2. Kreider R., Wilborn C., Taylor L., Campbell B., Almada A., Collins R. et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. J Intern Soc Sports Nutr 2010; 7: 7–11. DOI: 10.1186/1550-2783-7-7
3. Николаева Е.А., Золкина И.В., Харабадзе М.Н. Коррекция недостаточности карнитина у детей с митохондриальными заболеваниями. Практика педиатра 2011; 5: 44–48. [Nikolaeva E.A., Zolkina I.V., Kharabadze N.M. Correction of carnitine deficiency in children with mitochondrial diseases. Praktika peditra 2011; 5: 44–48 (in Russ.)]
4. Sharma S., Black S. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. Drug Discov To-

Заключение

Таким образом, изучение состояния карнитинового обмена для выявления особенностей клеточного энергообмена у детей становится актуальной задачей. В результате изучения показателей карнитина в крови и композиционного состава тела появляется возможность прогнозирования физической работоспособности детей, что определяет меры профилактики ухудшения состояния здоровья при интенсивных физических нагрузках.

- day Dis Mech 2009; 6: 1–4: e31–e39. DOI: 10.1016/j.dd-mec.2009.02.001
5. Orer G., Guzel N. The effects of acute L-carnitine supplementation on endurance performance of athletes. J Strength Cond Res 2014; 28(2): 514–519. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3182a76790
6. Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Золкина И.В., Сухорук В.С. Особенности карнитинового обмена у юных спортсменов. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(2): 105–108. [Biktimirova A.A., Rylova N.V., Zolkina I.V., Kulagina T.E., Sukhorukov V.S. Carnitine metabolic features in young athletes. Ros Vestn Perinatol i Peditr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(2): 105–107 (in Russ.)]
7. Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Самойлов А.С. Применение кардиореспираторного нагрузочного тестирования в медицине. Практическая медицина 2014; 3(79): 50–53. [Biktimirova A.A., Rylova N.V., Samoilov A.S. Application of cardiorespiratory exercise testing in sports medicine. Practical Medicine 2014; 3(79):50–53 (in Russ.)]

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Семейный случай рестриктивной кардиомиопатии

Д.И. Садыкова¹, Д.Р. Сабирова¹, З.Р. Хабибрахманова¹, Н.Н. Фирсова², А.А. Кучерявая²,
О.Г. Печерица², А.А. Малов^{1,2}

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

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

The clinical case of familial restrictive cardiomyopathy

D.I. Sadykova¹, D.R. Sabirova¹, Z.R. Khabibrakhmanova¹, N.N. Firsova², A.A. Kucheryavaya²,
O.G. Pecheritsa², A.A. Malov^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia

Рестриктивная кардиомиопатия часто приводит к развитию хронической сердечной недостаточности. Знание семейного анамнеза и проведение генетического исследования чрезвычайно важны для ранней диагностики семейной формы рестриктивной кардиомиопатии с целью своевременного назначения неспецифической терапии. Представлено описание клинического случая рестриктивной кардиомиопатии у пациента с отягощенным семейным анамнезом.

Ключевые слова: дети, рестриктивная кардиомиопатия, генетическое исследование.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Хабибрахманова З.Р., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Печерица О.Г., Малов А.А. Семейный случай рестриктивной кардиомиопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 215–219. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-215-219

Restrictive cardiomyopathy often results in chronic heart failure. Knowledge of family history and genetic examination are extremely important for the early diagnostics of a family restrictive cardiomyopathy and prescription of non-specific therapy. The article describes clinical case of familial restrictive cardiomyopathy with a burdened family history.

Key words: children, restrictive cardiomyopathy, genetic examination.

For citation: Sadykova D.I., Sabirova D.R., Khabibrakhmanova Z.R., Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., Pecheritsa O.G., Malov A.A. The clinical case of familial restrictive cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(5): 215–219 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-215-219

Рестриктивная кардиомиопатия — редкое заболевание миокарда, при котором повышается давление наполнения желудочков и нарушается их диастолическая функция при нормальной или малоизмененной систолической функции и без значимой гипертрофии миокарда. При развитии недостаточности кровообращения увеличение объема левого желудочка не обнаруживается. Заболевание чаще встречается

у детей, подростков и молодых мужчин [1]. Среди всех кардиомиопатий рестриктивная форма обнаруживается примерно в 5% случаев, встречаются семейные случаи заболевания [1–3].

Развитие эндомикардиального фиброза или инфильтративного поражения миокарда приводит к уменьшению податливости желудочков, нарушению их наполнения, что проявляется ростом конечного диастолического давления, перегрузкой и дилатацией предсердий, развитием легочной гипертензии. Систолическая функция миокарда длительное время не нарушается, дилатации желудочков не наблюдается. Прогрессирование фиброза эндокарда приводит в дальнейшем к нарушению диастолической функции сердца и развитию хронической сердечной недостаточности [1, 2, 4].

Клиническая картина при рестриктивной кардиомиопатии определяется тяжестью хронической сердечной недостаточности. Больные предъявляют жалобы на слабость, повышенную утомляемость; одышку при незначительной физической нагрузке; кашель (часто усиливающийся в положении лежа); наблюдаются отеки, увеличение живота. Пациенты отстают в физическом развитии, у них появляется цианотичный румянец, можно обнаружить набухание и пульсацию шейных вен (более выражено в горизонтальном положении), пульс слабого наполнения, снижение систолического артериального

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6662-3548
e-mail: sadykovadi@mail.ru

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X

Хабибрахманова Зильфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2701-1079

Малов Алексей Анатольевич — асс. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Казанского государственного медицинского университета, врач-рентгенолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3261-9986

420011 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Печерица Олеся Григорьевна — врач отделения ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы

Фирсова Наталья Николаевна — зав. отделением кардиоревматологии Детской республиканской клинической больницы

Кучерявая Анна Александровна — врач отделения кардиоревматологии Детской республиканской клинической больницы

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140.

давления. При осмотре часто выявляется смещение верхней границы верхушечного толчка вверх за счет атриомегалии, гепатомегалия, выслушивается ритм галопа, систолический шум митральной или трикуспидальной недостаточности, мелкопузырчатые хрипы над нижними отделами обоих легких [1].

Клинические проявления рестриктивной кардиомиопатии могут варьировать, что зачастую приводит к несвоевременной диагностике [5]. Генетическое исследование позволяет обнаружить генетический риск развития кардиомиопатии задолго до проявления клинических симптомов [6]. Прогноз заболевания неблагоприятный, примерно в 50% случаев наблюдается летальный исход в течение первых 2 лет после постановки диагноза [2, 3]. Патогенез заболевания, особенности его клинических проявлений изучены недостаточно и являются объектами наблюдения и исследования кардиологов разных стран [7–9].

Под нашим наблюдением находится девочка 4 лет с клиническим диагнозом: рестриктивная кардиомиопатия, семейная форма. Недостаточность кровообращения II стадии. Суправентрикулярная экстрасистолия. Родители ребенка отмечают быструю утомляемость при небольшой физической нагрузке, одышку, кашель, повышенную потливость, малую прибавку массы тела; кроме того, девочка периодически жалуется на боли в животе.

Анамнез заболевания: в возрасте 8 дней впервые на электрокардиограмме (ЭКГ) были выявлены атрио-вентрикулярная блокада I степени, снижение вольтажа зубцов комплексов QRS в стандартных отведениях и V_4-V_6 , признаки перегрузки правого предсердия. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), проведенной в возрасте 2 нед, размеры полостей сердца и сократительная способность миокарда в норме: конечный диастолический размер 17 мм, фракция выброса (ФВ) 75%, размеры предсердий не увеличены, открытое овальное окно 4 мм. В последующем на ЭКГ от 26.01.15 (в возрасте 8 мес) определялись синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 107–143 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, удлинение интервала Q–Tс, нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков, признаки перегрузки предсердий. При ЭхоКГ выявлена дилатация левого предсердия – 21 мм (19×30 мм). Клинические проявления заболевания в течение первого года жизни отсутствовали.

В апреле 2016 г. в возрасте 1 года 11 мес ребенок впервые поступил в Детскую республиканскую клиническую больницу с жалобами на плохую прибавку в массе тела, быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке. При осмотре обращали внимание бледность кожных покровов, отставание в физическом развитии, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, тахипноэ до 50 в 1 мин, гепатомегалия (печень +2,5 см). По данным ЭхоКГ, дилатация обоих предсердий, расширение нижней полой

вены и печеночных вен, диастолическая дисфункция обоих желудочков по рестриктивному типу. На ЭКГ – признаки перегрузки правого и левого предсердий, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени: гепатомегалия, дилатация печеночных вен. В крови значительно повышен уровень натрийуретического гормона NT-proBNP – 4000 пг/мл (норма до 200 пг/мл). Выставлен диагноз: неклассифицируемая кардиомиопатия. Легочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА, функционального класса (ФК) II. Назначена терапия капотеном, верошпироном, фуросемидом. С 15.08.16 г. по 25.08.16 г. (в возрасте 2 лет 4 мес) обследована в отделение кардиологии Федерального центра. Выставлен диагноз: рестриктивная кардиомиопатия (изолированный амилоидоз предсердий) Легочная гипертензия. Митральная недостаточность. Незначительный пролапс трикуспидального клапана с регургитацией I–II степени. ХСН IIА, ФК II Ross.

Исследование уровня аминокислот и ацилкарнитинов в крови и органических кислот в моче отклонений от нормы не выявило. При проведении ДНК-диагностики (секвенирование экзона) 19.10.16 г. патогенных и вероятно патогенных мутаций в генах *TTR*, *FGA*, *APOA1*, *LYZ*, *B2M*, ответственных за висцеральные формы амилоидоза, не обнаружено. Выявлена мутация с.4631C>A в гене *FLNC*, определенная как вероятно патогенная, но не описанная в используемых базах данных. Мутации в гене *FLNC* могут приводить к одной из форм наследственной рестриктивной кардиомиопатии с аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM* №617047 – Cardiomyopathy, familial restrictive 5), по описанию соответствующей клинической картине, имеющейся у пациентки. Кроме того, также обнаружены мутации в гене *TTN*, которые могут приводить к некоторым формам кардиомиопатий. Однако клиническая характеристика этих форм недостаточно соответствует клиническим проявлениям у пациентки. По данным M.P. Pantou и соавт. [10], мутации в генах *TNNT2*, *MYPN*, *FLNC* и *TNNI3* ассоциируются с семейной формой рестриктивной кардиомиопатии.

Из анализа родословной известно следующее: бабушка пробанда по отцовской линии наблюдалась с диагнозом нарушение ритма: фибрилляция предсердий, умерла внезапно в 45 лет; дядя по отцовской линии умер внезапно в 16 лет, со слов отца, страдал неуточненной кардиомиопатией; матери ребенка 24 года, жалоб не предъявляет (данных ЭхоКГ нет). Отцу ребенка 32 года – по данным ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии сердца выявлены признаки рестриктивной кардиомиопатии; на ЭКГ определяется постоянная форма фибрилляции

* Online Mendelian Inheritance in Man

предсердий, нормосистолический вариант, частая желудочковая экстрасистолия; диагностирован поликистоз почек. Получает биспролол 5 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут, кардиомагнил 100 мг/сут. Для уточнения диагностической значимости выявленной у ребенка мутации в гене *FLNC* необходимо генетическое обследование больного отца и фенотипически здоровой матери с поиском указанной мутации (анализ сегрегации мутации в семье).

Объективный статус ребенка: состояние тяжелое по заболеванию, стабильное. Температура тела 36,6 °С. Рост 92 см. Масса 11 кг (дефицит массы). Девочка активная. Толерантность к физическим нагрузкам снижена. Кожные покровы бледноватые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Умеренная одышка (36 дыхательных движений в минуту) в покое смешанного характера. Тоны сердца ритмичные, систолический шум вдоль левого края грудины. ЧСС 116 уд/мин. Периферических отеков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется из-под края правой реберной дуги на 3 см, плотноватой консистенции. Селезенка +1 см. Мочится достаточно, мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул без особенностей.

Лабораторные исследования: анализ крови общий и анализ мочи общий без особенностей. В биохимическом анализе крови незначительно повышены уровень общего билирубина до 29,2 мкмоль/л, и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 462 ед/л. Электролиты крови (калий, натрий) в норме, значительно повышен уровень NT-pro BNP – до 6634 пг/мл.

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 93 уд/мин, электрическая ось сердца типа $S_I-S_{II}-S_{III}$. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На ЭКГ – признаки увеличения правого предсердия и правого желудочка. Подъем сегмента ST в отведениях V_2-V_4 до 2 мм. Удлинение интервала Q–Tс до 465 мс.

ЭхоКГ: печеночные вены расширены до 10 мм. Нижняя полая вена спадается менее чем на 50% на вдохе. Левое предсердие увеличено (58×30 мм), правое предсердие увеличено (33×38 мм). Правый желудочек 11 мм. Конечный диастолический размер 27 мм, конечный систолический размер 16 мм, ФВ 73%, фракция укорочения 41%, ударный объем 20 мл. Среднее давление в легочной артерии 36 мм рт.ст. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков по рестриктивному типу. Перикард без особенностей (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца: плевральный выпот не выявлен. Перикард не утолщен, в полости патологического скопления жидкости не обнаружено. Левый желудочек не утолщен, не увеличен, сократимость не снижена, зон гипо/акинезии не выявлено (ФВ левого желудочка 63%, масса миокарда левого желудочка 26 г). Правый желудочек не утолщен, не увеличен, сократимость не снижена (ФВ правого желудочка 58%).

Выраженная дилатация обоих предсердий (более чем в 2 раза превышают объем желудочков). Объем левого предсердия около 55 мл. Объем правого предсердия около 47 мл. По данным отсроченного контрастирования, данных, подтверждающих рубцовые изменения миокарда левого желудочка, не выявлено. Диффузная фиксация гадолиния дилатиру-

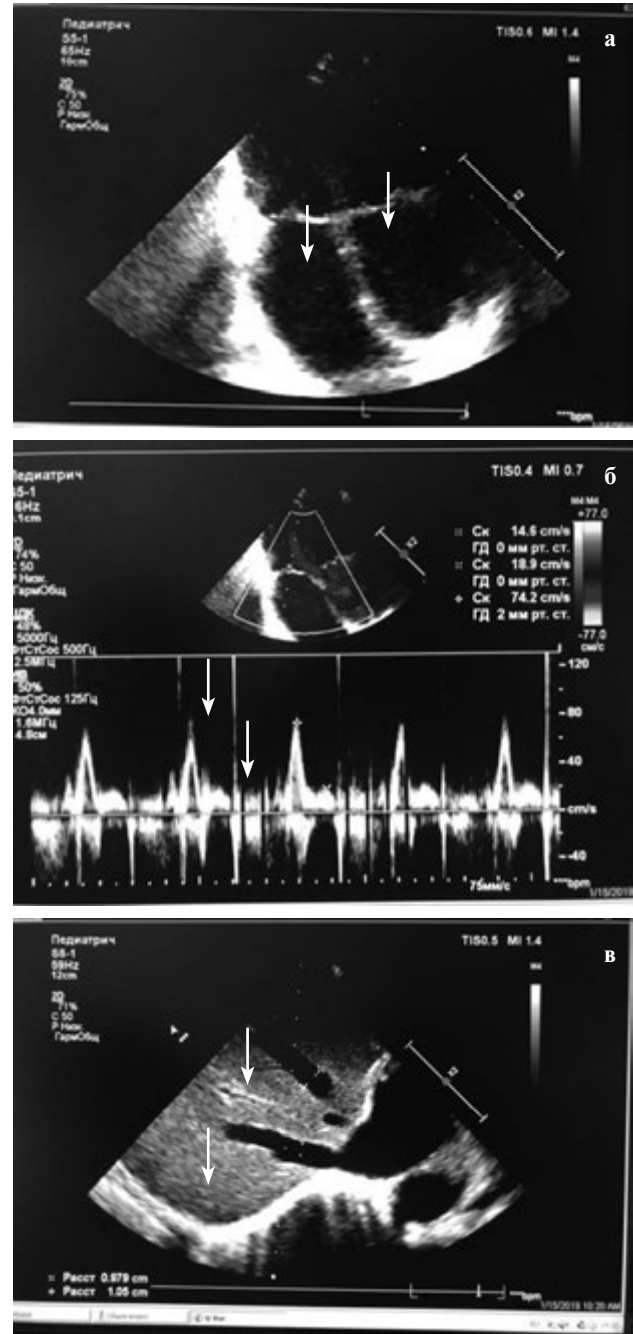


Рис. 1. Данные ЭхоКГ.

а – дилатация левого и правого предсердий; б – диастолическая дисфункция левого желудочка по рестриктивному типу; в – расширение вен печени и нижней полой вены.

Fig. 1. Echocardiography examination.

а – biatrial dilatation; б – the restrictive form of left ventricle diastolic dysfunction; в – inferior vena cava and hepatic veins distension.

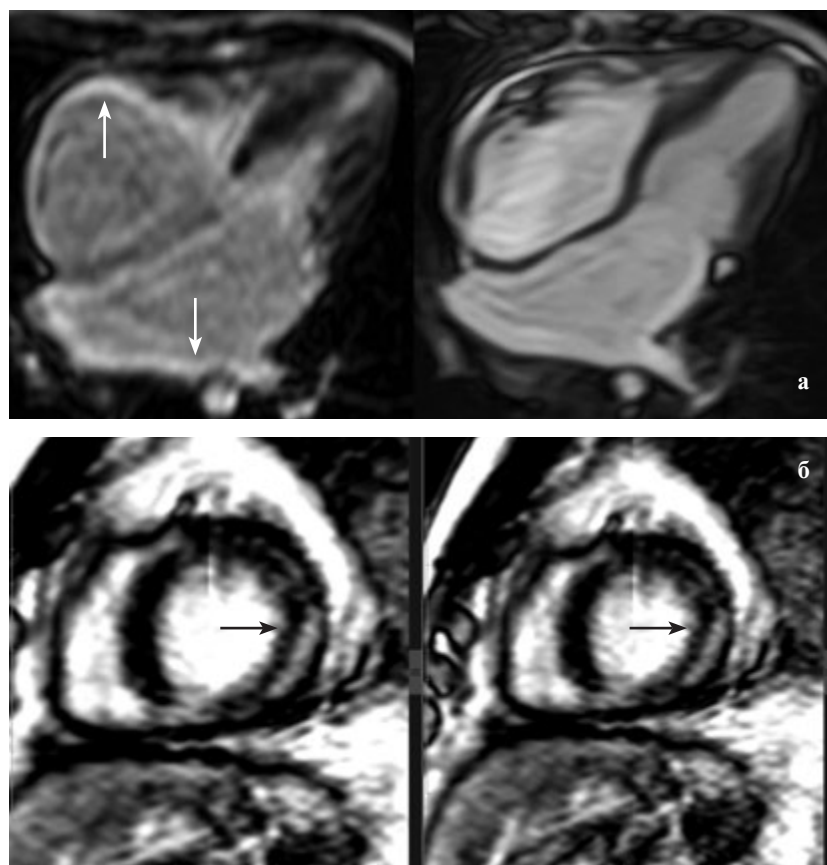


Рис. 2. МРТ сердца.

а — выраженные фиброзные изменения дилатированных левого и правого предсердий, клапанных структур (myocardial delayed enhancement; слева), градиентное эхо в кино-режиме для оценки объема и сократимости дилатированных предсердий (справа); б — интрамиокардиальный фиброз передней, боковой и нижней стенок левого желудочка (myocardial delayed enhancement).

Fig. 2. MRI of the heart muscle.

а — manifest fibrous changes in dilated left and right atria, valve structures (myocardial delayed enhancement; on the left), the gradient echo in the movie mode for estimating the volume and contractility of dilated atria (on the right); б — intramyocardial fibrosis of the anterior, lateral and lower left ventricle walls (myocardial delayed enhancement).

ванными предсердиями (выраженные фиброзные изменения обоих предсердий). Картина на магнитно-резонансной томограмме характерна для рестриктивной кардиомиопатии (рис. 2).

Ребенок получает лечение: каптоприл, верошпирон, фуросемид, элькар в возрастной дозировке.

Заключение

Таким образом, семейный анамнез и генетическое исследование чрезвычайно важны для ранней диагностики семейной формы рестриктивной кар-

диомиопатии с целью своевременного назначения неспецифической терапии сердечной недостаточности и наблюдения за пациентом. Принимая во внимание вероятную роль мутации в гене *FLNC* в развитии заболевания у ребенка, следует констатировать необходимость генетического тестирования его родителей для поиска выявленной мутации. МРТ сердца — оптимальный и наиболее точный метод оценки морфологии и функции предсердий и желудочков при рестриктивной кардиомиопатии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кардиомиопатиями. Москва, 2014; 22. [Federal clinical recommendations for the provision of medical care to children with cardiomyopathy. Moscow, 2014; 22 (in Russ.)]
2. Quan J., Jia Z., Lv T., Zhang L., Liu L., Pan B. et al. Green tea extract catechin improves cardiac function in pediatric cardiomyopathy patients with diastolic dysfunction. J Biomed Sci 2019; 26: 32. DOI: 10.1186/s12929-019-0528-7
3. Katritsis D., Wilmschurst P.T., Wendon J.A., Davies M.J., Webb-Peploe M.M. Primary restrictive cardiomyopathy: clinical and pathologic characteristics. J Am Coll Cardiol 1991; 18(5): 1230–1235. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90540-P
4. Seferović P.M., Polovina M., Bauersachs J., Arad M., Gal T.B. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019; 21(5): 553–576. DOI: 10.1002/ejhf.1461

5. Muchtar E., Blauwet L.A., Gertz M.A. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017; 121(7): 819–837. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310982
6. Dadson K., Hauck L., Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(13): 1375–1392. DOI: 10.1042/CS20160170
7. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B. et al Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl J Med* 2014; 370(15): 1383–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
8. Russo L.M., Webber S.A. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 2005; 91: 1199–1202. DOI: 10.1136/hrt.2004.043869
9. Murtuza B., Fenton M., Burch M., Gupta A., Muthialu N. Pediatric heart transplantation for congenital and restrictive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1675–1684. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.014
10. Pantou M.P., Gourzi P., Gkouziouta A., Armenis I., Kaklamanis L., Zygouri C. et al. A case report of recessive restrictive cardiomyopathy caused by a novel mutation in cardiac troponin I (TNNI3). *BMC Med Genet* 2019; 20(1): 61. DOI: 10.1186/s12881-019-0793-z

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG

А.А. Камалова¹, А.Р. Шакирова², М.Р. Шайдуллина^{1,2}, Л.Д. Чеминава², Л.Б. Ганиева²,
А.Н. Бадретдинова¹, С.С. Саетов¹

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

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия

Congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG

A.A. Kamalova¹, A.R. Shakirova², M.R. Shaydullina^{1,2}, L.D. Cheminaeva, L.B. Ganieva²,
A.N. Badretdinova¹, S.S. Saetov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia

Врожденные нарушения гликозилирования представляют группу генетически обусловленных заболеваний, при которых нарушаются: синтез гликанов, их присоединение к гликопротеинам и гликолипидам, а также синтез гликозилфосфатидилинозитола. Дефекты N-гликозилирования белков являются наиболее распространенными, из них наиболее часто диагностируется синдром Жакена — врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG (около 800 случаев в мире). Однако в русскоязычной литературе имеются лишь единичные описания клинических случаев.

В статье представлено клиническое наблюдение за ребенком с этим типом врожденного нарушения гликозилирования, обусловленным дефектом фосфоманномутаза 2 (ген *PMM2*). Диагноз был поставлен на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных: характерный фенотип, гиперинсулинизм, задержка физического и психомоторного развития, неврологические проявления, коагулопатия, поражение печени, экссудативная энтеропатия, наличие аномальных форм трансферрина, обнаружение ассоциированных с синдромом Жакена мутаций гена *PMM2*. Впервые описана положительная клиническая и лабораторная динамика при включении в терапию D-маннозы при данном типе врожденного нарушения гликозилирования.

Ключевые слова: дети, врожденные нарушения гликозилирования, синдром Жакена, PMM2-CDG, фосфоманномутаза 2, ген *PMM2*.

Для цитирования: Камалова А.А., Шакирова А.Р., Шайдуллина М.Р., Чеминава Л.Д., Ганиева Л.Б., Бадретдинова А.Н., Саетов С.С. Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 220–225. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-220-225

Congenital glycosylation disorders represent a group of genetically determined diseases which violate the synthesis and addition of glycans to glycoproteins and glycolipids, and also the synthesis of glycosylphosphatidyl inositol. The most common defects are the defects of protein N-glycosylation. Jaken syndrome, a congenital disorder of PMM2-CDG glycosylation, is the most commonly diagnosed type (about 800 cases worldwide). However, there are only a few descriptions of clinical cases in the Russian literature.

The article presents a clinical observation of a child with this type of congenital glycosylation disorder due to a defect in phosphomannomutase 2 (*PMM2* gene). The diagnose was based on the combination of clinical, laboratory and instrumental data: a characteristic phenotype, hyperinsulinism, delayed physical and psychomotor development, neurological manifestations, coagulopathy, liver damage, exudative enteropathy, abnormal forms of transferrin, *PMM2* gene mutations associated with Jaken's syndrome. For the first time the authors described positive clinical and laboratory dynamics due to the inclusion of D-mannose to the therapy for this type of congenital glycosylation disorder.

Key words: children, congenital glycosylation disorders, Jaken syndrome, PMM2-CDG, phosphomannomutase 2, *PMM2* gene.

For citation: Kamalova A.A., Shakirova A.R., Shaydullina M.R., Cheminaeva L.D., Ganieva L.B., Badretdinova A.N., Saetov S.S. Congenital disorder of glycosylation PMM2-CDG. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 220–225 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-220-225

Врожденные нарушения гликозилирования (congenital disorders of glycosylation, CDG) представляют группу генетически обусловленных заболеваний, при которых нарушаются синтез

или присоединение гликанов к гликопротеинам и гликолипидам, а также образование гликозилфосфатидилинозитола [1]. Гликозилирование — ферментативный процесс, в ходе которого происходит

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2957-680X
e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Шайдуллина Мария Рустановна — к.м.н., доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, врач эндокринологического отделения Детской республиканской клинической больницы Бадретдинова Азия Наилевна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета Саетов Салават Саматович — студент VI курса педиатрического факультета

Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Шакирова Алмазия Раисовна — зав. педиатрическим отделением №5 Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0001-9975-3632

Чеминава Лика Джамбуловна — врач педиатрического отделения №5 Детской республиканской клинической больницы,
Ганиева Лейла Бекхановна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Детской республиканской клинической больницы

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

присоединение остатков сахаров к молекулам белков и липидов. При гликозилировании белков образуются гликопротеины, составляющие половину всех белков в организме человека. Поэтому нарушение их образования чаще приводит к мультисистемным поражениям различной степени тяжести, которые могут клинически проявляться с периода новорожденности. Наиболее часто встречающееся сочетание симптомов при врожденных нарушениях гликозилирования включает задержку развития, плохую прибавку массы тела, гипотонию, неврологические расстройства, гипогликемию, различные формы поражения печени, глаз, кожи, желудочно-кишечного тракта, скелета, нарушения коагуляции [2]. Известно более 130 врожденных нарушений гликозилирования [3–5]. Различают дефекты N-гликозилирования белков; дефекты O-гликозилирования белков; множественные N- и O-дефекты гликозилирования; дефекты синтеза гликолипидов и гликозилфосфатидилинозитола [4, 6–9].

Дефекты N-гликозилирования белков являются наиболее распространенными. Впервые такие случаи были описаны J. Jaeken и соавт. [10]. Поэтому недостаточность фосфоманномутазы-2 (ген *PMM2*) также называют синдромом Жакена. Этот вариант PMM2-CDG остается наиболее часто диагностируемым (в мире описано около 800 наблюдений), он составляет более 85% случаев всех врожденных дефектов гликозилирования. В русскоязычной литературе имеются лишь единичные описания клинических наблюдений [11].

Клиническое наблюдение. Девочка в возрасте 6 мес 25 дней поступила в Детскую республиканскую клиническую больницу (ДРКБ, Казань) с правильным диагнозом «реактивный перикардит? Внутриутробная инфекция? Открытое овальное окно». Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, первых родов путем кесарева сечения от позднородящей женщины (38 лет) с отягощенным акушерским анамнезом — инфекция *Herpes labialis* в I и III триместрах, кольпит и цервицит во время всей беременности. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен.

Ребенок доношенный, оценка по шкале Апгар при рождении составила 6 баллов, через 5 мин — 7 баллов. Масса тела при рождении 3090 г, длина 54 см, окружность головы 35 см, окружность груди 34 см. Масса при выписке 2830 г. С 5-го дня жизни девочка была переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом: «церебральная ишемия II степени. Внутрижелудочковое кровоизлияние слева? Субэпандимальное кровоизлияние. Конъюгационная желтуха. Задержка внутриутробного развития I степени по типу гипотрофии. Дисплазия тазобедренных суставов. Открытое овальное окно. Открытый артериальный проток. Пиелозктазия справа». При выписке в биохими-

ческом анализе крови наблюдались гипогликемия до 2,9 ммоль/л и повышение уровня аланинаминотрансфераз (АЛТ, АСТ) — 63,7 и 59,4 ед/л соответственно; рекомендовано динамическое наблюдение. Ребенок был выписан в стабильном состоянии. В дальнейшем в контрольном анализе крови через месяц после выписки вновь зарегистрирован синдром цитолиза — АЛТ/АСТ 132,5/118,6 ед/л, но к врачам не обратились.

Со слов матери, в возрасте 5,5 мес появились катаральные явления в виде покашливания в сочетании с субфебрильной температурой, учащенный жидкий стул. В связи с усилением сухого кашля и сохранением субфебрильной температуры обратились к участковому педиатру; был установлен диагноз острой респираторной вирусной инфекции и назначено симптоматическое лечение. Через 3 дня от дебюта заболевания в связи с ухудшением состояния в виде присоединения одышки обратились повторно за медицинской помощью. В общем анализе крови лейкоцитоз до 19,2 тыс., относительный нейтрофилез 58,1% и анемия легкой степени. По данным рентгенологического исследования органов грудной полости, усиление бронхо-сосудистого рисунка без признаков очагово-инфильтративных изменений, расширение тени сердца. С диагнозом «реактивный перикардит? Недостаточность кровообращения I степени. Внутриутробная инфекция? Открытое овальное окно. Ложная хорда левого желудочка» ребенок был госпитализирован в изоляционно-диагностическое отделение клиники. По данным эхокардиографии визуализировалась анэхогенная жидкость за левым и правым желудочками слоем 9 и 6 мм, выявлены высокие уровни мозгового натрийуретического пептида NT-pro BNP до 1078,0 пг/мл и нарушение процессов реполяризации, по данным ЭКГ (рис. 1). После дополнительных исследований с предположительным диагнозом «наследственная болезнь

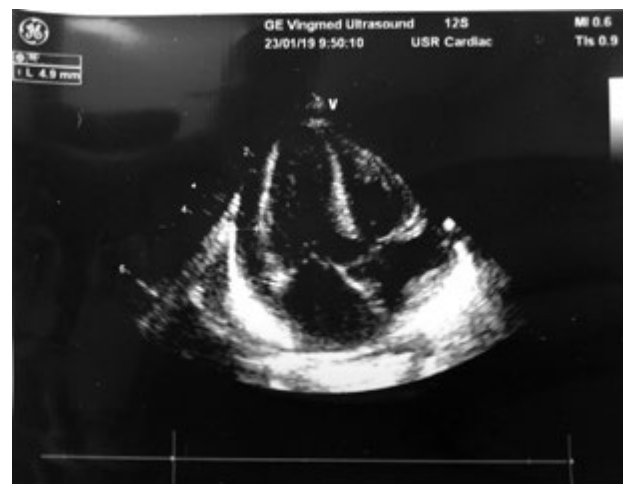


Рис. 1. Эхокардиограмма больной.
Fig. 1. Echocardiogram of the patient.

обмена» ребенок переведен в педиатрическое отделение ДРКБ для уточнения диагноза.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое за счет выраженной белково-энергетической недостаточности, диспепсического синдрома, метаболических нарушений, периодической гипертермии, задержки психомоторного развития. Голову не держит, имеется сходящееся косоглазие, диффузная мышечная гипотония. Масса тела 4900 г, длина 62 см. Кожные покровы бледные, кожа промежности гиперемирована, с участками мацерации. Наблюдалось необычное отложение жира в области бедер, наружных частей ягодиц, утолщение и изменение кожи по типу «талового сала» или шагреневой кожи на нижних конечностях, инвертированные соски, килевидная деформация грудной клетки (рис. 2). Отмечалась пастозность нижних конечностей. Живот был умеренно вздут при пальпации. Печень увеличена, выступала из-под края реберной дуги на 3,5 см, плотноэластической консистенции, край закруглен. Стул жидкий до 9 раз в сутки, без патологических примесей.

По данным лабораторных исследований, в общем анализе крови анемия умеренной степени (эритроциты $3,76 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 88 г/л), лейкоцитоз ($16,97 \cdot 10^9/л$), тромбоцитоз ($437 \cdot 10^9/л$), СОЭ 16 мм/ч. В биохимическом анализе крови – синдром цитолиза (АЛТ/АСТ 165/187 ед/л), гипопротеинемия (46,7 г/л), гипогликемия (2,18 ммоль/л) и повышение активности щелочной фосфатазы (388 ед/л). Отмечалось также повышение маркеров воспаления: уровень С-реактивного белка 1,861 г/л, прокальцитонина 1,82 нг/мл. При нормальных показателях протромбинового индекса и фибриногена выявлен маркер повышенного тромбообразования – D-димер (3,4 мкг/мл, в норме 0,1–0,5 мкг/мл), а также снижение содержания антитромбина III (23,8%), протеинов С (7,8%) и S (60,4%). Кислотно-основное состояние характеризовалось выраженным метабо-



Рис. 2. Внешний вид больной, пояснения в тексте.
Fig. 2. The appearance of the patient, explanations in the text.

лическим ацидозом (рН 7,281, pCO_2 46,6 мм рт. т., pO_2 33,6 мм рт.ст., ВЕ 5,4). Кроме того, обнаружено повышение уровня α -фетопротеина (433,4 МЕ/мл).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости определялась свободная жидкость в области малого таза объемом 0,4 мл, по правому и левому боковому каналу слоем 4,7 и 2 мм соответственно. При УЗИ с доплерографией сосудов печени обнаружены увеличение размеров печени, сужение левой, правой и медиальной печеночных вен с обеднением периферического сосудистого рисунка. Гемодинамических нарушений в венозной системе печени, гепатолиенальной системе не выявлено.

По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга определили признаки последствий гипоксически-ишемического поражения, атрофические изменения полушарий головного мозга и полушарий мозжечка, кисту полости прозрачной перегородки и кисту задней черепной ямки.

С учетом мультисистемности заболевания ребенок был проконсультирован различными специалистами (гастроэнтеролог, невролог, кардиолог, эндокринолог, офтальмолог и др.), проводили дифференциальную диагностику с гликогенозами, болезнью Ниманна–Пика, гиперинсулинизмом, инфекционными болезнями. По заключению невролога у ребенка имелись задержка психомоторного развития, гипертензионный синдром, глазодвигательные нарушения и двусторонняя пирамидная недостаточность.

Оценка эндокринного статуса позволила констатировать наличие органического гиперинсулинизма (некетотический характер гипогликемии, высокий уровень инсулина 7,74 мкЕд/мл и С-пептида 6,25 нг/мл на фоне низкого уровня глюкозы в крови), гипотироксинемии (тиреотропный гормон 1,6 мЕд/л, Т4 свободный 7,5 пмоль/л), сохранной функции коры надпочечников (кортизол в утренние часы 567 нмоль/л). Множественный характер поражения, сочетание гиперинсулинизма с дефицитом массы и задержкой физического развития заставили исключить синдромальные заболевания.

Таким образом, у ребенка имелись следующие клинико-лабораторные синдромы:

- белок-теряющая энтеропатия и как ее следствие – некорректируемая гипопротеинемия, гидроперикард;
- синдром мальабсорбции, характеризующийся наличием тяжелой белково-энергетической недостаточности и анемии;
- гипогликемия, ассоциированная с гиперинсулинизмом;
- поражение печени невирусной этиологии;
- коагулопатия: выраженный дефицит физиологических антикоагулянтов;
- неврологические проявления.

Особенности фенотипа больной, сочетание эндокринной патологии с признаками энтеропатии, цитолиза, коагулопатии навели на мысль о наличии

у ребенка одного из вариантов врожденного нарушения гликозилирования.

В Медико-генетическом научном центре (Москва) было проведено исследование спектра трансферринов плазмы крови методом изоэлектрофокусирования с последующей иммунодетекцией и обнаружен аномальный спектр трансферринов. Выявленные изменения характерны для дефекта N-гликозилирования или нарушения гликозилирования первого типа (CDG I).

Следующим шагом было определение мутации гена, ответственной за развитие заболевания и установление конкретного варианта заболевания. Исследование крайне необходимо в связи с тем, что для некоторых типов врожденного нарушения гликозилирования существует патогенетическая диетотерапия, заключающаяся в назначении пищевого субстрата, синтез которого нарушается из-за аномального фермента [12]. Так, при нарушении гликозилирования Ib типа назначается манноза [12, 13]. Наличие неврологических проявлений и эффективность терапии маннозой служат ключевыми клиническими критериями дифференциальной диагностики дефекта N-гликозилирования (или врожденного нарушения гликозилирования I типа).

На фоне проводимого ребенку лечения — кормление полуэлементной смесью со среднепочечными триглицеридами, инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы, растворы, жировые эмульсии), включая частичное парентеральное питание, заместительная (L-тироксин), антибактериальная (меронем, ванкомицин), противогрибковая (флуконазол) терапия — благоприятной динамики не отмечено. В связи с этим до получения результатов генетического исследования было решено начать эмпирическую терапию D-маннозой (биологически активная добавка, США) из расчета 100 мг/кг/сут (за 5 приемов). На этом лечении наблюдался положительный эффект — уменьшение частоты жидкого стула до 5–6 раз, улучшение биохимических показателей в течение нескольких недель, ребенок стал прибавлять в массе. Однако сохранялись диспепсические явления, сопровождавшиеся снижением уровня общего белка в сыворотке и развитием гидроперикарда.

Методом прямого автоматического секвенирования был проведен полный анализ гена *PMM2* (OMIM* №212065, нарушения гликозилирования Ia типа, аутосомно-рецессивный тип наследования). Исследованы экзоны 1–8 и прилежащие к ним интронные области. Выявлены патогенные варианты в гетерозиготном состоянии: в экзоне 5 (CM971228, c.422G>A, p.R141H, GRCh37/hg19chr16:8905010) и в экзоне 8 (CM971231, c.691G>A, p.V231M, GRCh37/hg19chr16:8941632).

* Online Mendelian Inheritance in Man.

Таким образом, у ребенка был подтвержден диагноз врожденного нарушения гликозилирования Ia подтипа (или PMM2-CDG), именуемого «синдром Жакена».

По сведениям литературы, при синдроме Жакена не существует специфической терапии и проводится только симптоматическое лечение [12]. Нет также данных о том, что терапия D-маннозой эффективна при данном варианте врожденного нарушения гликозилирования. Но, учитывая полученный положительный эффект у нашего пациента, было решено продолжить терапию D-маннозой с увеличением дозы до 120 мг/кг/сут.

На фоне терапии достигнуто клинко-лабораторное улучшение: стабилизировалось состояние, нормализовался стул, купированы проявления гидроперикарда, нормализовались показатели общего белка и альбуминов в крови, уровни трансаминаз снизились, за последний месяц ребенок прибавил 500 г.

Обсуждение

Врожденное нарушение гликозилирования вследствие недостаточности фосфоманномутаза-2 (PMM2-CDG) обусловлено патогенными мутациями в гене *PMM2*, приводящими к дефициту указанного фермента. Фосфоманномутаза-2 катализирует цитозольное превращение маннозы-6-фосфата до маннозы-1-фосфата и реакцию синтеза гуанозиндифосфатманнозы. Это соединение является донором маннозных единиц, которые используются в эндоплазматическом ретикулуме для синтеза олигосахаридов. Дефицит фосфоманномутаза-2 приводит к нарушению гликозилирования, недостаточности или дисфункции большого числа гликопротеинов (тироксинсвязывающий глобулин, гаптоглобин, факторы свертывания, антитромбин, холинэстераза, лизосомные ферменты и мембранные гликопротеины). Из патогенных мутаций гена *PMM2* наиболее распространены нуклеотидные варианты p.Arg141His (встречается примерно у 40% больных в Европе) и p.Phe119Leu (распространен в Северной Европе) [14]. Обнаружены корреляции между генотипом и фенотипом больных [15, 16].

По данным литературы, выделяют младенческую мультисистемную стадию болезни, детскую стадию с атасией и умственной отсталостью, подростковую стадию с атрофией нижних конечностей и взрослую стадию с гипогонадизмом [17]. Для младенческой стадии, которая была диагностирована у нашей больной, характерны наличие втянутых сосков, локальное аномальное отложение жира, косоглазие, мышечная гипотония, задержка развития и повышение уровня сывороточных трансаминаз. Частым проявлением служит гипоплазия мозжечка. Существует высокий риск летального исхода (до 20%) вследствие присоединения инфекций и органной

недостаточности. В старшем возрасте неврологическая симптоматика становится более очевидной и проявляется умственной отсталостью различной степени, дисфункцией мозжечка, могут быть пигментная ретинопатия и периферическая нейропатия, скелетные нарушения. Кроме того, присоединяется поражение печени с гепатомегалией и нарушением ее функции. Из-за дефектного синтеза в печени факторов свертывания крови, прежде всего фактора XI, антитромбина III, белков C и S, пациенты имеют выраженные нарушения коагуляции. У некоторых детей наблюдаются эпизоды судорог или инсультподобные приступы, заканчивающиеся полным выздоровлением, которые могут произойти во время инфекционных заболеваний, протекающих с лихорадкой. В настоящее время некоторыми авторами отмечается полиморфизм заболевания и рост числа пациентов с нетипичной клинической картиной, в том числе без нарушений психомоторного развития [18–20].

Таким образом, врожденные нарушения гликозилирования составляют большую группу заболе-

ваний, обусловленных генетическими дефектами, приводящими к нарушению гликозилирования белков и липидов. Считается, что около 250 генов участвуют в указанных процессах, поэтому следует ожидать, что многие заболевания еще предстоит определить в ближайшее время. Были разработаны и приняты новая номенклатура и классификация врожденных нарушений гликозилирования [21]. Заболевания этой группы следует подозревать у любого ребенка с мультисистемным поражением, особенно в сочетании с неврологическими симптомами. У большинства больных с нарушениями N-гликозилирования можно подтвердить диагноз с помощью определения аномальных форм трансферринов [22]. Однако не все варианты нарушений N-гликозилирования характеризуются наличием этих маркеров. Кроме того, с возрастом аномальные трансферрины могут не определяться, и у таких пациентов диагностика возможна только путем выявления патогенных мутаций генов, связанных с гликозилированием [18].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Peanne R., de Lonlay P., Foulquier F., Kornak U., Lefebvre D.J., Morava E. et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? Eur J Med Genet 2017. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012
2. Rymen D., Jaeken J. Skin manifestations in CDG. J Inherit Metab Dis 2014; 37: 699–708. DOI: 10.1007/s10545-014-9678-7
3. Freeze H.H., Chong J.X., Bamshad M.J., Ng B.G. Solving glycosylation disorders: fundamental approaches reveal complicated pathways. Am J Hum Genet 2014; 94: 161–175. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.024.
4. Jaeken J., Péanne R. What is new in CDG? J Inherit Metab Dis 2017; 40(4): 569–586. DOI: 10.1007/s10545-017-0050-6
5. Chang I.J., He M., Lam C.T. Congenital disorders of glycosylation. Ann Transl Med 2018; 6(24): 477. DOI: 10.21037/atm.2018.10.45
6. Hennot T. Diseases of glycosylation beyond classical congenital disorders of glycosylation. Biochim Biophys Acta Gen Subj 2012; 1820: 1306–1317. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.02.001
7. Marques-da-Silva D., dos Reis Ferreira V., Monticelli M., Janeiro P., Videira P.A., Witters P. et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. J Inherit Metab Dis 2017; 40: 195–207. DOI: 10.1007/s10545-016-0012-4
8. Van Scherpenzeel M., Willems E., Lefebvre D.J. Clinical diagnostics and therapy monitoring in the congenital disorders of glycosylation. Glycoconj J 2016; 33: 345–358. DOI: 10.1007/s10719-015-9639-x
9. Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. Врожденные нарушения гликозилирования. Педиатр 2018; 9(3): 5–15. [Ivanov D.O., Novikova V.P., Pohlebkina A.A. Congenital glycosylation disorders. PEDIATR 2018; 9(3): 5–15 (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED935-15
10. Jaeken J., van Eijk H.G., van der Heul C., Corbeel L., Eeckels R., Eggermont E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. Clin Chim Acta 1984; 144: 245–247. DOI: 10.1016/0009-8981(84)90059-7
11. Гусина А.А., Зиновик А.В., Мясников С.О., Калинина Е.А., Мотюк И.Н., Гусина Н.Б. Болезнь Жакена: обзор литературы и описание клинического случая. Педиатрия. Восточная Европа 2019; 7(1): 134–150. [Gusina A., Zinovik A., Myasnikov S., Kalinina E., Motyuk I., Gusina N. Jaeken Disease: Literature Review and Description of the Clinical Case. Paediatrics. Eastern Europe 2019; 7(1): 134–150 (in Russ.)]
12. Brasil S., Pascoal C., Francisco R., Marques-da-Silva D., Andreotti G., Videira P.A. et al. CDG Therapies: From Bench to Bedside. Int J Mol Sci 2018; 19: 1304. DOI: 10.3390/ijms19051304
13. Акоев Ю.С., Мигали А.В., Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Рославцева Е.А., Пинаева А.Р. и др. Синдром нарушения гликозилирования 1b типа: диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология 2008; 5(5): 31–33. [Akoiev Yu.S., Migali A.V., Zhurkova N.V., Kondakova O.B., Roslavceva E.A., Pinaeva A.R. et al. Syndrome of glycosylation disorders type 1b: diagnosis and treatment. PEDIATRICHESKAYA FARMAKOLOGIYA 2008; 5(5): 31–33 (in Russ.)]
14. Jaeken J., Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation: a rapidly expanding disease family. Annu Rev Genomics Hum Genet 2007; 8: 261–278. DOI: 10.1146/annurev.genom.8.080706.092327
15. Schiff M., Roda C., Monin M.L., Arion A., Barth M., Bednarek N. et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follow-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2-congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. J Med Genet 2017; 54: 843–851. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104903
16. Barone R., Carrozzi M., Parini R., Battini R., Martinelli D., Elia M. et al. A nationwide survey of PMM2-CDG in Italy: high frequency of a mild neurological variant associated with the L32R mutation. J Neurol 2015; 262: 154–164. DOI: 10.1007/s00415-014-7549-7
17. <https://rarediseases.org/rare-diseases/pmm2-cdg>
18. Albahri Z. Congenital Disorders of Glycosylation: A Review. Am J Pediatrics 2015; 1(2): 6–28. DOI: 10.11648/j.ajp.20150102.11

19. Marquardt T., Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. Eur J Pediatr 2003; 162(6): 359–379. DOI: 10.1007/s00431-002-1136-0
20. Pancho C., Garcia-Cazorla A., Varea V., Artuch R., Ferrer I., Vilaseca M.A. et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia revealed by hypertransaminasemia and failure to thrive in a young boy with normal neurodevelopment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40(2): 230–232.
21. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. Ann N Y Acad Sci 2010; 1214: 190–198. Review. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05840.x
22. Babovic-Vuksanovic D., O'Brien J.F. Laboratory diagnosis of congenital disorders of glycosylation type I by analysis of transferrin glycoforms. Mol Diagn Ther 2007; 11: 303–311. DOI: 10.1007/BF03256251

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Идиопатический фиброзирующий альвеолит у новорожденного ребенка

Н.Х. Габитова, И.Н. Черезова, К.А. Черезова

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

Idiopathic fibrosing alveolitis in a newborn

N.Kh. Gabitova, I.N. Cherezova, K.A. Cherezova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Представлен клинический случай редкого для новорожденных детей заболевания — идиопатического фиброзирующего альвеолита, развившегося антенатально. Заболевание у доношенного ребенка, рожденного оперативным путем, началось с клинических проявлений транзиторного тахипноэ. Для динамического контроля повреждения легочной ткани использовалась рентгенография органов грудной клетки. Ввиду отсутствия специфических клинических симптомов интерстициального поражения легких заболевание расценивалось как течение врожденной пневмонии. В лечении больного были использованы антибактериальная и посиндромная терапия. Несмотря на лечение, дыхательная недостаточность прогрессировала, что привело к летальному исходу.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, интерстициальные заболевания легких, идиопатический фиброзирующий альвеолит, дыхательная недостаточность.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Черезова К.А. Идиопатический фиброзирующий альвеолит у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 226–229. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-226-229

The article describes a clinical case of idiopathic fibrosing alveolitis — a rare antenatal disease of a newborn. The disease began with the clinical manifestations of transient tachypnea in a full-term child born in the operative way. Chest X-ray was used for dynamic control of lung tissue damage. Due to the absence of specific clinical symptoms of interstitial lung damage, the disease was considered as a course of congenital pneumonia. The researchers used antibacterial and symptomatic therapy. Despite treatment, the respiratory failure progressed, resulting in fatal outcome.

Key words: newborn, interstitial lung disease, idiopathic fibrosing alveolitis, respiratory failure.

For citation: Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Cherezova K.A. Idiopathic fibrosing alveolitis in a newborn. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 226–229 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-226-229

Идиопатический фиброзирующий альвеолит относится к группе интерстициальных заболеваний легких, при которых патологический процесс локализуется в альвеолах и периальвеолярном интерстиции, с последующим развитием диффузного фиброза [1, 2]. Термин «фиброзирующий альвеолит» отражает ключевые признаки болезни — воспаление и фиброз. Этиология данного заболевания остается неизвестной. На протяжении многих лет существовали теории вирусного, аутоиммунного, наследственного и полиэтиологического его происхождения, которые пока не получили доказательств [3, 4].

Идиопатический фиброзирующий альвеолит — самая частая форма интерстициальных заболеваний легких у взрослых и редко встречается у детей, поскольку у последних чаще удается установить этиологию заболевания. В настоящее время более принято использование термина «синдром интер-

стициальной болезни легких детского возраста». Этим термином обозначают заболевания у детей в возрасте от 0 до 2 лет, имеющие однотипные клинические проявления (гипоксемия, диффузные рентгенологические изменения, диспноэ), в отсутствие установленной причины [5]. В последние годы описаны формы интерстициальных заболеваний легких, характерные для детей раннего возраста, которые не встречаются у взрослых. К таким заболеваниям относятся легочный интерстициальный гликогеноз и нейроэндокринная гиперплазия у младенцев, интерстициальные заболевания легких, связанные с дефектом синтеза сурфактанта [2, 5]. Исследования, проведенные в США и Канаде, подтвердили возможность развития интерстициальных заболеваний легких у детей младше 2 лет. В настоящее время полагают, что эти заболевания могут встречаться в любом возрасте. Среди детей в большинстве случаев они связаны с периодом новорожденности и первыми годами жизни [6].

В основе патогенеза идиопатического фиброзирующего альвеолита лежит каскад реакций, характеризующих воспаление с формированием интерстициального и внутриальвеолярного отека, дезорганизацией структурной основы альвеол, интерстиция, изменением количественного и качественного состава сурфактанта. Деструктивные изменения

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Габитова Наиля Хусаиновна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
Borismk1@rambler.ru

Черезова Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного университета,

Черезова Ксения Алексеевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

происходят одновременно с усиленным разрастанием соединительной ткани в легких, утолщением альвеоларно-капиллярной мембраны и межальвеоларных перегородок, облитерацией альвеол. При этом процесс фиброзирования настолько интенсивен, что позволяет предполагать его ведущую роль в патогенезе заболевания, а влияние на него воспалительного процесса несущественным [7, 8]. У детей раннего возраста процессы деструкции и фиброзирования происходят в развивающемся легком, что придает им уникальные особенности [2].

Идиопатический фиброзирующий альвеолит может протекать в трех формах: острой, подострой и хронической. При раннем начале заболевания у детей течение всегда острое, а исход — неблагоприятный. Формирование легочного фиброза сопровождается вентиляционными, гемодинамическими и системными нарушениями. В клинической картине при идиопатическом фиброзирующем альвеолите у детей раннего возраста преобладают респираторные нарушения с втяжением уступчивых мест грудной клетки, одышка, цианоз. Характерным аускультативным симптомом служит диффузная крепитация в конце вдоха, напоминающая «треск целлофана», а типичным рентгенологическим признаком на ранних этапах развития заболевания считают симптом «матового стекла», аналогичный рентгенологической картине респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей. Симптом «матового стекла» свидетельствует об острой стадии болезни. При постепенном развитии болезни характерны отставание детей в физическом развитии и потеря массы тела, «уплощение» грудной клетки [9, 10]. При продолжительности воспалительного процесса более 1 мес появляются рентгенологические изменения по типу «сотовых легких» [1, 8]. В доступной нам литературе описан лишь единичный случай идиопатического фиброзирующего альвеолита у новорожденного [11].

Приводим собственное наблюдение.

Ребенок Н., родился у женщины, беременность которой протекала на фоне гестоза, патологической прибавки массы тела, вагинального кандидоза, хронического пиелонефрита. Роды вторые, оперативные на сроке 37 нед беременности по поводу несостоятельности рубца на матке от предыдущих родов. Родился мальчик массой тела 3140 г, длиной 51 см, окружностью головы 34 см, груди — 33 см. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 7/8 баллов.

При первичном осмотре состояние ребенка было оценено как удовлетворительное, крик был громким, кожные покровы розовыми, дыхание над легкими пуэрильным, хрипов не было. Через 6 ч после рождения состояние ребенка ухудшилось за счет развития респираторных нарушений, ребенок стал постанывать, появилось умеренно ослабленное дыхание при аускультации легких, хрипов не было, частота дыхания составляла до 66 в 1 мин. Отмеча-

лись эпизоды цианоза с падением сатурации кислорода до 87%, термолабильность со склонностью к гипотермии. Для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ребенок был переведен в отделение реанимации с предварительным диагнозом: транзиторное тахипноэ новорожденных.

При обследовании ребенка в клиническом анализе периферической крови патологии не выявлено (гемоглобин 168 г/л, эритроциты $5,1 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит 50%, тромбоциты $184 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $13,7 \cdot 10^9$ /л, С-реактивный белок 3 мг/л). Рентгенография органов грудной клетки выявляла неравномерную пневматизацию легочных полей с умеренным ее снижением в нижнемедиальной зоне справа, с симптомом «воздушной бронхографии». Очаговых теней нет. Средостение и синусы без особенностей (рис. 1). При ультразвуковом исследовании печени, почек патологических изменений не выявлено. Эхокардиография (ЭхоКГ), проведенная на 2-е сутки жизни, характеризовалась наличием открытого овального окна, артериальный проток закрыт. При нейросонографии боковые желудочки мозга были симметричными, сосудистые сплетения без видимых изменений, микроструктура мозга соответствовала возрасту. Бактериологическое исследование содержимого трахеи микрофлоры не обнаруживало.

На 2-е сутки жизни на фоне ИВЛ сохранялись приступы падения сатурации до 60–70%, появились крепитирующие хрипы в нижних отделах на фоне ослабленного дыхания, что потребовало ужесточения

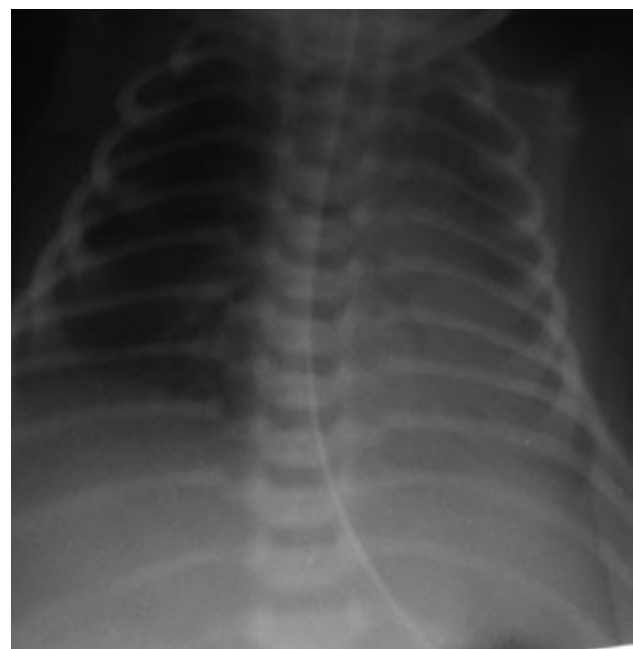


Рис. 1. Неравномерная пневматизация легочных полей с умеренным ее снижением в нижнемедиальной зоне справа. Симптом «воздушной бронхографии».

Fig. 1. Uneven pneumatic pulmonary fields with a moderate decrease in the lower medial area on the right. Symptom «air bronchography».

параметров ИВЛ. В последующие 4 дня жизни состояние ребенка оставалось тяжелым и нестабильным; высокая зависимость от кислорода, нарастание признаков дыхательной недостаточности, ухудшение рентгенологической картины со значительным снижением пневматизации легочных полей, симптомом «воздушной бронхографии» (рис. 2) потребовали эндотрахеального введения сурфактанта. Повышение уровня С-реактивного белка до 13,2 мг/л, лейкоцитоза — $14,8 \cdot 10^9$ с наличием токсической зернистости и нейтрофилезом до 84% к 5-му дню жизни определили необходимость назначения антибактериальной и иммунозаместительной терапии и продолжения ИВЛ. При повторной ЭхоКГ в возрасте 5 сут жизни выявлены косвенные признаки легочной гипертензии: умеренное превалирование правых отделов сердца над левыми без утолщения стенок, умеренная регургитация на трикуспидальном клапане. Скоростные потоки и градиенты давления были в пределах нормы.

В связи с высоким риском внутриутробного инфицирования по анамнестическим данным, прогрессирующим воспалительным изменениям в гемограмме ребенку был выставлен клинический диагноз: внутриутробная инфекция неясной этиологии, внутриутробная пневмония, дыхательная недостаточность III степени, персистирующая легочная гипертензия. В течение 12 сут ребенок постоянно находился на ИВЛ, получил интенсивную терапию с использованием вазодилататоров, инотропной поддержки и антибактериальных препаратов. Несмотря на лечение, состояние ребенка оставалось крайне тяжелым. Нарастала дыхательная недостаточность, сохранялись эпизоды десатурации кислорода, ослабленное дыхание в отсутствие хрипов в легких, скудное серозное отделяемое при санации эндотрахеальной трубки. В динамике рентгенологической картины в возрасте 10 дней жизни на фоне значительного снижения пневматизации легочных полей и воздушной бронхографии появились участки просветления в верхних легочных полях с обеих сторон (рис. 3).

В возрасте 13 сут на фоне прогрессирования респираторно-метаболического ацидоза, нарастания дыхательной недостаточности у ребенка развился геморрагический синдром в виде желудочного и легочного кровотечения, который был купирован введением гемостатических препаратов. На 14-й день жизни констатирован летальный исход. При патологоанатомическом исследовании органов дыхания обнаружены незначительное уменьшение легких (масса 62 г), снижение воздушности и тотальное повышение их плотности. При гистологическом исследовании обнаружены перибронхиальный фиброз, резкое утолщение и фиброзирование межальвеолярных перегородок, по всем полям слущенные альвеолоциты и развитие очагового пневмо-

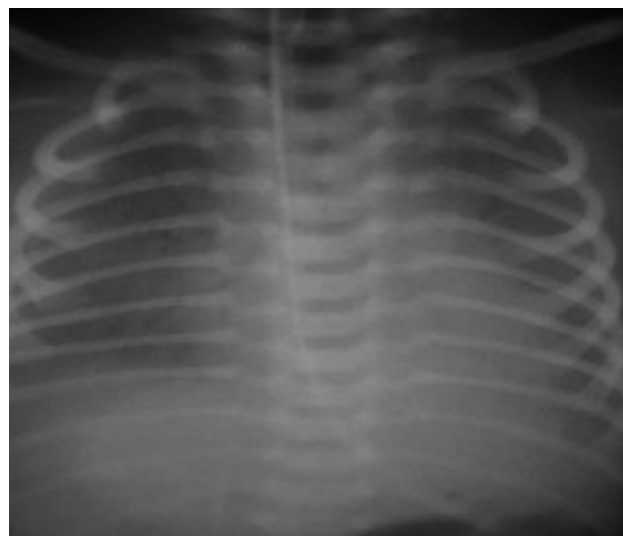


Рис. 2. Значительное снижение пневматизации легочных полей.

Fig. 2. Significant reduction in the lung fields.

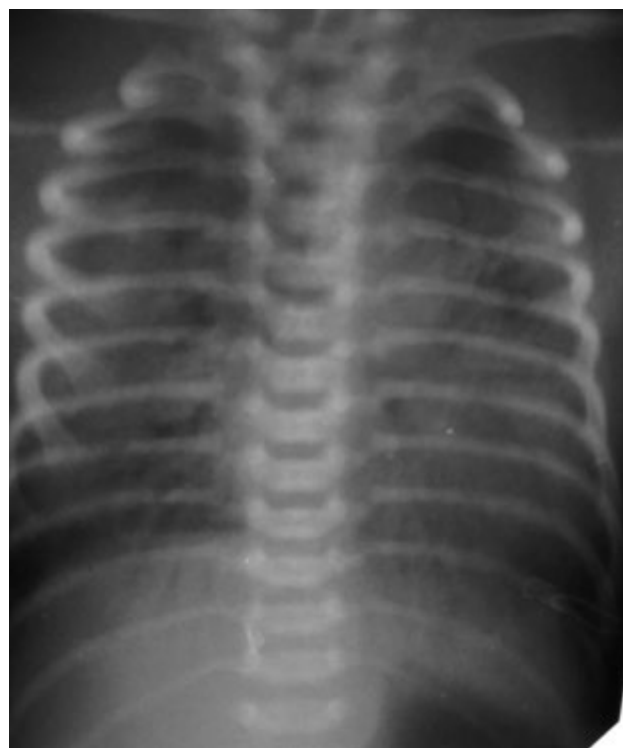


Рис. 3. Воздушная бронхограмма и участки просветления в верхних легочных полях с обеих сторон.

Fig. 3. Aerial bronchogram and areas of enlightenment in the upper lung fields on both sides.

фиброза. Патологоанатомический диагноз: фиброзирующий альвеолит. Отек головного мозга.

Приведенный случай свидетельствует о возможности возникновения интерстициальных заболеваний легких даже во внутриутробном периоде. Следует отметить, что признаков, специфических для интерстициальных заболеваний легких у детей периода новорожденности, выявить не удастся. В клинической картине поражения легких у ново-

рожденных преобладают дыхательные расстройства, характерные для ряда других неинфекционных повреждений легочной ткани, таких, как альвеоло-капиллярная дисплазия, кистозно-аденоматозная трансформация легких, респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных, синдром аспирации, бронхолегочная дисплазия

и др. Однотипность клинической картины определяет сложность дифференциальной диагностики и в отсутствие положительной динамики от проводимой терапии предполагает использование всех современных доступных средств для своевременного установления диагноза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М.: Медицина, 1988; 496. [Rachinsky S.V., Tatochenko V.K. Respiratory diseases in children. Moscow: Meditsina, 1988; 496 (in Russ.)]
2. Овсянников Д. Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014; 182. [Ovsyannikov D. Yu., Boitsova E.V., Belyashova M.A. Interstitial lung disease in babies. Moscow: RUDN, 2014; 182 (in Russ.)]
3. Gross T.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001; 345(7): 517–525.
4. Schartz D.A. Epidemiology, morbidity, mortality, and familial distribution of idiopathic pulmonary fibrosis. In: New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. T.E. King (ed.). American Thoracic Society, 2000; 1–7.
5. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М., 2015; 396. [Tatochenko V.K. Diseases of the respiratory system in children. A practical guide. Moscow, 2015; 396 (in Russ.)]
6. Clement A., Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. Eur Respir J 2008; 31(3): 658–666. DOI: 10.1183/09031936.00004707
7. Илькович М.М., Кокосов А.Н. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей. СПб.: Нормедиздат, 2005; 560. [Ilkovich M.M., Kokosov A.N. Interstitial lung disease: a guide for physicians. SPb.: Normedizdat, 2005; 560 (in Russ.)]
8. 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 (Atmosphere. Pulmonology and allergology) 2004; 1: 3–8 (in Russ.)]
9. Clement A., Nathan N., Epaud R., Fauroux B., Corvol H. Interstitial lung disease in children. Orphanet J Rare Dis 2010; 5(22): 1–24. DOI: 10.1186/1750-1172-5-22
10. Виноградова Д.И., Амосов В.И., Амосов М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса. Пульмонология 2003; 3: 54–58. [Vinogradova D.I., Amosov V.I., Amosov M.M. Idiopathic fibrosing alveolitis: the possibility of computed tomography in the primary recognition and refinement of the stage of the pathological process. Pul'monologiya (Pulmonology) 2003; 3: 54–58 (in Russ.)]
11. Сергеева О.Н., Гареева Ю.В., Арыжаков В.П. Идиопатический фиброзирующий альвеолит у новорожденных детей. Мать и дитя в Кузбассе 2006; 1(24): 45–47. [Sergeeva O.N., Gareeva Yu.V., Aryzhakov V.P. Idiopathic fibrosing alveolitis in newborns. Mat' i Ditya v Kuzbasse (Mother and Child in Kuzbass) 2006; 1(24): 45–47 (in Russ.)]

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Менингококковый менингит, осложненный субдуральной эмпиемой и эпидуритом у грудного ребенка

И.В. Николаева¹, В.А. Анохин¹, Г.С. Шайхиева¹, М.Р. Гатауллин², Ю.Р. Урманчиева²

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

²ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Meningococcal meningitis complicated by subdural empyema and epiduritis in an infant

I.V. Nicolaeva¹, V.A. Anokhin¹, G.S. Shaykhieva¹, M.R. Gataullin², Yu.R. Urmancheeva²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Agafonov Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Субдуральная эмпиема — редкое, но грозное осложнение менингококкового менингита у детей, которое может стать причиной летального исхода. В статье приводится описание клинического случая менингококкового менингита, осложненного субдуральной эмпиемой и эпидуритом, у ребенка в возрасте 3 мес. Развитие осложнений манифестировало новой волной лихорадки, выбуханием большого родничка и повышением уровня маркеров воспаления в крови, а также появлением нейтрофильного плеоцитоза после нормализации клеточного состава ликвора. Диагноз установлен при магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга. Длительная антибиотикотерапия была эффективна, и хирургическое вмешательство не потребовалось. Развитие такого рода осложнений следует предполагать во всех случаях затяжного течения менингита, сопровождающегося нарастанием уровня маркеров воспаления в крови, даже в отсутствие у больного классических симптомов субдуральной эмпиемы.

Ключевые слова: дети, грудной возраст, менингококковый менингит, субдуральная эмпиема, эпидурит, лечение.

Для цитирования: Николаева И.В., Анохин В.А., Шайхиева Г.С., Гатауллин М.Р., Урманчиева Ю.Р. Менингококковый менингит, осложненный субдуральной эмпиемой и эпидуритом у грудного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 230–234. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-230-234

Subdural empyema is a rare but terrible complication of meningococcal meningitis in children, which can be fatal. The article describes a clinical case of meningococcal meningitis, complicated by subdural empyema and epiduritis, in a three-year-old child. The development of complications was manifested by a new wave of fever, bulging of a bregmatic fontanelle and an increase in the inflammatory markers in the blood, as well as the development of neutrophilic pleocytosis after normalization of the cellular composition of the cerebrospinal fluid. The child was diagnosed on the basis of magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord. A long-term antibiotic therapy was effective, and the surgery was not required. The development of such complications should be assumed in all cases of a prolonged course of meningitis, accompanied by an increase in the level of inflammatory markers in the blood, even in the absence of the classic symptoms of subdural empyema.

Key words: children, infancy, meningococcal meningitis, subdural empyema, epiduritis, treatment.

For citation: Nicolaeva I.V., Anokhin V.A., Shaykhieva G.S., Gataullin M.R., Urmancheeva Yu.R. Meningococcal meningitis complicated by subdural empyema and epiduritis in an infant. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 230–234 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-230-234

Бактериальные менингиты — актуальная проблема практической педиатрии. Несмотря на успехи почти вековой истории применения антибиотиков

при этом заболевании, летальность, тяжелые осложнения и резидуальные явления остаются лидирующими во всем спектре инфекционной патологии ребенка. Менингококковый менингит занимает ведущее место в этиологии бактериальных менингитов практически во всех возрастных группах, исключая новорожденных [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, от менингококкового менингита ежегодно умирают около 50 тыс. детей, а у каждого пятого реконвалесцента формируются разного рода неврологические дефекты [4]. Редким, но очень тяжелым осложнением менингококкового менингита является субдуральная эмпиема, которая угрожает жизни больного [5]. Традиционно субдуральная эмпиема в педиатрической практике ассоциирована с инфекцией уха и придаточных пазух носа. В литературе описаны единичные случаи развития данного осложнения при менингококковом менингите у детей [6].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0104-5895 e-mail: irinanicolaeva1962@mail.ru

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

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

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Гатауллин Марат Ринатович — гл. врач Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова

Урманчиева Юлия Рустемовна — зам. гл. врача по медицинской части Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова

420140 Казань, пр. Победы, д. 83

Клинический случай. Девочка К., 3 мес, поступила в детскую клинику Республиканской клинической инфекционной больницы МЗ РТ Казани в 1-й день болезни с жалобами матери на фебрильную лихорадку, рвоту и частый жидкий стул. В контакте с инфекционными больными не была. При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое за счет токсикоза, гастроэнтероколита и обезвоживания. С предварительным диагнозом «острая кишечная инфекция, тяжелая форма» девочка госпитализирована в реанимационное отделение.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой, нормально протекавшей беременности, первых срочных неосложненных родов. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. К груди приложена в родильном зале. Вакцинация БЦЖ и против вирусного гепатита В проведена в роддоме. Период новорожденности протекал без особенностей. Психомоторное и физическое развитие соответствовало возрасту. Ребенок находился на грудном вскармливании.

При поступлении девочки в инфекционный стационар в общем анализе крови — эритроциты $3,03 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 88 г/л, лейкоциты $6,6 \cdot 10^9/л$ (палочкоядерные 9%, сегментоядерные 48%, моноциты 4%, лимфоциты 39%), тромбоциты $350 \cdot 10^9/л$, СОЭ 20 мм/ч; повышен уровень С-реактивного белка (СРБ) до 15 мг/л. Ребенок с момента поступления в стационар получал антибактериальную (цефтриаксон в дозе 80 мг/кг/сут), инфузионную и симптоматическую терапию, однако его состояние не улучшалось. Сохранялись проявления токсикоза, фебрильная лихорадка, на 2-й день появилась гиперестезия и «мозговой крик». С диагностической целью проведена люмбальная пункция. Ликвор мутный, вытекал под давлением, плеоцитоз — нейтрофилы сплошь в поле зрения, реакция Панди +++, реакция Нонне-Апельта +++, белок 0,801 г/л, глюкоза 6,2 ммоль/л. При постановке латекс-теста обнаружен антиген *Neisseria meningitidis* группы В. Установлен диагноз «менингококковая инфекция группы В, менингит, тяжелая форма». Назначен меропенем внутривенно (по 40 мг/кг 3 раза в день), на фоне введения которого состояние ребенка стабилизировалось, отмечалась нормализация температуры тела, однако сохранялись умеренное выбухание и пульсация большого родничка.

На 12-й день болезни на фоне антибактериальной терапии состояние ребенка ухудшилось: вновь появились фебрильная лихорадка, выраженная вялость, частый жидкий стул зеленого цвета со слизью, сохранялось выбухание родничка. В общем анализе крови возросло число лейкоцитов до $33,8 \cdot 10^9/л$ и тромбоцитов до $633 \cdot 10^9/л$. В биохимическом анализе крови повысились уровни СРБ до 213 мг/л, прокальцитонина до 5 нг/мл, пресепсина до 385 мг/мл. В связи с ухудшением состояния про-

ведена повторная люмбальная пункция. Результаты контрольного исследования ликвора: цитоз — 5 клеток, белок 1,46 г/л, глюкоза 2,48 ммоль/л, латекс-тест на антигены *N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae* — отрицательный. Результаты бактериологического исследования ликвора отрицательные.

Причина ухудшения оставалась неясной. Были исключены нозокомиальная кишечная инфекция и антибиотик-ассоциированная диарея — результаты исследования кала на токсины клостридий А и В, а также данные полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК и ДНК рота-, норо- и аденовирусов были отрицательными. Одновременно в ходе диагностического поиска исключены катетер-ассоциированные инфекции кровотока — бактериологическое исследование крови и поверхности удаленного центрального венозного катетера были отрицательными. Рентгеновское исследование органов грудной клетки, эхокардиография также патологии не выявили. Проведена смена антибиотиков: назначены цефоперазон + сульбактам и ванкомицин. Несмотря на антибактериальную терапию, у ребенка сохранялась фебрильная лихорадка, умеренное выбухание и «пульсация» большого родничка, однако очаговой неврологической симптоматики, нарушения сознания и судорог не было.

На 20-й день болезни произведена третья люмбальная пункция. В ликворе выявлен нейтрофильный плеоцитоз (400 клеток, 70% нейтрофилов). ПЦР ликвора на ДНК вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса герпеса 6-го типа, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* дала отрицательные результаты. Отрицательным был и латекс-тест на антигены *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* и бактериологическое исследование ликвора. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием выявлена эмпиема правой лобно-теменной области, очаги энцефаломалации правой лобной доли, эпидурит $Th_{VII}-Th_{IX}$ (см. рисунок).

Ребенок переведен в нейрохирургическое отделение Республиканской детской клинической больницы. В связи с удовлетворительным самочувствием девочки, отсутствием очаговой неврологической симптоматики, судорог, гипертензионного синдрома хирургическое вмешательство не проводилось. Продолжена антибактериальная терапия цефтриаксоном еще в течение 2 нед. При контрольной МРТ головного мозга на 56-й день болезни скопления гноя не выявлено, однако сохранялось утолщение оболочек в правой теменной области и грудном отделе спинного мозга. Маркеры воспаления в крови и ликворе были нормальными. Ребенок выписан в стабильном состоянии с умеренной диффузной мышечной гипотонией. Заключительный клиниче-



Рисунок. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга больного менингококковым менингитом, осложненного субдуральной эмпиемой (22-й день болезни).

Figure. Brain MRI of a patient with meningococcal meningitis complicated by subdural empyema (22 days of illness).

ский диагноз «менингококковый менингоэнцефалит, осложненный эмпиемой лобно-теменной области и эпидуритом грудного отдела спинного мозга».

Обсуждение

Бактериальные менингиты характеризуются не только высокими заболеваемостью и летальностью, но и тяжелыми резидуальными явлениями, значительно ухудшающими качество жизни больного. Как показывает многолетняя практика, максимальная заболеваемость бактериальными менингитами наблюдается у детей первых 2 лет жизни с пиком этого показателя в возрасте 3–8 мес, что традиционно объясняется незрелостью иммунной системы [7]. Поздняя диагностика и несвоевременная антибактериальная терапия существенно ухудшают прогноз заболевания. Однако только этим не объясняется весь спектр проблем, остающихся важными до сих пор. С признаками тяжелой инвалидизации (нейросенсорная тугоухость, задержка умственного развития, неврологическая симптоматика и др.) из стационаров выписываются более 50% пациентов [8]. И в их числе дети, диагностика и лечение которых по существующим канонам были организованы своевременно.

Менингококк устойчиво лидирует в этиологической структуре бактериальных менингитов. В экономически развитых странах после введения вакцинации против актуальных серотипов менингококка заболеваемость, как и ожидалось, снизилась. Однако тяжесть клинических форм и частота развития осложнений остаются по-прежнему высокими. При всем «изобилии» клинических описаний менингитов, наличия большого числа эпонимов, оценочных прогностических факторов и прочего их диагностика у грудных детей остается трудной и плохо решаемой задачей. Чем младше ребенок, тем менее специфична клиническая картина болезни и тем шире спектр

заболеваний, требующих разграничения и оказания специализированной помощи. В этом ряду экстрааксиальная и, в первую очередь, субдуральная патология ЦНС (образование и скопление разного рода биологических жидкостей между твердой и паутинной оболочками) занимает особое место.

Следует отметить, что так называемые субдуральные выпоты — нередкое осложнение гнойного менингита, которые чаще формируются, чем диагностируются. Эти реактивные изменения, по данным А. Agarwal и соавт. (2007) [9], развиваются примерно у 10–30% детей с гнойными менингитами (чаще гемофильной природы). В норме субдуральное пространство существует и определяется скорее условно, чем фактически. Твердые костные образования разделяют мозг на несколько изолированных отделов. В проекции этих отделов между твердой и паутинной оболочками и скапливается жидкость. Клинически субдуральный выпот не имеет специфической симптоматики, и на фоне классических признаков менингита сам факт его наличия остается незамеченным. Это связано отчасти и с относительно благоприятным исходом такого рода состояний, которые не требуют для своего разрешения специального хирургического вмешательства [10]. При значительном объеме жидкости, накопившейся в субдуральном пространстве, появляется клиническая симптоматика: выбухание большого родничка, гиперестезии, угнетение сознания. В редких случаях возможно сдавление мозга с угрозой последующего вклинения вещества в вырезку намета мозжечка или большое затылочное отверстие.

Более грозное осложнение менингита — субдуральная эмпиема, развитие которой в основном характерно для младенцев и детей раннего возраста [11]. Следует отметить, что у детей старшего возраста и взрослых субдуральная эмпиема в большинстве случаев является осложнением бактери-

альной инфекции уха, носа и его придаточных пазух. В данных клинических ситуациях возбудитель проникает в субдуральное пространство из лобного или решетчатого синусов, реже — из клеток сосцевидного отростка *per continuitatem*.

В этиологической структуре субдуральной эмпиемы новорожденных преобладают представители семейства *Enterobacteriaceae*, стрептококки группы В, *Listeria monocytogenes*. У детей более старших возрастных групп — *H. influenza*, *Escherichia coli*, *S. pneumoniae*. *N. meningitidis* — сравнительно редкий возбудитель субдуральной эмпиемы.

Субдуральная эмпиема, как правило, — односторонний процесс, проявляющийся взбуханием большого родничка, лихорадкой, гемодинамическими расстройствами, угнетением сознания. Возможно развитие судорожного синдрома, гемипарезов и гемиплегий [12]. Для субдуральной эмпиемы характерно сочетание симптомов менингизма и односторонней полушарной симптоматики. Летальность при развитии субдуральной эмпиемы составляет около 4%, частота резидуальных неврологических нарушений у выживших больных достигает 50%, гемипарезы, эпилепсия развиваются у 13–35% [13].

В диагностике используют обычные и специфические методы исследования. В крови больного выявляется повышение содержания лейкоцитов, СРБ, СОЭ. При сочетанном течении субдуральной эмпиемы с менингитом целесообразна диагностическая люмбальная пункция. Наиболее информативный метод для диагностики субдуральной эмпиемы — МРТ, чувствительность которой достигает 93%. У новорожденных рекомендована

эхоэнцефалография как быстрый и более безопасный метод исследования, позволяющий дифференцировать субдуральную эмпиему от субдурального выпота. Компьютерная томография также используется в диагностике, но у 50% больных при данном методе исследования изменения могут быть не выявлены [14]. Основной метод лечения — хирургический с дренированием пространства и эвакуацией гнойного содержимого. Консервативная (антибактериальная) терапия показана пациентам при ограниченной субдуральной эмпиеме, локализованной вне задней черепной ямки, без очаговых неврологических симптомов, без изменений в психическом состоянии больного. Антибактериальная терапия проводится длительно (до 6 нед) с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. При неэффективности антибактериальной терапии осуществляется хирургическое лечение (краниотомия и трепанация).

Таким образом, мы наблюдали редкий случай менингококкового менингита у грудного ребенка, осложнившегося развитием субдуральной эмпиемы и эпидурита с благоприятным исходом без хирургического вмешательства. Клиническая симптоматика субдуральной эмпиемы была неспецифична, в связи с чем диагноз установлен только при нейровизуализации головного мозга. О развитии такого рода осложнений следует думать во всех случаях затяжного течения менингита на фоне терапии высокоэффективными антибиотиками в случае нарастания уровня маркеров воспаления в крови, даже в отсутствие у больного классических симптомов субдуральной эмпиемы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В., Кветная А.С., Волкова М.О. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга. Журнал инфектологии 2016; 8(1): 19–25. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Ivanova M.V., Kvetnaja A.S., Volkova M.O. et al. Clinical and epidemiological aspects of generalized meningococcal infections in children and adolescents of Saint-Petersburg. Zhurnal infektologii 2016; 8(1): 19–25 (in Russ.)]
2. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей. СПб.: Тактик-Студио, 2015; 840. [Skripchenko N.V., Vil'nic A.A. Meningococcal infection in children. SPb.: Taktik-Studio, 2015; 840 (in Russ.)]
3. Мазанкова Л.Н., Гусева Г.Д., Солдатова И.А. Эпидемиологические и клинические особенности бактериальных гнойных менингитов у детей г. Москвы. Детские инфекции 2018; 1(17): 5–11. [Mazankova L.N., Guseva G.D., Soldatova I.A. Epidemiological and clinical features of bacterial purulent meningitis in children of Moscow. Detskie infektsii 2018; 1(17): 5–11 (in Russ.)]
4. Таточенко В.К. Вакцинопрофилактика в XXI веке. Ремедиум 2006; 2: 16–20. [Tatochenko V.K. Vaccinal protection in XXI century. Remedium 2006; 2: 16–20 (in Russ.)]
5. Liu Z.H., Chen N.Y., Tu P.H., Lee S.T., Wu C.T. The treatment and outcome of postmeningitic subdural empyema in infants. Neurosurg Pediatrics 2010; 6(1): 38–42. DOI: 10.3171/2010.4.PEDS09433
6. Yip K., Gosling R.D., Jones V., Hosein I.K. An unusual case of meningococcal meningitis complicated with subdural empyema in a 3 month old infant: a case report. Cases J 2009; 2: 6335. DOI: 10.4076/1757-1626-2-6335
7. Anderson V., Anderson P., Grimwood K., Nolan T. Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset. J Pediatr Psychol 2004; 29(2): 67–81. DOI: 10.1093/jpepsy/jsh011
8. МУК 4.2.1887–04. Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005; 48. [Laboratory diagnosis of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis. M.: Federalnyy tsentr gigieny i ehp-idemiologii Rosпотреbnadzora, 2005; 48 (in Russ.)]
9. Agrawal A., Timothy J., Pandit L., Shetty L., Shetty J. A review of subdural empyema and its management. Infect Dis Clin Pract 2007; 15: 149–153. DOI: 10.1097/01.idc.0000269905.67284.c7

10. *Snedeker J.D., Kaplan S.L., Dodge P.R., Holmes S.J., Feigin R.D.* Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study. *Pediatrics* 1990; 86: 163–171.
11. *Dawodu S.T., Lorenzo N.* Subdural Empyema. *Medscape*; Updated 2017 Nov27. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1168415-overview>.
12. *De Bonis P., Anile C., Pompucci A., Labonia M., Lucantoni C., Mangiola A.* Cranial and spinal subdural empyema. *Br J Neurosurg* 2009; 23(3): 335–340. DOI:10.1080/02688690902939902
13. *Germiller J.A., Monin D.L., Sparano A.M., Tom L.W.* Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132(9): 969–976.
14. *Gupta S., Vachhrajani S., Kulkarni A.V., Taylor M.D., Dirks P., Drake J.M. et al.* Neurosurgical management of extraaxial central nervous system infections in children. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7(5): 441–451. DOI: 10.3171/2011.2.PEDS09500

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Латероторакальная экзантема и герпетические инфекции у детей

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин

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

Laterothoracic exanthema and herpes infections in children

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В статье приводятся два клинических наблюдения (у детей 4,5 года и 1 года 9 мес) редкого детского экзантемного заболевания — односторонней латероторакальной экзантемы, ассоциированной с герпетическими инфекциями. Особенностью представленных клинических случаев является распространение высыпаний на туловище и контралатеральную сторону, а также рецидивирующее течение болезни.

Ключевые слова: дети, герпесвирусы, односторонняя латероторакальная экзантема, Эпштейна–Барр вирус, вирус герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус, вирус varicella zoster, вирус герпеса человека 7-го типа, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов.

Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А. Латероторакальная экзантема и герпетические инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 235–240. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-235-240

The article describes two clinical cases of a rare children's exanthemous disease — a unilateral laterothoracic exanthema associated with herpetic infections in a 4.5-year-old and 1.9-year-old children. These clinical cases are characterized by the spread of lesions on the body and the contralateral side, as well as the recurrent course of the disease.

Key words: children, herpes viruses, unilateral laterothoracic exanthema, Epstein–Barr virus, human herpes virus type 6, cytomegalovirus, varicella zoster virus, human herpes virus type 7, simple herpes types 1 and 2.

For citation: Fatkullina G.R., Anokhin V.A. Laterothoracic exanthema and herpes infections in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(5): 235–240 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-235-240

В 1962 г. М.Ж. Brunner и соавт. [1] описали так называемую новую папулезную эритему, которую они наблюдали у 75 детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. Главная особенность эритемы состояла в одностороннем расположении элементов сыпи на теле больного ребенка. Через 30 лет, в 1992 г., С. Bodemer и Y. de Prost [2] опубликовали аналогичное наблюдение за 18 пациентами с внешне сходным заболеванием, назвав его односторонней (унилатеральной) латероторакальной экзантемой (unilateral laterothoracic exanthema, ULE). Подобные случаи в последующем стали регистрировать по всему миру, и в 1993 г. А. Taieb и соавт. [3] предложили еще одно название болезни — асимметричная перифлексуральная экзантема детей (asymmetric periflexural exanthem of childhood — APE). В русскоязычной литературе для обозначения этого заболевания стали использовать другой термин: «односторонняя латероторакальная экзантема». Большинство исследователей описывали болезнь у детей первых 5 лет жизни, чаще она наблю-

далась в холодное время года (зимой и весной) [4, 5]. Все случаи касались детей европеоидной расы [4, 6].

Каковы же основные проявления односторонней латероторакальной экзантемы? Заболевание обычно начинается с появления сыпи на одной стороне туловища, чаще в подмышечной впадине или в паху, которая постепенно распространяется, сохраняя при этом одностороннюю локализацию [4]. Изредка, впрочем, элементы сыпи появляются и на других участках тела и процесс становится по сути двусторонним, что делает предложенный термин «односторонняя» неадекватным описываемой картине [2, 4]. Несмотря на имеющийся примерно у 50% пациентов зуд, явления гиперкератоза и лихенификации обычно не наблюдаются [4].

Этиология заболевания точно не установлена. Однако тесная временная связь с ринитом, повышенной температурой тела или диареей у 75% пациентов позволила высказать предположение о связи заболевания с вирусной инфекцией [4, 6]. Это нашло свое подтверждение в ряде последующих работ. В частности, такого рода экзантему наблюдали при инфекционных процессах, вызванных вирусами парагриппа, аденовирусами 2-го и 3-го типов, парвовирусом В19, вирусом Эпштейна–Барр и вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) [7–15].

Однако, по мнению П.Г. Хегера, [16] одностороннюю латероторакальную экзантему следует отнести к числу «параинфекционных экзантем».

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-1362-0183
e-mail: ftkguzel@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0003-1050-9081
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

К такого рода экзантемам также относят кольцевидные эритемы (центробежную и детского возраста), лихеноидный параспориоз (связывают с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, стрептококком), розовый лишай (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) [16]. Патогистологические изменения кожи в подобных состояниях включают периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию с доминированием CD4-клеток, умеренный спонгиоз, экзоцитоз, воспаление дермы вокруг эккринных выводных протоков [6].

Приводим описания находившихся под нашим наблюдением пациентов с латероторакальной экзантемой.

Клинический случай №1. Мальчик в возрасте 4 года 6 мес. В анамнезе отмечались проявления пищевой непереносимости. Аллерген не был точно установлен.

Высыпания (по словам матери) впервые появились в 2 года 3 мес на коже сгибательной поверхности правой ноги, ближе к подколенной области. Экзантема была пятнисто-папулезного характера, дискретная, редкая, на неизменном фоне кожи, сопровождалась небольшим зудом. Эпизод был расценен как аллергическая сыпь, назначены антигистаминные препараты. Через 5–7 дней сыпь исчезла бесследно. Через 2 мес после первого эпизода на тех же участках сыпь возникла вновь. Вначале это были элементы пятнисто-папулезного характера. В последующие 2–3 дня дополнительно появились несколько мелких везикул. Зона поражения увеличилась, сыпь распространилась практически на всю правую ногу, преимущественно по сгибательной поверхности (рис. 1). Процесс в обоих эпизодах сопровождался респираторной инфекцией. Элементы сыпи регрессировали медленно, на месте везикул образовывались корочки, которые в последующем отпадали, оставляя участки депигментации.

В 2 года 7 мес мальчик перенес ветряную оспу в легкой форме. Мы не исключаем, что в данном случае врачи наблюдали рецидив основного заболевания. В последующем процесс стал повторяться каждые 2–3 мес. Ребенок наблюдался у дерматологов с разными диагнозами: аллергический контактный дерматит, вызванный другими веществами (L 23.8); другой дерматит (L 30.8); пиодермия (L 08.0). Получал в качестве базовой терапии антигистаминные препараты, элементы тушировались фукорцином, проводилась аппликация мазей с глюкокортикоидами. Эффект был кратковременным, процесс в последующем рецидивировал с укорочением межрецидивного интервала и увеличением ареала распространения сыпи, в том числе на левую сторону.

С 3 лет 11 мес течение экзантемы стало непрерывно рецидивирующим, с расширяющейся зоной поражения (правая нога → правая заднебоковая поверхность туловища → правая рука → задняя поверхность шеи и затылок справа). Каждый эпизод

сыпи начинался с появления единичных пятен и папул красного цвета на правой ноге. Элементы в течение нескольких часов трансформировались в крупные везикулы, или буллы (за ночь выпало еще около 15–17 элементов). Они сохранялись 2–3 нед, после чего подсыхали с образованием корочки. С ноги на туловище и на руку, а затем на шею и затылок сыпь распространялась толчкообразно с интервалом 2–3 нед.

Объективные параметры (на момент обращения в Республиканскую клиническую инфекционную больницу — 8-й день от начала рецидива). Возраст ребенка 4 года 6 мес. Температура тела 37,1°C. Отмечена незначительная застойная гиперемия тканей зева и задней стенки глотки. Увеличены заднешейные, затылочные и подчелюстные лимфоузлы (множественные диметром до 1,5 см), безболезненные, подвижные. Печень, селезенка не увеличены.

Экзантема: все элементы располагаются на правой половине тела — единичные папулы; крупные везикулы, большое количество массивных темных корок, в том числе на затылке справа (рис. 2). Везикулезно-буллезные элементы расположены линейно, латерально справа на ноге (рис. 3), боковой поверхности туловища, на затылке. Аналогичные высыпания появились и на разгибательной поверхности левой руки. Интенсивный кожный зуд в местах высыпаний. На остальных участках кожа не изменена.

В общих анализах крови лимфо- и моноцитоз при нормальном уровне лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов и СОЭ. В биохимическом анализе

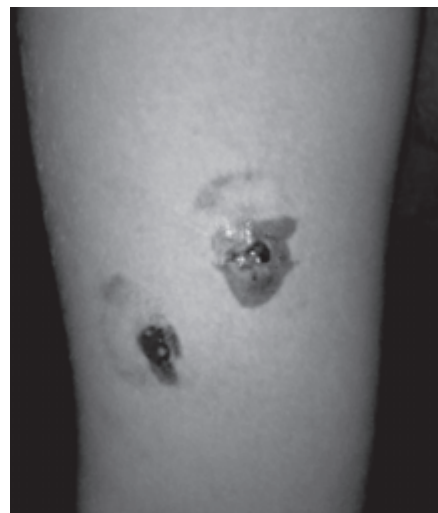


Рис. 1. Везикулярная сыпь, окруженная венчиком гиперемии на сгибательной поверхности нижней конечности, на 6–7-й день высыпаний во втором эпизоде заболевания. Элементы обработаны фукорцином.

Fig. 1. Vesicular rash surrounded by a corolla of hyperemia on the flexion surface of the lower limb, on the 6–7th day of the rash in the second episode of the disease. Elements processed by fucorcine.

крови: нормальный уровень билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы. Общий IgE — в пределах нормы. С-реактивный белок — в 2–3 выше нормы. Неоднократно производилось микробиологическое исследование (посев) материала с кожи в целях выявления флоры и грибов — результат отрицательный. Ребенок консультирован различными специалистами; несмотря на терапию местными средствами, десенсибилизирующими препаратами, процесс, продолжал прогрессировать.

При исследовании крови на иммунный статус обнаружено повышение уровня В-лимфоцитов и активности фагоцитарного звена. С учетом рецидивирующей экзантемы везикулезного характера, сопровождающейся гиперемией тканей зева и задней стенки глотки, лимфаденопатией, было решено обследовать больного для определения маркеров герпетических инфекций. Получены следующие результаты: методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в слюне обнаружена ДНК ВГЧ-6 (14 тыс. копий/мл). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) были обнаружены IgG к ВГЧ-6 с коэффициентом позитивности (к.п.) 8,1, IgG к вирусу *varicella zoster*. В то же время отрицательными были результаты следующих исследований на:

- IgM к вирусу *varicella zoster*;
- IgM к капсидному (VCA) и IgG к раннему (EA) антигенам вируса Эпштейна–Барр;
- IgM к цитомегаловирусу;
- IgG и IgM к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2).

Методом ПЦР в крови и соскобе эпителиальных клеток ротоглотки ДНК ВПГ-1, 2; вируса Эпштейна–Барр; цитомегаловируса; ВГЧ-6 не обнаружены. До получения результатов исследования у ребенка появились новые везикулы.

С учетом клинико-анамнестических и лабораторных данных ребенку установлен диагноз хронической герпетической инфекции, вызванной ВГЧ-6, кожной формы (латероторакальная экзантема), рецидивирующего течения. Была назначена комплексная терапия: ацикловир внутрь 10 дней по 1 г/сут, затем 20 дней по 600 мг/сут, препарат интерферона α -2b ректально по пролонгированной схеме с постепенным снижением дозы, инозина пранобекс внутрь.

На фоне терапии регресс элементов происходил сравнительно быстро: «продолжительность жизни» везикул составила не более 3 сут, на их месте происходило сначала формирование массивных темных корок (рис. 4), в последующем — участков депигментации (рис. 5). В целом сам эпизод рецидива, включая полное исчезновение элементов, продолжался не более 4 нед (следует учесть, что больной обратился за помощью на 8-й день рецидива).

Через 1 мес (возраст 4 год 8 мес) вновь произошло обострение заболевания на фоне выраженной слабости, общей подавленности, повышения

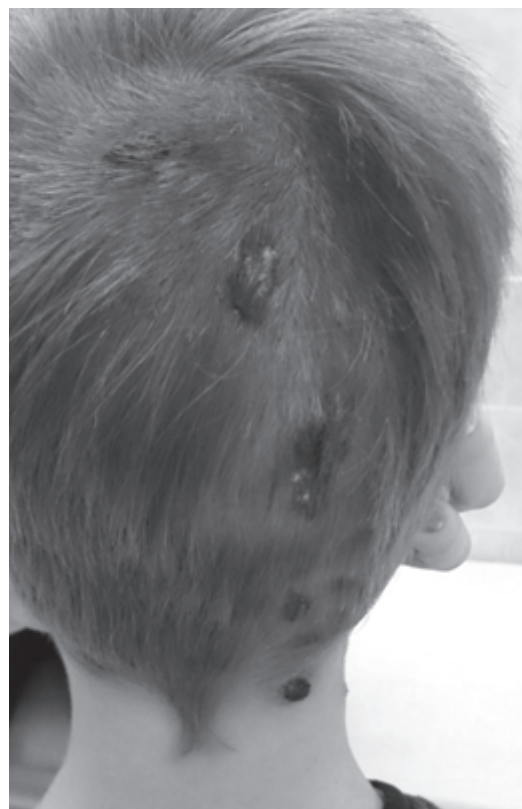


Рис. 2. Линейно расположенная сыпь на волосистой части головы справа в виде массивных темных корочек, образовавшихся на месте крупных зудящих везикул, со слов мамы.
Fig. 2. Linear rash on the scalp on the right in the form of massive dark crusts formed on the site of large itchy vesicles, according to the mother.

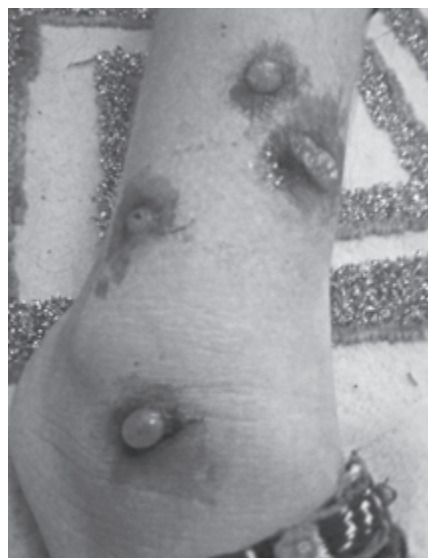


Рис. 3. Везикулезно-буллезная сыпь, окруженная венчиком гиперемии на разгибательной поверхности правой нижней конечности на 4-й день высыпаний во втором эпизоде заболевания. Элементы обработаны фукокорцином.
Fig. 3. Vesicular-bullous rash surrounded by a corolla of hyperemia on the extensor surface of the right lower limb on the 4th day of rashes in the second episode of the disease. Elements processed by fucorcine.

температуры тела до 38 °С. Элементы сыпи появились на правой руке (хотя и в меньшем количестве), в основном непустынные (за исключением единственной буллы на правой кисти). Сыпь локализовалась преимущественно на дистальных участках руки, один участок экзантемы — на туловище. Рецидив развился на фоне продолжавшейся терапии препаратом интерферона α -2b и инозина пранобекс, через 2 дня после отмены ацикловира. Катаральные изменения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, лимфаденопатия, интоксикация были выражены незначительно, быстро купировались. Дополнительно исследовано содержимое буллы — методом ПЦР обнаружена ДНК ВГЧ-6 200 копий/мл.

При обследовании в динамике (после полного купирования проявлений заболевания и окончания комплексной терапии) в слюне обнаружена ДНК ВГЧ-6 300 копий/мл, в сыворотке крови — IgG к ВГЧ-6 с к.п. 3.2. Через 3 мес ребенок обследован повторно — в слюне, крови, моче ДНК ВГЧ-6 не обнаружена, в сыворотке крови определен IgG к ВГЧ-6 с к.п. 1.6.

Ребенок дополнительно обследован у гастроэнтерологов и аллергологов — выявлено повышение уровня IgG4 к морепродуктам, коровьему молоку, ржаной муке, картофелю, овсяному и ячменному зерну. IgA и IgG к глиадину и тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови методом ИФА не обнаружены. Кал на кальпротектин отрицательный. Назначена элиминирующая диета.

Через 2,5 года произошел еще один рецидив после перенесенного гриппа с однодневным подъемом температуры тела до 37,2 °С, дискретной розеолезно-папулезной сыпью (5 элементов) на разгибательной поверхности правой голени, двумя аналогичными

элементами на правой кисти и без других симптомов. В слюне обнаружена ДНК ВГЧ-6 200 копий/мл; к.п. IgG к ВГЧ-6 в сыворотке крови составил 3.7. На фоне применения ацикловира внутрь процесс купировался бесследно. В слюне ВГЧ-6 не определялся, к.п. IgG к ВГЧ-6 в сыворотке крови 2.1.



Рис. 4. Темные корочки на месте везикул на разгибательной поверхности правой нижней конечности.

Fig. 4. Dark crusts on the site of the vesicles on the extensor surface of the left upper and right lower extremities.

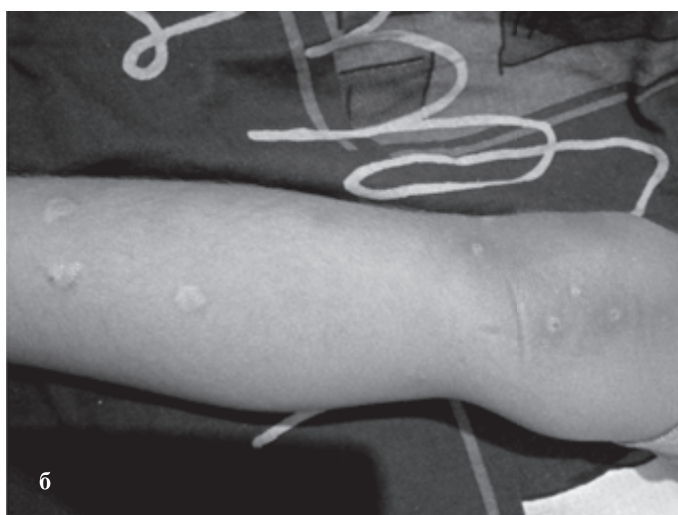


Рис. 5. Регресс сыпи на шее и волосистой части головы справа (а) и правой нижней конечности (б) — участки депигментации на месте бывших элементов.

Fig. 5. Regression of a rash on the neck and scalp on the right (a) and the right lower extremity (b) — depigmentation sites at the site of the former elements.

Клинический случай №2. Мальчик в возрасте 1 год 9 мес.

Обратились с жалобами на обильную, одностороннюю, пятнисто-папулезную, сливную, зудящую сыпь на левой боковой поверхности туловища, появившуюся на фоне субфебрилитета, снижения аппетита. Болен 4-ю неделю. Заболевание началось остро с подъема температуры тела до 39 °С, увеличения шейных лимфоузлов, деформирующих контуры шеи (S>D), покашливания, пятнисто-папулезной сыпи. Участковым педиатром назначен амоксициллин. Через несколько дней симптоматика купировалась. Однако через 4–5 дней вновь отмечены подъем температуры тела, слабость, на 3-й день второй волны лихорадки появилась обильная сыпь на туловище слева, которая в течение нескольких дней распространилась на левое бедро и левую руку. Через неделю единичные элементы появились на правом бедре. Ребенок страдает атопическим дерматитом, множественной пищевой непереносимостью по заключению аллергологов. У матери — рецидивирующий кожный герпес поясничной области справа.

При обследовании в общем анализе крови выявлен лимфоцитоз. В крови методом ПЦР обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр (анализ проводился качественным методом); в сыворотке крови методом ИФА выявлены IgM к капсидному и IgG к ядерному антигену (NA) вируса Эпштейна–Барр. Маркеров активности других представителей герпесвирусов не обнаружено.

Установлен диагноз: хроническая Эпштейна–Барр-вирусная инфекция (реактивация процесса), кожная форма (латероторакальная экзантема). Назначена комплексная терапия ацикловиром внутрь и интерфероном α -2b ректально. Сыпь стала уменьшаться с 3-го дня терапии. Через 3 нед на коже остались лишь единичные мелкие папулезные элементы и участок гиперпигментации на туловище, исчезли маркеры активности Эпштейна–Барр-вирусной инфекции. В последующем (срок наблюдения 3 года) рецидивов не было.

Заключение

Особенность представленных клинических наблюдений односторонней латероторакальной экзантемы у двух детей с неблагоприятным фоном в виде пищевой непереносимости состоит в распространении высыпаний на туловище, конечности (кроме того, на волосистую часть головы и шею

в первом случае) и на контралатеральную сторону, а также рецидивирующем течении болезни. Комплексная противовирусная терапия у обоих детей способствовала сокращению продолжительности заболевания, а в первом наблюдении и частоты рецидивов.

При различных факторах, оказывающих супрессивное влияние на иммунную систему ребенка, увеличивается риск рецидивов и их тяжести. При этом необходимо помнить, что все известные факторы действуют комплексно и решение проблемы кроется в индивидуальном подходе к каждому пациенту с обязательным учетом первопричины.

Широчайшая распространенность вирусов семейства *Herpesviridae* и растущее число сообщений об их значении в формировании как инфекционной, так и неинфекционной патологии — те основные моменты, которые определяют неослабевающий интерес к проблеме герпетических инфекций. Если о заболеваниях, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, говорится и пишется много, то относительно болезней, ассоциированных с ВГЧ-6, сравнительно недавно вошедшим в список патогенов человека, известно сравнительно мало. У детей с этим вирусом традиционно связывают такие состояния, как внезапная экзантема, лихорадка, диарея, афебрильные судороги, синдром мононуклеоза, не обусловленный вирусом Эпштейна–Барр [17, 18]. По мере расширения наших знаний о ВГЧ-6 с ним стали ассоциировать височную медиальную эпилепсию, тяжелую неврологическую патологию типа рассеянного склероза, глиальные опухоли у детей, эпилепсию, инфекции реципиентов солидных органов, синдром хронической усталости, синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности замедленного типа и т.п. [18–21]. Более того, с этим вирусом связывают и развитие патологии ряда висцеральных органов. В частности, имеются сообщения, что оба субтипа ВГЧ-6 могут стать причиной поражения всех оболочек сердца как у иммунодефицитных, так и у иммунокомпетентных пациентов [18, 22].

Предполагается, что повышению реактивности кожи одной стороны тела могут способствовать ранние постзиготические внутриутробные изменения [12], которые обуславливают формирование инфекционного процесса с преимущественным односторонним характером поражения по типу односторонней латероторакальной экзантемы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Brunner M.J., Rubin L., Dunlap F. A new papular erythema of childhood. Arch Dermatol 1962; 85: 539–540.
2. Bodemer C., de Prost Y. Unilateral laterothoracic exanthem in children: a new disease? J Am Acad Dermatol 1992; 27(5 Pt 1): 693–696.
3. Taieb A., Megraud F., Legrain V., Mortureux P., Maleville J. Asymmetric perfl exuralexanthem of childhood. J Am Acad Dermatol 1993; 29(3): 391–393.
4. Gragasin F.S., Metelitsa A.L. Unilateral laterothoracic exanthem. CMAJ. 2012; 184(3): 322. DOI: 10.1503 / cmaj.110315

5. Coustou D., Leaute-Labreze C., Bioulac-Sage P., Labbe L., Taieb A. Asymmetric periflexural exanthem of childhood: a clinical, pathologic, and epidemiologic prospective study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 799–803.
6. McCuaig C.C., Russo P., Powell J., Pedneault L., Lebel P., Marcoux D. Unilateral laterothoracic exanthem. A clinicopathologic study of forty-eight patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 979–984.
7. Harangi F., Várszegi D., Szűcs G. Asymmetric periflexural exanthem of childhood and viral examinations. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 112–115.
8. Laur W.E. Unilateral laterothoracic exanthema in children. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 799–780.
9. Pauluzzi P., Festi ni G., Gelmetti C. Asymmetric periflexural exanthem of childhood in an adult patient with parvovirus B19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 372–374.
10. Al Yousef Ali A., Farhi D., De Maricourt S., Dupin N. Asymmetric periflexural exanthema associated with HHV7 infection. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 230–231. DOI: 10.1684/ejd.2010.0854.
11. Duarte A.F., Cruz M.J., Baudrier T., Mota A., Azevedo F. Unilateral laterothoracic exanthem and primary Epstein–Barr virus infection: case report. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(6): 549–550. DOI: 10.1097/INF.0b013e318193eca7
12. Niedermeier A., Pfützner W., Ruzicka T., Thomas P., Happle R. Superimposed lateralized exanthem of childhood: report of a case related to adenovirus infection. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39(3): 351–353. DOI: 10.1111/ced.12311
13. Овсянников Д.Ю., Халед М., Дегтярева Е.А. Односторонняя латероторакальная экзантема. *Земский Врач* 2013; 1(18): 42–44. [Ovsyannikov D.Yu., Haled M., Degtyareva E.A. Unilateral laterothoracic exanthema. *Zemskii Vrach* 2013; 1(18): 42–44 (in Russ.)]
14. Овсянников Д.Ю., Халед М., Бидаси В., Дегтярева Е.А. Асимметричная перифлексуральная экзантема. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2013; 92(1): 62–64. [Ovsyannikov D.Yu., Haled M., Bidasi V., Degtyareva E.A. Asymmetric Periflexural Exanthema. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2013; 92(1): 62–64 (in Russ.)]
15. Овсянников Д.Ю., Тимаков Е.Ю., Колтунов И.Е. Дифференциальная диагностика экзантем у детей. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2017; 5: 12–21. [Ovsyannikov D.Yu., Timakov E.Yu., Koltunov I.E. Differential diagnosis of exanthema in children. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 5: 12–21 (in Russ.)]
16. Хегер П.Г. Детская дерматология. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013; 648. [Heger P.G. *Pediatric Dermatology*. Moscow: Izd. Panfilova; BINOM, Laboratoriya znanii, 2013; 648 (in Russ.)]
17. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Deiean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28(2): 313–335.
18. Фаткуллина Г. Р., Анохин В. А., Джафарова А. Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(5): 174–178. [Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Jafarova A.N. Disseminated herpes infections in children at the present stage. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(5): 174–178 (in Russ.)]
19. Ben mrad M., Leclerc-Mercier S., Blanche P., Franck N., Rozenbera F., Fulla Y. et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Clinical and Biologic Disease Patterns in 24 Patients. *Medicine* 2009; 88(3): 131–140.
20. Shiohara T., Kano Y., Takahashi R. Current Concepts on the Diagnosis and Pathogenesis of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *JMJA* 2009; 52: 5: 347–352.
21. Зайков С.В., Богомолов А.Е., Бондарчук О.Б. Синдром хронической усталости: клиника, диагностика, лечение. *Новости медицины и фармации* 2013; 16: 467. [Zajkov S.V., Bogomolov A.E., Bondarchuk O.B. Chronic fatigue Syndrome: clinical features, diagnosis, treatment. *Novosti meditsiny i farmatsii* 2013; 16: 467 (in Russ.)]
22. Fernandez-Ayala M., Carrascosa M.F., Salcines-Caviedes J.R., Gonzalez-Gay M.A. Idiopathic chronic polyserositis with massive ascites responding to colchicines in adult: A case report. *Internal Medicine* 2015; 2(1): 44–51. DOI: 10.5430/crim.v2n1p44

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у детей

Т.П. Макарова, Н.В. Самойлова, Е.Е. Солдатова, Л.И. Ахмадуллина

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

Rapidly progressing glomerulonephritis in children

T.P. Makarova, N.V. Samoilova, E.E. Soldatova, L.I. Akhmadullina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у детей — редкая, но наиболее агрессивная форма гломерулонефрита. Клинически характеризуется острым нефритическим синдромом с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, морфологически — наличием экстракапиллярных клеточных или фиброзно-клеточных полулуний более чем в 50% клубочков. В настоящее время в литературе описаны лишь единичные случаи клинического течения данного варианта гломерулонефрита у детей. В статье представлено собственное наблюдение быстропрогрессирующего гломерулонефрита I типа (анти-БМК+) у девочки 12 лет. Несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии в комбинации с плазмаферезом, отмечалось прогрессирование заболевания с исходом в хроническую болезнь почек V стадии. Ребенок получает заместительную терапию перитонеальным диализом. Течение заболевания осложнилось развитием тяжелого гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: дети, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, гломерулонефрит с полулуниями, лечение.

Для цитирования: Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Солдатова Е.Е., Ахмадуллина Л.И. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 241–245. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–241–245

Rapidly progressing glomerulonephritis in children is a rare but the most aggressive form of glomerulonephritis. This disease is clinically characterized by acute nephritic syndrome with rapidly progressive renal failure, morphologically it is characterized by the presence of extracapillary cellular or fibro-cellular crescent in more than 50% of glomeruli. Currently the literature describes only a few cases of clinical course of glomerulonephritis in children. The article presents the researchers' observation of rapidly progressive glomerulonephritis type I (anti-BMC+) in a 12-year-old girl. Despite immunosuppressive therapy combined with plasmapheresis, the authors observed the progress of the disease resulting in chronic kidney disease stage V. The child received renal replacement therapy with peritoneal dialysis. The course was complicated by the development of severe hyperparathyroidism.

Key words: children, rapidly progressing glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis, treatment.

For citation: Makarova T.P., Samoilova N.V., Soldatova E.E., Akhmadullina L.I. Rapidly progressing glomerulonephritis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 241–245 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–241–245

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит у детей — редкая, но наиболее агрессивная форма гломерулонефрита, требующая незамедлительной специфической диагностики и скорости принятия решения о лечебной тактике. Частота быстропрогрессирующего варианта составляет от 2 до 10% от всех форм гломерулонефрита [1]. Ранняя диагностика, своевременная активная патогенетическая терапия иммуносупрессантами, применение экстракорпоральных методов лечения могут существенно улучшить прогноз.

Синонимы термина «быстропрогрессирующий гломерулонефрит»: подострый, злокачественный

гломерулонефрит, экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями (общепринятый морфологический термин) [1]. Клинически заболевание характеризуется острым нефритическим синдромом с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (удвоение уровня креатинина в сыворотке крови в течение 3 мес), морфологически — наличием экстракапиллярных клеточных или фиброзно-клеточных полулуний более чем в 50% клубочков. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит может быть идиопатическим или развиваться в рамках системных заболеваний — системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), синдрома Гудпасчера, ассоциированного с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК-антитела) и в рамках системной красной волчанки.

Впервые F. Volhard и Th. Fahr в 1914 г. обнаружили связь между неблагоприятным течением гломерулонефрита и формированием полулуний, которые являются следствием выраженного повреждения клубочков с разрывом стенок капилляров и проникновением плазменных белков и воспалительных клеток в пространство капсулы Шумлянского–Боумана. Под действием циркулирующих в крови антител

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Самойлова Наталья Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3591-1301

Солдатова Екатерина Евгеньевна — студентка Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6463-3403

Ахмадуллина Лилия Илгизовна — студентка Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6952-1950

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

и циркулирующих иммунных комплексов происходит выраженное повреждение мембран капилляров клубочков с образованием полулуний, представляющих собой особые участки фиброзно-клеточной пролиферации. Они частично или полностью окружают капилляры клубочка и вызывают их сдавление, что и обуславливает прогрессирующее падение клубочковой фильтрации [1, 2].

В зависимости от преимущественного механизма повреждения и лабораторных показателей выделены пять иммунопатогенетических типов быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Основными критериями служат тип свечения иммунореактанта в нефробиоптате и наличие повреждающего фактора (анти-БМК-антитела, АНЦА и иммунные комплексы) в сыворотке крови больного.

Тип I («антительный», «анти-БМК нефрит») обусловлен повреждающим действием анти-БМК-антител. Характеризуется «линейным» свечением антител при иммуногистологическом исследовании ткани почек и наличием циркулирующих анти-БМК-антител в сыворотке крови. Тип I существует как изолированная (идиопатическая) болезнь почек или как заболевание с содружественным поражением легких и почек (синдром Гудпасчера). На долю I типа приходится около 20% случаев быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Тип II («иммунокомплексный») вызван депозитами иммунных комплексов в различных отделах почечных клубочков (в мезангии и капиллярной стенке). В почечном биоптате выявляется в основном «гранулярный» тип свечения, в сыворотке крови может быть снижен уровень комплемента; анти-БМК-антитела и АНЦА отсутствуют.

Тип III («малоиммунный»), при котором повреждение обусловлено клеточными иммунными реакциями, в том числе нейтрофилами и моноцитами, активированными АНЦА, направленными против протеиназы-3 или миелопероксидазы. Этот тип экстракапиллярного гломерулонефрита характерен для АНЦА-ассоциированных васкулитов — микроскопического полиангиита и гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера).

Тип IV представляет собой сочетание антительного (I тип) и АНЦА-ассоциированного, или малоиммунного (III тип).

Тип V (истинный «идиопатический»). При этом крайне редком типе иммунные факторы повреждения не удается выявить ни в циркуляции (отсутствуют анти-БМК-антитела и АНЦА, уровень комплемента нормальный), ни в почечном биоптате (полностью отсутствует свечение иммуноглобулинов). Предполагается, что в его основе лежит клеточный механизм повреждения почечной ткани [1].

Часто фатальная потеря функции почек происходит всего за 1–2 нед. В ряде случаев быстро прогрессирующий гломерулонефрит начинается как острый

гломерулонефрит, однако в динамике отмечается нарастание протеинурии, гематурии, развиваются рефрактерные отеки и артериальная гипертензия. Через несколько недель или месяцев формируются признаки хронической почечной недостаточности: прогрессирующее снижение относительной плотности мочи, повышение в сыворотке крови уровня креатинина и мочевины, появление тошноты, рвоты, анорексии, олигурии. При вторичном варианте обнаруживается клиническая картина соответствующего системного заболевания [3].

При подозрении на быстро прогрессирующий гломерулонефрит необходимо в диагностический алгоритм наряду с общепринятыми исследованиями (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, парциальные функции почек) обязательно включать иммунологическое исследование крови с определением в сыворотке иммуноглобулинов А, М и G, фракций комплемента, АНЦА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью иммуноферментного анализа с определением специфичности к протеиназе-3, миелопероксидазе и анти-БМК-антител. Во всех случаях необходимо выполнять нефробиопсию, которая позволит определить тип свечения антител для оценки прогноза и подбора адекватного лечения.

Своевременно примененная агрессивная схема иммуносупрессивной терапии иногда позволяет добиться восстановления фильтрационной функции почек даже в ситуации, когда степень ее ухудшения достигла терминальной стадии почечной недостаточности. В связи с этим при быстро прогрессирующем гломерулонефрите биопсию почки необходимо выполнять и при выраженной почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа. Лечение следует начинать еще до получения результатов диагностических исследований (серологических, морфологического) с пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе до 1000 мг в течение 1–3 дней, затем внутрь в дозе 1 мг/кг/сут. Сразу после верификации диагноза к глюкокортикоидам следует добавить алкилирующие препараты (циклофосфамид в сверхвысоких дозах внутрь 2 мг/кг/сут или внутривенно 15 мг/кг, но не > 1 г с интервалом 2 нед первые 3 инфузии, а затем каждые 3 нед, особенно у больных с АНЦА-ассоциированным васкулитом (локальнопочечным или системным) и волчаночным нефритом. Интенсивный плазмаферез ежедневно в течение 14 дней с объемом замещения 50 мл/кг/сут целесообразно сочетать с иммуносупрессантами в случаях анти-БМК и «малоиммунного» (АНЦА-ассоциированного) нефрита [1].

Прогноз в первую очередь определяется количеством клубочков, имеющих полулуния [4]. Почечная выживаемость не превышает 6–12 мес при наличии полулуний в ≥50% клубочков, в этом случае спонтанная ремиссия быстро прогрессирующего гломеру-

лонефрита происходит редко. При поражении $\leq 30\%$ клубочков функция почек может спонтанно восстанавливаться. При поражении 30–50% клубочков функция почек снижается медленнее, но в отсутствие лечения все равно развивается терминальная стадия почечной недостаточности. Исходя из изложенного иммуносупрессивная терапия показана всем больным быстропрогрессирующим гломерулонефритом, если только клинические и морфологические факторы не свидетельствуют о необратимости процесса и терапия не сопряжена с высоким риском развития осложнений.

Клинический случай. Под нашим наблюдением в нефрологическом отделении Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ Казани находилась пациентка В., 12 лет, с верифицированным быстропрогрессирующим гломерулонефритом. Анамнез жизни без особенностей. Наследственный, аллергологический анамнез не отягощены.

Заболела остро 10 июня 2015 г. в возрасте 8 лет — повышение температуры тела до субфебрильной. На 4–5-й день болезни присоединились рвота, жидкий стул, нарастала слабость, бледность, однократно отмечались носовое кровотечение и эпизод болей в животе. Температура тела в динамике повысилась до фебрильной, а затем до гектической. На 9-й день болезни госпитализирована в детскую инфекционную больницу по месту жительства. Исключены кишечные инфекции. В связи с нарастанием почечной недостаточности (мочевина 20,4 ммоль/л, креатинин 411 мкмоль/л) и появлением мочевого синдрома (гематурия, протеинурия от 0,1 до 0,85 г/л) исключена геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Получала антибактериальную терапию, антикоагулянты, антиагреганты. В последующем переведена в соматическое отделение, где однократно на 19-й день болезни проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг, после чего девочка отмечала явное улучшение самочувствия. С 27.06 произошло снижение диуреза вплоть до полной анурии к 30.06 (20-й день болезни), нарастание отеков, отказ от питья, повышение артериального давления до 126/73 мм рт.ст. В связи со снижением диуреза (анурия), нарастанием почечной недостаточности (креатинин 969 мкмоль/л, мочевина 31 ммоль/л, калий 7,0 ммоль/л) переведена в реанимационное отделение Детской республиканской клинической больницы.

При поступлении в общем анализе крови высокая воспалительная активность: СОЭ 65 мм/ч, лейкоциты $(10-15) \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез 83%; анемия средней степени: эритроциты $3,27 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 80 г/л; тромбоциты $(554-137) \cdot 10^9/\text{л}$. Общий анализ мочи: красно-бурый, относительная плотность 1020, pH 5, эритроциты сплошь, лейкоцитурия, протеинурия 500 мг/дл (анализы на фоне анурии — менее 10 мл/сут).

Биохимический анализ крови: общий белок 68 г/л, показатели функциональных проб печени в норме,

С-реактивный белок 17 мг/дл (норма до 0,5 мг/дл), мочевина 35 ммоль/л, креатинин крови 891 мкмоль/л, цистатин С 6,5–7,9 мг/л (норма 0,62–1,11 мг/л), эпизоды гиперкалиемии до 7,0 ммоль/л, кальций 2,5 ммоль/л (норма 2,3–2,75 ммоль/л), фосфор 1,67 ммоль/л (норма 1,0–1,8 ммоль/л), магний 0,90 ммоль/л (норма 0,70–0,86 ммоль/л). Протеинограмма: альбумин 39,8%, α_1 -глобулин 9,2%, α_2 -глобулин 17,9%, γ -глобулин 21,5%. Коагулограмма: фибриноген 5,9 г/л, протромбиновый индекс 88%, АЧТВ* 43,4 с, МНО** 1,04. Микробиологический анализ крови (посев) — отрицательный.

В процессе диагностического поиска исключены варианты тромботической микроангиопатии: активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови составила 51% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров; уровень антител к фактору Н составил 132% от уровня антител к фактору Н в контрольной сыворотке, полученной при смешивании образцов сыворотки здоровых доноров; шизоциты в крови не обнаружены.

Проведен комплекс иммунологических исследований: IgA 2,57 г/л (норма 0,51–2,97 г/л), IgG 19,5 г/л (норма 6,0–13,0 г/л), IgM 1,79 г/л (норма 0,31–1,79 г/л), циркулирующие иммунные комплексы 96 ед/мл (норма 0–120 ед/мл), компонент комплемента C3 0,8 г/л (норма 0,9–1,8 г/л), C4 0,35 г/л (норма 0,1–0,4 г/л) г/л. антитела к двуспиральной ДНК 27,8 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл), антиядерные антитела 0,92 ед. (норма 0–1,5 ед.). Антифосфолипидные антитела IgG 8,9 ед/мл (норма 0–10 ед/мл), антифосфолипидные антитела IgM 3,2 ед/мл (норма 2–10 ед/мл), антитела к кардиолипину 7 ед/мл (норма 0–12 ед/мл). LE***-клетки не обнаружены. АНЦА не обнаружены. Выявлены антитела к БМК 348,79 ед/мл (норма <20 ед/мл); повторно от 24.11.15 антитела к БМК > 200 ед/мл. Кровь на D-димер: 170 нг/мл (норма до 500 нг/мл), волчаночный антикоагулянт 1,1 ед. (отрицательно). Повышение антител к БМК позволило верифицировать течение быстропрогрессирующего гломерулонефрита I типа.

Ультразвуковое исследование почек: паренхима отечна, кровоток прослеживается только до паренхимы. Допплерография сосудов почек: данных, подтверждающих стенозы почечных артерий, нет, снижение гемодинамических показателей по основному стволу и внутрипочечным сосудам. Допплерография брюшной аорты и ее ветвей: стенки брюшной аорты не утолщены, не уплотнены, просвет сосуда однородный.

* Активированное частичное тромбопластиновое время.

** Международное нормализованное отношение.

*** Lupus Erythematosus cells

Спиральная компьютерная томография органов грудной полости: нарушение воздушности легких может быть обусловлено отеком, невозможно исключить воспалительный процесс. Небольшие субсегментарные ателектазы в дорзальных отделах субплевральных пространств нижних долей легких. Выпотной плеврит справа (жидкость в небольшом количестве). Выпот в брюшной полости (на уровне исследования). Снижены плотностные показатели почек (подобные изменения возможны при отеке, воспалении, ишемии).

Консультация окулиста — патологии глазного дна не выявлено.

6.08.15 проведена нефробиопсия. Заключение: изменения по исследованному материалу в совокупности с данными иммунологического исследования (анти-БМК+) соответствуют терминальной стадии поражения почки в исходе быстро прогрессирующего гломерулонефрита I типа (анти-БМК+).

За время пребывания в стационаре проведены курсы антибактериальной и противогрибковой терапии: меронем, сульперазон, амоксиклав, цефиксим, цефтриаксон, флуконазол, микамин, кансидас. С 15.07.15 осуществлена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 375 мг, на курс 5 введений, в дозе 650 мг — 3 введения (после сеансов гемодиализа), 2 пульса циклофосфида в дозе 250 мг с интервалом 2 нед, преднизолон внутрь из расчета 1 мг/кг. 28.07.15 сеанс плазмафереза, инфузия свежзамороженной плазмы №3 (во время сеансов гемодиализа). Кроме того, девочка получала дезагрегантную терапию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Проведен 71 сеанс гемодиализа, с 27.10.15 получает ежедневно сеансы аппаратного перитонеального диализа.

На фоне терапии состояние ребенка стабилизировалось: отмечалось улучшение самочувствия, артериальное давление в пределах нормы до 106/60 мм рт.ст. (корректируется медикаментозно). В стабильном состоянии выписана на амбулаторное лечение с проведением ежедневного перитонеального диализа с последующими плановыми госпитализациями. Получает терапию, направленную на коррекцию анемии (эритропоэтин), артериальной гипертензии (амлодипин, валсартан, пропранолол).

В 2016 г. нарушения фосфорно-кальциевого обмена проявились гиперфосфатемией 2,02 ммоль/л, повышением уровня щелочной фосфатазы до 1062,6 ед/л, уровень кальция 2,24 ммоль/л, паратгормон 1239,0—1556,0 пг/мл. На фоне терапии (каль-

цемирин 1 таблетка/сут, альфа D3 тева 0,25—0,5 мкг/сут) уровень паратгормона 2761,0 пг/мл. Диагностирован вторичный гиперпаратиреоз.

В 2018 г. с учетом нарушения фосфорно-кальциевого обмена, увеличения уровня щелочной фосфатазы до 1646 ед/л и паратгормона до 3444 пг/мл к терапии добавлены мимпара (цинакалцет — кальцимиметик с антигиперпаратиреоидным механизмом действия) и ренагель (севеламер — синтетический фосфатсвязывающий препарат, не содержащий кальция, который действует в тонкой кишке, не всасывается и обладает высоким индексом связывания фосфатов, поступающих с пищей).

На фоне терапии сохраняется высокий уровень щелочной фосфатазы 2312,0 г/л и паратгормона 2545,0—5871,0 пг/мл (130—300 пг/мл), кальций 2,59 ммоль/л (2,1—2,5 ммоль/л), фосфор 1,77 ммоль/л (1,13—1,92 ммоль/л). В скобках указаны целевые уровни паратгормона, кальция и фосфора при хронической болезни почек, по данным Национальных клинических рекомендаций [5, 6]. Целевой уровень паратгормона при хронической болезни почек, по данным KDIGO (2009), составляет 130—585 пг/мл [7].

В настоящее время девочка наблюдается с клиническим диагнозом: быстро прогрессирующий гломерулонефрит I типа (анти-БМК+). Нефрогенная гипертензия. Хроническая болезнь почек V стадии. Состояние после имплантации перитонеального катетера. Вторичный гиперпаратиреоз. Кифосколиоз, плюсно-вальгусная установка стоп. Рассматривается вопрос трансплантации почки.

Заключение

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит — актуальная проблема детской нефрологии — может возникнуть внезапно, имеет быстро прогрессирующее течение и неблагоприятные исходы. Ранняя диагностика болезни, своевременная активная патогенетическая терапия иммуносупрессантами, применение экстракорпоральных методов лечения существенно улучшают прогноз. В нашем случае, несмотря на иммуносупрессивную терапию в сочетании плазмаферезом, у пациентки развилась терминальная стадия почечной недостаточности через 3 мес от начала заболевания. Сложности в терапии вызывало и прогрессирование минерально-костных нарушений как проявление осложнений хронической болезни почек.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстро прогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями). Нефрология 2015; 19(6): 73—82. [Shilov E.M., Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Yu.V. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (extracapillary glomerulonephritis with crescent formation). Nefrologiya (Nephrology) 2015; 19(6): 73—82 (in Russ.)]
2. Kasinath V., Yilmam O.A., Uehara M., Jiang L., Ordikhani F., Li X. et al. Activation of fibroblastic reticular cells in kidney

- lymph node during crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2019; 95(2): 310–320. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.040
3. Floria E., Gusti A., Putu N. Rapidly progressive glomerulonephritis in children. *Medicina* 2015; 46(1): 1. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/medicina/article/view/15980>
 4. Piyaphanee N., Ananboontarick C., Supavekin S., Sumboonnanonda A. Renal outcome and risk factors for end-stage renal disease in pediatric rapidly progressive glomerulonephritis. *Pediatr Int* 2017; 59(3): 334–341. DOI: 10.1111/ped.13140
 5. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия 2013; 4: 26–39. [Vetchinnikova O N. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya* (Effective pharmacotherapy) 2013; 4: 26–39 (in Russ.)]
 6. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.). Нефрология и диализ 2011; 1: 33–51. [National recommendations on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian dialysis society (May 2010). *Nefrologiya i dializ* (Nephrology and dialysis) 2011; 1: 33–51 (in Russ.)]
 7. KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disease (CKD—MBD). *Kidney Int* 2009; 113 (Suppl.): 1–130. DOI: 10.1038/ki.2009.188

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Казанский вариант классификации врожденных пороков сердца Джона Кирклина

Л.М. Миролюбов

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

Kazan version of the classification of congenital heart defects of John Kirklin

L.M. Mirolyubov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Статья посвящена анализу классификаций врожденных пороков сердца с практической точки зрения. Представлен вариант собственной классификации врожденных пороков сердца с обоснованием оптимальных сроков хирургической коррекции. Предложенная классификация позволяет прогнозировать возможные критические состояния гемодинамики у детей с пороками сердца как в периоде новорожденности, так и в других возрастных группах. Классификация создает основу для выбора тактики лечения больных с врожденными пороками сердца, используя известные стадии изменений гемодинамики, и применяется в практике кардиологов и кардиохирургов в Республике Татарстан более 15 лет.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, классификация, гемодинамика.

Для цитирования: Миролюбов Л.М. Казанский вариант классификации врожденных пороков сердца Джона Кирклина. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 246–249. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-246-249

The article is devoted to the analysis of classifications of congenital heart defects from a practical point of view. The researchers present their classification of congenital heart defects with the substantiation of optimal terms of surgical correction. The proposed classification allows us to predict possible critical hemodynamic conditions in children with heart defects both in the neonatal period and in other age groups. The classification creates the basis for choosing the treatment tactics of patients with congenital heart defects using the known stages of hemodynamic changes, it has been used by the cardiologists and cardiac surgeons in the Republic of Tatarstan for more than 15 years.

Key words: children, congenital heart disease, classification, hemodynamics.

For citation: Mirolyubov L.M. Kazan version of the classification of congenital heart defects of John Kirklin. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 246–249 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-246-249

Организационные мероприятия, проведенные в последние десятилетия в области сердечной и сосудистой хирургии в рамках целевых программ Правительства Российской Федерации, Министерства здравоохранения РФ под непосредственным контролем главного кардиохирурга Минздрава России академика Л.А. Бокерия, привели к существенному улучшению ситуации по этой специальности в России, в частности в вопросах лечения врожденных пороков сердца. Так, количество операций в Российской Федерации (около 15 тыс. в год) превышает количество детей, родившихся с пороками сердца (12–13 тыс. в год); таким образом, вскоре будет ликвидирована очередность на оперативное лечение [1, 2].

В Республике Татарстан очередь на операции по поводу врожденных пороков сердца ликвидирована в 2005 г. благодаря дополнительному финансированию со стороны президента Республики Татарстан М.Ш. Шаймиева. С тех пор всех детей с врожденными пороками сердца берут на учет с рождения и оперируют в оптимальные сроки, что определяет

минимальный риск развития послеоперационных осложнений и летальных исходов [3]. Известно, что 70% врожденных пороков сердца должны быть прооперированы в течение 1-го года жизни, 28–30% из них — в периоде новорожденности и всего около 30% детей с врожденными пороками сердца можно наблюдать несколько лет, не опасаясь фатальных осложнений порока [1–7].

Для облегчения понимания патологических процессов, происходящих в организме больного с врожденным пороком сердца, а также для упорядочения мышления врачей созданы многочисленные классификации: Е. Тауссиг (1948), S. Marder (1953), I. Littmann и R. Fono (1954), А.Н. Бакулев и Е.Н. Мешалкин (1955), Р. Wood (1956), V. Jonash (1960), классификация НЦССХ им. А.Н. Бакулева (1982), J. Kirklin (1984), J. Perloff (1991), международная классификация и номенклатура врожденных пороков сердца (2000) и т.д. В каждой из упомянутых классификаций выделяются группы врожденных пороков сердца по анатомии, гемодинамике, возможным осложнениям. Эти классификации помогают врачам в изучении врожденных пороков сердца. Однако, на наш взгляд, они слишком громоздки и содержат недостаточное количество регламентирующей информации, которая может стать частью выставленного диагноза и показанием к операции.

© Миролюбов Л.М., 2019

Адрес для корреспонденции: Миролюбов Леонид Михайлович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии Казанского государственного медицинского университета

mirolubov@mail.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Наиболее известной среди кардиологов и кардиохирургов является классификация Джона Кирклина (John Kirklin) 1984 г. — одного из основоположников мировой кардиохирургии:

0-я группа — больные с врожденными пороками сердца с незначительными нарушениями гемодинамики, которые не нуждаются в операции;

1-я группа — больные, состояние которых позволяет провести операцию в плановом порядке (через год и более);

2-я группа — больные, которым операция показана в ближайшие 3–6 мес;

3-я группа — больные с тяжелыми проявлениями врожденных пороков сердца, которых необходимо оперировать в течение нескольких недель;

4-я группа — больные, нуждающиеся в экстренной операции (в течение 48 ч после госпитализации).

В этой классификации четко обозначены группы больных и оптимальные сроки их лечения, что очень важно в тактике лечения. Однако в ней нет названий пороков и причин — показаний к оперативному лечению. Мы решили восполнить этот недостаток на основе анализа возможных, вероятных и наступивших гемодинамических нарушений практически в тех же группах врожденных пороков сердца. Первая версия выглядит следующим образом (рис. 1).

Фетальные коммуникации — артериальный проток, овальное окно и открытый артериальный проток — обеспечивают кровообращение плода и после

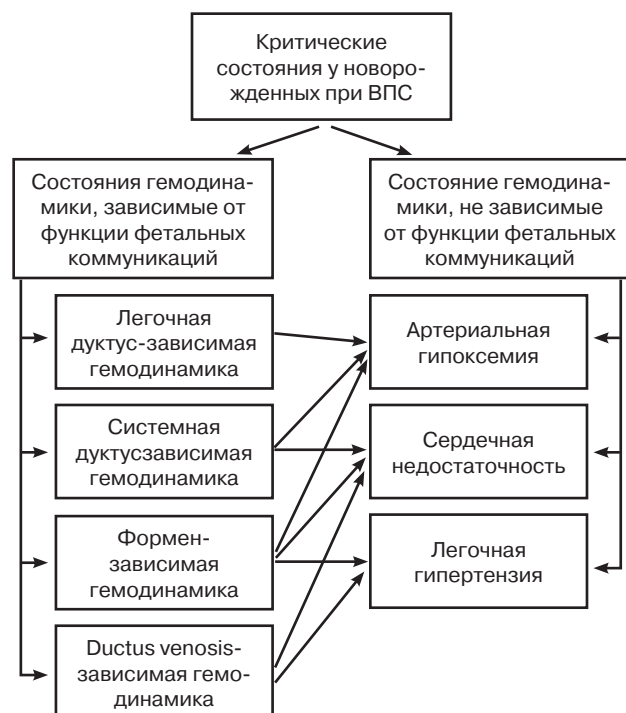


Рис. 1. Схема прогноза критических состояний у новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС). Составлено автором.

Fig. 1. Scheme of prognosis of critical conditions in newborns with congenital heart disease. Composed by the author.

рождения ребенка должны самопроизвольно закрыться. Непредсказуемость их закрытия определяет срочность операции.

Эхокардиоскопия плода — достаточно сложное исследование, и поэтому ее данные не могут иметь 100% достоверность. Усредненные показатели достоверности дородовой диагностики врожденных пороков сердца у плода составляют 80–85%. В ряде случаев у новорожденного порок сердца обнаруживается неожиданно.

Дальнейшая работа над усовершенствованием классификации привела нас к необходимости расшифровки всех остальных случаев лечения больных с врожденными пороками сердца, что мы приводим ниже (рис. 2).

Так называемые критические пороки сердца, которые встречаются у новорожденных, составляют 28–30% от всех врожденных пороков сердца. Однажды допущенная критическая гипоксия или критическая сердечная недостаточность (часто они дополняют друг друга) многократно снижает шансы больного на выжи-

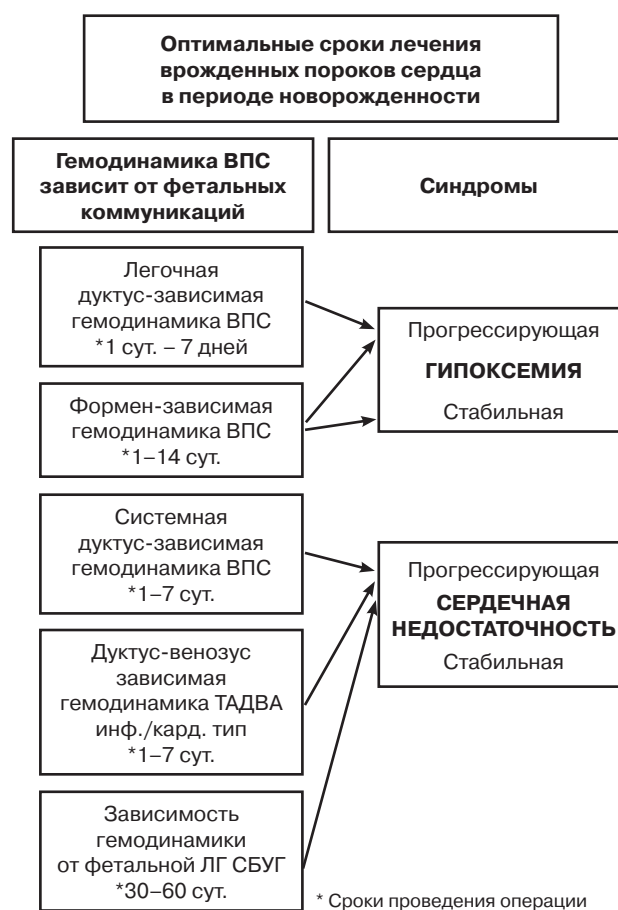


Рис. 2. Оптимальные сроки лечения детей с врожденными пороками сердца в периоде новорожденности (схема). Составлено автором.

ВПС — врожденные пороки сердца; ТАДВЛ — тотальный аномальный дренаж легочных вен; ЛГ — легочная гипертензия; СБУГ — синдром Блада–Уайта–Гарленда; Инф./кард. тип — инфракардиальный тип тотального аномального дренажа легочных вен.

Fig. 2. The optimal timing of treatment congenital heart disease in the neonatal period (scheme). Composed by the author.

дечной недостаточности гиперкинетического типа, которая служит показанием к оперативному лечению. Количество таких больных достигает почти 17%.

Оставшееся 65–70% больных имеют возможность вырасти до 1 года и старше. У выросшего ребенка значительно снижен совокупный операционный риск.

Рекомендуемые сроки проведения оперативного лечения врожденных пороков сердца определены нами на основании данных литературы и личного более чем 20-летнего клинического опыта. Его важный момент — в осознании того, что малая масса и малый возраст пациента служат факторами, усугубляющими и без того высокий риск, связанный с хирургическим вмешательством. Именно хирургические осложнения в отдаленный период после операции можно объяснить высокой гидрофильностью сшиваемых тканей новорожденного и высокой скоростью роста органов и систем в первый год жизни. Исходя из этого положения, считаем, что формула «чем раньше — тем лучше» работает не при всех пороках сердца.

Заключение

Разделение больных на группы, т.е. очередная попытка классификации, впервые была предложена автором, а затем представлена на публичной защите докторской диссертации в стенах Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (научный консультант — академик Л.А. Бокерия) в апреле 2005 г. Для удобства пользования обе части схемы-классификации можно объединить в одну, где по центру представлены синдромы, а справа и слева — группы больных с врожденными пороками сердца. В 2002 г. эта схема в качестве диагностического и лечебного алгоритма была включена в приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан по диагностике

и лечению врожденных пороков сердца. С этого же года она успешно применяется в детской кардиологической и кардиохирургической практике на всей территории Республики Татарстан. За прошедшие более 15 лет ее внедрили в практику в Тюменской области, Ханты-Мансийском округе, в Казахстане.

Безусловно, описанная классификация — лишь небольшая часть значительных организационных мероприятий Минздрава РТ, приведших к стабильному и высокоэффективному оказанию помощи детям с врожденными пороками сердца не только в Татарстане, но и в Приволжском федеральном округе. Благодаря единой платформе понимания подходов к лечебной тактике при врожденных пороках сердца в нашей республике упростился диалог между врачами первичного звена и узкими специалистами за счет четкого разделения групп больных, нуждающихся в однотипном лечении, на экстренных, срочных, отсроченных и «плановых» пациентов.

Разработанная нами классификация не противоречит, а дополняет всемирно признанную классификацию Джона Кирклина, выставляя гемодинамически обоснованные показания к операции. С учетом современных тенденций по компьютеризации процессов диагностики и лечения предложенная классификация может послужить базой для создания электронных алгоритмов, которые облегчат работу дистанционного консультирования больных. Ко всем перечисленным качествам следует добавить обоснованную определенность в последовательности выполнения оперативных вмешательств при наличии у пациента сочетанной врожденной патологии, например, врожденные пороки сердца + патология желудочно-кишечного тракта, врожденные пороки сердца + патология мочеполовой системы, головного мозга и др.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечная и сосудистая хирургия. М.: Медицина, 1996; 1248. [Burakovskiy V.I., Bokeria L.A. Heart and vascular surgery. Moscow: Meditsina, 1996; 1248 (in Russ.)]
2. Болезни сердца и сосудов. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1992; 2: 250. [Heart and vascular diseases. E.I. Chazov (ed.). Moscow: Meditsina, 1992; 2: 250 (in Russ.)]
3. Миролюбов Л.М. Врожденные пороки сердца у новорожденных и детей первого года жизни. Казань, 2008; 149. [Mirolyubov L.M. Congenital heart defects in newborns and children of the first year of life. Kazan, 2008; 149 (in Russ.)]
4. Симонова Л.В. Врожденные пороки сердца у детей. М., 2005; 352. [Simonova L.V. Congenital heart defects in children. Moscow, 2005; 352 (in Russ.)]
5. Крымский Л.Д. Патологическая анатомия врожденных пороков сердца и осложнений после их хирургического лечения. М.: Медицина, 1963; 423. [Krymsky L.D. Pathological anatomy of congenital heart defects and complications after their surgical treatment. Moscow: Meditsina, 1963; 423 (in Russ.)]
6. Белоконь Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. М., 1990; 352. [Belokon N.A., Podzolkov V.P. Congenital heart defects. Moscow, 1990; 352 (in Russ.)]
7. Mavroudis C., Backer C.L. Pediatric Cardiac Surgery. 2003; 1218.

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Неврологические осложнения острых средних отитов у детей

И.Г. Андреева¹, Р.Н. Мамлеев^{1,2}, А.Д. Евдокимова², А.Ф. Галиуллина²¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия;²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Neurological complications of acute otitis media in children

I.G. Andreeva¹, R.N. Mamleev^{1,2}, A.D. Evdokimova², A.F. Galiullina²¹Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia;²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Осложнения острого среднего отита остаются нерешенной проблемой в педиатрии, поскольку нередко приводят к инвалидизации детей. Наиболее драматичными осложнениями острых гнойных средних отитов являются поражения нервной системы. Неврологические осложнения включают как интракраниальные поражения ЦНС (менингиты, энцефалиты, абсцессы головного мозга), так и нейропатии черепных нервов. Нами представлены клинические наблюдения различных неврологических осложнений средних отитов, проведен анализ диагностических и лечебных ошибок, показаны пути решения этой трудной проблемы.

Ключевые слова: дети, острый средний отит, мастоидит, менингит, энцефалит, нейропатии черепных нервов, врачебные ошибки.

Для цитирования: Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д., Галиуллина А.Ф. Неврологические осложнения острых средних отитов у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 250–255. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-250-255

The complications of acute otitis media remain an unsolved problem in pediatrics, as they often lead to disability of children. The damage to the nervous system is the most dramatic complications of acute purulent otitis media. Neurological complications include both intracranial lesions of the central nervous system (meningitis, encephalitis, brain abscesses) and neuropathy of the cranial nerves. We presented clinical cases of various neurological complications of otitis media, analyzed diagnostic and therapeutic errors and showed the ways to solve this difficult problem.

Key words: children, acute otitis media, mastoiditis, meningitis, encephalitis, neuropathy of cranial nerves, medical errors.

For citation: Andreeva I.G., Mamleev R.N., Evdokimova A.D., Galiullina A.F. Neurological complications of acute otitis media in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 250–255 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-250-255

Заболееваемость острым средним отитом в детском возрасте по-прежнему остается высокой: в структуре всей лор-патологии у детей в Российской Федерации она составляет 25–40% [1]. Почти 95% детей переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита за первые 7 лет жизни [2]. Мастоидит – острое или хроническое деструктивное воспаление слизистой оболочки, периоста и костной основы ячеистой структуры сосцевидного отростка – считается наиболее изученной формой осложненного среднего отита [3–5]. Анализ причин развития осложненных

форм острого среднего отита показывает, что их процент не снижается, а в лечении осложнений хирургическая тактика остается ведущей [6, 7].

Наиболее тяжелые осложнения острых гнойных отитов – поражения нервной системы. Они включают как поражения ЦНС (менингиты, менингоэнцефалиты, абсцессы головного мозга, тромбозы синусов) [8], так и патологию черепных нервов [9]. В лор-отделении Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ) за период с 2009 по 2018 г. проведено 182 антромастодотомии. В нашей практике встретились такие неврологические осложнения мастоидитов, как отогенные менингиты, церебеллит, стволовой энцефалит, абсцессы височной доли мозга и мозжечка, тромбозы кавернозного, поперечного и сигмовидного синусов, тромбозы внутренней яремной вены, эпидуральные абсцессы.

Нейропатии черепных нервов также остаются серьезной проблемой: при острых средних отитах могут отмечаться поражения V, VI, VII, VIII и IX пар черепных нервов, как по отдельности, так и в сочетании [10–12]. При вовлечении в воспалительный процесс верхушки пирамиды височной кости появляется синдром, описанный G. Gradenigo: гнойный

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Андреева Ирина Геннадьевна – врач-оториноларинголог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9669-2707

e-mail: arisha.andreeva2008@mail.ru

Мамлеев Раушан Нулович – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7849-3202

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Евдокимова Алена Дмитриевна – студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета

Галиуллина Аделя Фаилевна – врач-ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

средний отит, паралич отводящего нерва и сильные головные боли по ходу первой ветви тройничного нерва (n. ophthalmicus) [13, 14].

Цель статьи — обобщить неврологические осложнения острых средних отитов у детей, на примере наших клинических наблюдений проанализировать ошибки диагностики и лечения, обратить особое внимание педиатров на неврологические аспекты течения отитов.

Наблюдение 1. Классический синдром Граденго. Больная Р., 5 лет, заболела остро 7.05.2015: резко поднялась температура до 40 °С, появилась многократная рвота, сонливость и сильная боль в правом ухе. Педиатр назначил симптоматическое лечение. 9.05.2015 госпитализирована в центральную районную больницу, где получала инфузионную терапию, амоксициллин/клавуланат в дозе 45 мг/кг/сут внутрь. 11.05.2015 состояние ухудшилось, появилась диплопия, усилилась рвота. 12.05.2015 температура нормализовалась, к лечению добавлена УВЧ-терапия на правое ухо. Вечером развился сходящийся страбизм, снова повысилась температура до фебрильной. 13.05.2015 осмотрена офтальмологом, на глазном дне — застойный диск зрительного нерва. На 8-й день болезни осмотрена лор-врачом и экстренно направлена в ДРКБ МЗ РТ.

При поступлении 15.05.2015 сознание ясное, больная вялая, крайне негативно реагирует на осмотр (сильная боль при дотрагивании до головы, боль в правом ухе), жалобы на рвоту, двоение в глазах, температура тела 39,9 °С. Неврологический статус: сходящийся страбизм, выраженная гиперестезия по ходу ветвей тройничного нерва справа, лицо симметрично, слезотечения нет. Менингеальные знаки отрицательные. Лор-статус: нос и зев без патологии, левое ухо без патологии, правое — наружный слуховой проход свободный, барабанная перепонка мутная, гиперемизованная, резко отечная, выбухает, опознавательных знаков нет. Общий анализ крови: лейкоцитоз до $16,6 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез, СОЭ 61 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 7,62 мг/дл. На мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии (МСКТ) височных костей и головного мозга с контрастированием — тотальное снижение пневматизации и деструкция в области мелких клеток сосцевидного отростка правой височной кости, участки разрежения в области пирамиды височной кости справа; признаки эпидурального абсцесса над сигмовидным синусом (рис. 1).

На основании полученных данных выставлен диагноз: правосторонний острый средний отит, осложненный мастоидитом, петрозитом, синдром Граденго. Произведена экстренная правосторонняя антромастоидотомия со вскрытием эпидурального абсцесса. Признаков тромбоза сигмовидного синуса нет. В полости сосцевидного отростка желтый гной, грануляции. При бактериологическом исследо-

вании гноя обнаружен *Streptococcus* spp. Назначения: цефтриаксон, трамадол, фраксипарин, ондансетрон, преднизолон, раствор магния сульфата, кортексин, витамины В₁, В₁₂, диакарб. На 3-й день госпитализации боли по ходу ветвей тройничного нерва купировались, на 5-й день диплопия разрешилась. При контрольном осмотре через 2 мес: сходящийся страбизм купировался.

Анализируя данный случай, можно констатировать следующие тактические ошибки, усугубившие течение отита: 1) несвоевременный осмотр лор-врачом (ни в дебюте оталгии, ни с началом «второй волны» лихорадки) и невыполненный тимпаноцентез; 2) синдром рвоты не расценен как проявление менингизма; 3) агрессивность физиотерапевтического лечения; 4) пероральный прием антибиотика на фоне рвоты.

Нейропатия VII пары черепных нервов при остром отите — самая частая среди других нейропатий. Она обусловлена токсическим действием продуктов метаболизма микробов через дегисценции («природные окна») барабанного отдела костного канала лицевого нерва или в результате деструкции его стенок. Дегисценции предупреждают сдавливание нерва в костном канале, встречаются в 5–83% случаев, часть их имеет тенденцию к постепенному зарастанию [15, 16]. Возникновение нейропатии лицевого нерва при остром мастоидите служит показанием к экстренной антромастоидотомии. За 9 лет в лор-отделении ДРКБ МЗ РТ прооперированы 7 детей с остро возникшей нейропатией лицевого нерва на фоне среднего отита. В течение 1 мес после операции явления нейропатии купировались. Ятрогенные поражения лицевого нерва после операции на ухе крайне редки; наиболее уязвимой областью для хирургической травмы лицевого нерва являются два участка: область второго «колена», т.е. переход из барабанного отдела

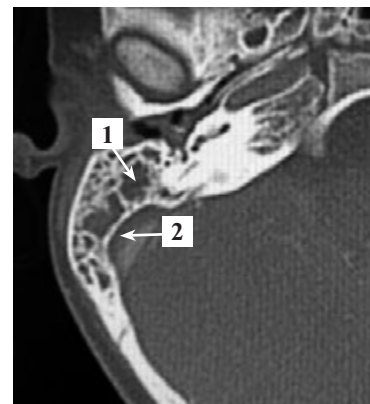


Рис. 1. Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томограмма правой височной кости больной Р., 5 лет: снижение пневматизации клеток сосцевидного отростка (стрелка 1), Признаки эпидурального абсцесса (стрелка 2).
Fig. 1. Multispiral x-ray computed tomography of the right temporal bone of the patient P., 5 years. Reduced pneumatization of mastoid cells. Signs of an epidural abscess.

в мастоидальный, а также область дистального отдела мастоидального отдела перед входом в шило-сосцевидное отверстие [17].

Наблюдение 2. Поражение VII пары черепных нервов. Больной С., 5 лет, поступил 5.05.2018 в лор-отделение ДРКБ МЗ РТ с жалобами на асимметрию лица, незакрытие правого глаза, отсутствие движения брови справа, слезотечение из правого глаза, боли в правом ухе и снижение слуха. 24.04.2018 появились температура тела 38 °С, сильная головная и ушная боль, гноетечения не было. лор-врачом назначен амоксициллин/клавуланат внутрь, ушные капли рифамицина, деконгестанты, жаропонижающие. Состояние больного улучшилось, болевой синдром купировался. Однако 4.05.2018 появилась асимметрия лица.

При поступлении сознание ясное, температура тела 36,2 °С. Общий анализ крови в пределах нормы. Осмотрен лор-врачом: правое ухо — барабанная перепонка гиперемирована, отечна, выбухает в передних и задних отделах, просвечивает гной, опознавательные знаки ступеваны. Заушная область болезненна при пальпации и перкуссии, не гиперемирована. Наблюдается периферический парез мимических мышц, носогубная складка сглажена справа, движение брови справа отсутствует, угол рта подтягивается влево, лагофтальм справа, что соответствует парезу IV степени по шкале House—Brackmann [18, 19]. По данным МСКТ височных костей и головного мозга с контрастированием от 5.05.2018: тотальное снижение пневматизации ячеек сосцевидного отростка правой височной кости за счет гиподенсивного содержимого, признаки костной деструкции отдельных ячеек сосцевидного отростка, слуховые косточки в толще содержимого, их цепь не нарушена. Экстренно выполнены антромастоидотомия и тимпаноцентез. В послеоперационном периоде получал преднизолон 3 мг/кг/сут, цефтриаксон, витамины В₁, В₆, никотиновую кислоту, супрастин, фуросемид. Вторичные швы на рану наложены через 5 дней. При выписке нейропатия лицевого нерва полностью купировалась (I степень по шкале House—Brackmann).

В литературе представлены две классификации определения степени пареза VII пары черепных нервов: House—Brackmann Scale и Sunnybrook Facial Grading System, чаще используется первая [20]. Знание шкалы House—Brackmann обязательно лор-врачами, неврологами, челюстно-лицевыми хирургами, нейрохирургами, а также педиатрами для точной интерпретации динамики периферической нейропатии лицевого нерва. В описанном случае следует выделить несвоевременное проведение отоскопии и тимпаноцентеза, а также низкие дозы стартового антибиотика.

В своей практике при лечении осложненных отитов мы только один раз столкнулись с токсиче-

ским поражением слухового анализатора (VIII пары) на фоне петрозита и менингоэнцефалита.

Наблюдение 3. Больной П., 2 года, поступил 8.03.2018 в ДРКБ МЗ РТ с жалобами на выделения из левого уха, резкую слабость, сонливость, насморк, повышение температуры тела до 39 °С. Болен ОРВИ с 3.03.2018. 7.03.2018 отмечался эпизод падения с высоты собственного роста, осмотрен нейрохирургом, данных в пользу черепно-мозговой травмы не выявлено; педиатром диагностирован острый тонзиллофарингит, назначен цефиксим. 8.03.2018 появилась оторрея слева, ухудшилось самочувствие.

При поступлении в ДРКБ неврологический статус: оглушение 1–2-й степени; мышечный тонус снижен в конечностях; менингеальные знаки положительные (ригидность затылочных мышц). Лор-статус: носовое дыхание затруднено с обеих сторон, зев гиперемирован; правое ухо — наружный слуховой проход свободный, барабанная перепонка матовая, инъецирована сосудами, выбухает, опознавательные знаки ступеваны; левое ухо — наружный слуховой проход со скудным гноем, отек околоушной области слева, незначительная болезненность сосцевидного отростка, барабанная перепонка матовая, отечная, центральная перфорация с «пульсирующим рефлексом». В общем анализе крови лейкоцитоз до $25,4 \cdot 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом (93,4%), СРБ 38,43 мг/дл. В ликворе плеоцитоз до 308 клеток нейтрофильного характера. По данным МСКТ височных костей и головного мозга: признаки двустороннего мастоидита, расплавления верхушки пирамиды височной кости слева с деструкцией ее верхней стенки, граничащей со средней черепной ямкой, очаги пониженной плотности с нечеткими контурами левой височной доли и теменной доли.

Поставлен диагноз: двусторонний острый средний отит, осложненный двусторонним гнойным мастоидитом, гнойно-деструктивным петрозитом слева, вторичным менингоэнцефалитом. Произведены экстренная расширенная двусторонняя антромастоидотомия, шунтирование барабанной перепонки слева. Признаков тромбоза сигмовидного синуса нет. В полости сосцевидного отростка гной, грануляции, отмечается выраженная деструкция кости. Ребенок получал цефотаксим; после операции проведена ревизия терапии: назначены меропенем, дексаметазон, переливание эритроцитарной массы, ацетазоламид, фуросемид, трамадол, конвулекс, кортексин, иммуноглобулин человека, витамины В₁, В₆. 11.03.2018 наблюдались судорожные подергивания правой половины туловища. После получения результатов бактериологического исследования гноя из уха и ликвора (обнаружен *Streptococcus pneumoniae*) проведена смена меропенема на цефтриаксон. 27.03.2018 на МРТ головного мозга обнаружены признаки энцефалита преимущественно с поражением левой височной доли, субдуральной

гигромы левого полушария. При контрольном осмотре через 3 мес лор-органы без патологических изменений; сурдологом констатирована левосторонняя сенсоневральная тугоухость 4-й степени.

Анализируя данный клинический случай, следует отметить следующие погрешности: 1) уже при первом визите в больницу ребенка с гипертермией в течение 5 сут требовалось проведение отоскопии; 2) стартовым антибиотиком в отсутствие вакцинации превенаром был «неантипневмококковый» цефиксим; 3) дексаметазон был назначен уже после начала лечения «антипневмококковым» цефотаксимом. Последнее имеет особое значение: торможение дексаметазоном индуцированного продуктами распада бактерий высвобождения цитокинов снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера, уменьшает повреждение нервной ткани, снижает внутричерепное давление и улучшает прогноз (в том числе по состоянию слухового анализатора) [21].

Пожалуй, самым сложным и показательным в нашей практике был случай, приведший к грубому синдрому двигательных нарушений — тетрапарезу вследствие отогенного церебеллита и стволового энцефалита.

Наблюдение 4. Больная Г., 1 год 1 мес, поступила 14.10.2017 в ДРКБ МЗ РТ. Больна с 09.10.2017, когда поднялась температура тела до субфебрильной. В анамнезе за неделю до настоящего заболевания — «острый тонзиллит», была пролечена амоксициллином и цефиксимом. На фоне жаропонижающих субфебрильная лихорадка сохранялась. С 12.10.2017 состояние стало ухудшаться, температура поднялась до фебрильной, госпитализирована в центральную районную больницу. На фоне терапии цефтриаксоном лихорадка уменьшилась, однако 13.10.2017 у девочки на фоне инфузионной терапии начались тонико-клонические судороги, она была переведена в реанимацию, где развилось брадикапноэ, потребовавшее перевода на искусственную вентиляцию легких. Верификация диагноза затруднялась тем, что мама давала дочери ацетилсалициловую кислоту, что вызвало подозрение на синдром Рея. В общем анализе крови отмечался нормальный уровень лейкоцитов, но выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево (29% палочкоядерных нейтрофилов) не оставлял сомнений в бактериальной природе инфекции. После срочно проведенной РКТ и выявления признаков умеренного отека головного мозга пациентка была транспортирована в отделение реанимации ДРКБ РТ.

Неврологический статус при поступлении: оглушение 1–2-й степени, сопор, кома I. Мышечный тонус в конечностях повышен. Симптом Кернига положительный. Отсутствие тахикардии вкупе с эпизодом артериальной гипертензии могло быть следствием раздражения менингеальных оболочек на фоне интракраниальной гипертензии (феномен

Кушинга); еще одним «вагусным» феноменом была миграция водителя ритма на ЭКГ. Осмотр лор-врачом: разлитая гиперемия зева, из носа скудное отделяемое, барабанная перепонка (с обеих сторон) серая, матовая, опознавательные знаки незначительно сглажены. Проведен парацентез, получен скудный вязкий секрет. В общем анализе крови: лейкоцитоз $15,3 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез (75,5%); СРБ 24,6 мг/дл. Проведена люмбальная пункция: получен мутный, желтоватый ликвор под небольшим давлением, выраженный плеоцитоз (53,7 тыс/мкл) с преобладанием нейтрофилов (85%).

По данным МСКТ височных костей и головного мозга с контрастным усилением от 14.10.2017 (рис. 2–4) выявлены признаки двустороннего среднего отита, зоны пониженной плотности в базальных

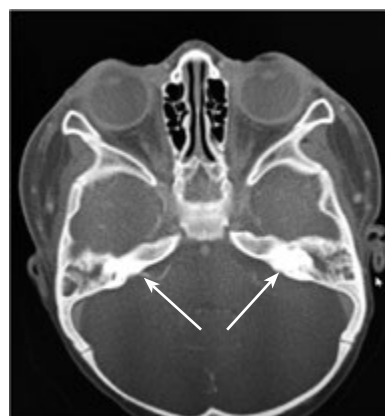


Рис. 2. Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томограмма височных костей и головного мозга больной Г., 1 год: снижение пневматизации клеток сосцевидного отростка (указано стрелками) — двусторонний острый мастоидит.

Fig. 2. Multispiral x-ray computed tomography of temporal bones and brain of patient G., 1 year. Reduced pneumatization of mastoid cells — bilateral acute mastoiditis.

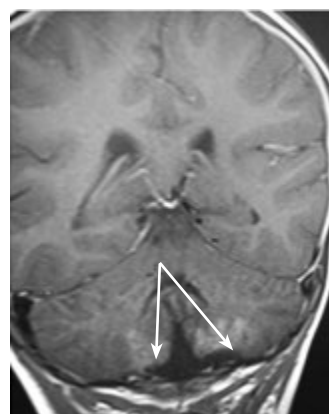


Рис. 3. Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томограмма головного мозга больной Г., 1 год: зоны пониженной плотности в базальных отделах полушарий мозжечка — церебеллит (указано стрелками).

Fig. 3. Multispiral x-ray computed tomography of the brain of the patient G., 1 year. Zones of reduced density in the basal hemispheres of the cerebellum — cerebellitis.



Рис. 4. Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томограмма головного мозга больной Г., 1 год: зоны пониженной плотности в продолговатом мозге — энцефаломиелит (указано стрелкой).

Fig. 4. Multispiral x-ray computed tomography of the brain with contrast enhancement of the patient G., 1 year. Areas of low density in the medulla oblongata — encephalomyelitis.

отделах полушарий мозжечка, продолговатом мозге (церебеллит, энцефаломиелит). При бактериологическом исследовании гноя из уха и ликвора роста микроорганизмов не получено, однако, учитывая прививочный анамнез ребенка, предполагалась пневмококковая этиология. 14.10.2017 экстренно проведена операция: двусторонняя антромастоидотомия, шунтирование барабанных перепонок с обеих сторон титановыми шунтами. Назначены меропенем, иммуноглобулин, дексаметазон, инфузионная терапия растворами глюкозы и гипертоническим раствором NaCl, диакарб, глиатилин, витамины B₁, B₆.

Снижение уровня прокальцитонина с 10,2 нг/мл (16.10.2017) до 4,33 нг/мл (17.10.2017) и его нормализация (0,22 нг/мл от 25.10.2017), а также прогрессивное снижение уровня СРБ и санация ликвора свидетельствовали об адекватности антибиотикотерапии. Лейкоцитоз ($24,9 \cdot 10^9/\text{л}$ от 24.10.2017), сопровождавшийся нейтрофилезом (86%) и тромбоцитозом ($582 \cdot 10^9/\text{л}$) был расценен как побочное действие дексаметазона, курс которого был пролонгирован (по данным МРТ от 20.10.2017 сохранялись признаки стволового энцефалита, церебеллита, менингита). При переводе в отделение нейрореабилитации сохранялся неврологический дефицит:

внимание неустойчивое, команды не выполняет, крупноразмашистый нистагм вправо, ограничение движений глазных яблок влево, плохо удерживает голову, не сидит, не стоит; к игрушкам пытается тянуться левой рукой, захватывает, слабо удерживает. Мышечный тонус в верхних конечностях снижен, в нижних конечностях повышен по пирамидному типу. Ограничено тыльное пассивное сгибание стоп. Нейрофункциональный диагноз: синдром глазодвигательных нарушений, грубый синдром двигательных нарушений (тетрапарез, грубее справа), цереброастенический синдром.

Представленный случай демонстрирует стандартные ошибки: 1) назначение на догоспитальном этапе амоксициллина в очень низких дозах (25 мг/кг/сут); 2) последующее назначение цефиксима — препарата с низкой антипневмококковой активностью в отсутствие вакцинации превенаром; 3) отсутствие своевременной отоскопии с учетом феномена «второй волны»; 4) отсутствие своевременного тимпаноцентеза (до поступления в ДРКБ); 5) назначение антибиотиков, проникающих через гематоэнцефалический барьер, не предварялось введением дексаметазона, что привело к более тяжелому течению отогенной нейроинфекции.

Заключение

Неврологические осложнения острого среднего отита остаются значительной проблемой для педиатрии даже в XXI веке. В то же время констатация типичных ошибок и погрешностей в диагностике и лечении средних отитов у детей позволяет утверждать, что недопущение этих ошибок в повседневной практике, углубление знаний по клинической фармакологии антибактериальных средств и гормональных противовоспалительных препаратов, обязательная вакцинация против наиболее значимого отитогенного возбудителя — пневмококка, своевременные отоскопия и тимпаноцентез, раннее выявление менингеальных знаков, проведение нейровизуализации, знание шкалы House—Brackmann, тесное взаимодействие оториноларингологов, неврологов и педиатров помогут снизить частоту и выраженность отогенных поражений нервной системы у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. МАКМАХ, 2010; 128. [Kozlov R.S. Pneumococci: lessons from the past — a view into the future. МАКМАХ 2010, 128 (in Russ.)]
2. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Под ред. С.В. Рязанцева. СПб: Полифорум Групп, 2014; 40. [Abdulkerimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel' V.I., Ryazantsev S.V., Svistushkin V.M. Etiopathogenetic therapy of acute otitis media. S.V. Ryazantsev (ed.). SPb: Poliforum Grupp, 2014; 40 (in Russ.)]
3. Чистякова В.Р. Отоанtritы у новорожденных и грудных детей. Детская оториноларингология. Руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: Медицина, 2005; 459—494. [Chistyakova V.R. Otitis in newborns and infants. Pediatric otorhinolaryngology. Guide for doctors. M.R. Bogomilskiy, V.R. Chistyakova (eds). Moscow: Meditsina, 2005; 459—494 (in Russ.)]

4. Mustafa A., Debry Ch., Wiorowski M., Martin E., Gentine A. Treatment of acute mastoiditis: report of 31 cases over a ten-year period. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2004; 125(3): 165–169.
5. Niv A., Nash M., Slovik Y., Fliss D.M., Kaplan D., Leibovitz E. et al. Acute mastoiditis in infancy: the Soroka experience: 1990–2000. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(11): 1435–1439.
6. Красножен В.Н., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д. Анализ причин развития осложненных форм острого среднего отита у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2018; 63(5): 202–206. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-202-206 [Krasnozhen V.N., Andreeva I.G., Mamleev R.N., Evdokimova A.D. Analysis of causes of developing complicated forms of acute otitis media in children. *Ros Vestn Perinatol i Peditr (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2018; 63(5): 202–206 (in Russ.)]
7. Мамлеев Р.Н., Андреева И.Г., Галиуллина А.Ф. Ошибки в антибактериальной терапии острого среднего отита у детей. Здоровье человека в XXI веке. XI Российская научно-практическая конференция с международным участием. Сборник научных статей. Под ред. С.С. Ксембаева. Казань: ИД «МедДок», 2019; 472–476. [Mamleev R.N., Andreeva I.G., Galiullina A.F. Errors in antibacterial therapy of acute otitis media in children. Human health in the XXI century. XI Russian scientific-practical conference with international participation. Compilation of scientific articles. S.S. Ksembaev (ed.). Kazan: Publishing House «Meddock», 2019; 472–476 (in Russ.)]
8. Mameli C., Genoni T., Madia C., Doneda C., Penagini F., Zucconi G. Brain abscess in pediatric age: a review. *Childs Nerv Syst* 2019; 35(7): 1117–1128. DOI: 10.1007/s00381-019-04182-4
9. Özkaçmaz S. Acute otitis media associated with Gradenigo syndrome and transverse sinus thrombosis: a case report. *J Int Med Res* 2019; 47(3): 1348–1352. DOI: 10.1177/0300060518823404
10. Caddeo G., Skabar A., Gregori M., Barbi E., Cozzi G. Child with intermittent diplopia after otitis media. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; pii: edpract-2018-316307. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316307
11. Colella-Santos M.F., Donadon C., Sanfins M.D., Borges L.R. Otitis Media: Long-Term Effect on Central Auditory Nervous System. *BioMed Res Int* 2019; 2019: 8930904. DOI: 10.1155/2019/8930904
12. Косыков С.Я., Носуля Е.В., Перич Б. Отогенные внутричерепные осложнения: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Вестник оториноларингологии* 2014; 1: 64–69. [Kosyakov S.Ja., Nosulya E.V., Perich B. Otogenic intracranial complications: actual issues of diagnosis and treatment. *Vestnik otorinolaringologii* 2014; 1: 64–69 (in Russ.)]
13. Красножен В.Н., Андреева И.Г. Петрозит, осложненный тромбозом кавернозного синуса, менингитом. *Вестник оториноларингологии* 2015; 4: 44–46. DOI: 10.17116/otorino201580444-46 [Krasnozhen V.N., Andreeva I.G. Petrositis complicated by cavernous sinus thrombosis, meningitis. *Vestnik otorinolaringologii* 2015; 4: 44–46 (in Russ.)]
14. Матвеева Т.В. Семиотика поражения черепных нервов с методикой их обследования. Казань: Слово, 2006; 152. [Matveeva T.V. Semiotics of cranial nerve damage with the method of their examination. Kazan: Word, 2006; 152 (in Russ.)]
15. Полуниин М.М., Рахманова И.В., Матроскин А.Г. Хирургические особенности строения барабанной полости у детей от рождения до 3 лет. *Вестник оториноларингологии* 2012; 3: 24–25. [Polunin M.M., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G. Surgical features of the structure of the tympanic cavity in children from birth to 3 years. *Vestnik otorinolaringologii* 2012; 3: 24–25 (in Russ.)]
16. Полуниин М.М., Иваненко А.М., Поляков А.А. Некоторые особенности клинического течения мастоидита у детей. *Вестник оториноларингологии* 2014; 6: 17–19. DOI: 10.17116/otorino2014617-19 [Polunin M.M., Ivanenko A.M., Polyakov A.A. Some features of the clinical course of mastoiditis in children. *Vestnik otorinolaringologii* 2014; 6: 17–19 (in Russ.)]
17. Стратиева О.В. Клиническая анатомия уха: Учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2004; 271. [Stratieva O.V. Clinical anatomy of the ear. Textbook. SPb.: Spetslit, 2004; 271 (in Russ.)]
18. Vrabec J.T., Backous D.D., Djalilian H.R., Gidley P.W., Leonetti J.P., Marzo S.J. et al. Facial nerve grading system 2.0. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140:445–450. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.12.031
19. Scheller C., Wienke A., Tatagiba M., Gharabaghi A., Ramina K.F., Scheller K. et al. Interobserver variability of the House-Brackmann facial nerve grading system for the analysis of a randomized multi-center phase III trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159(4): 733–738. DOI: 10.1007/s00701-017-3109-0
20. Neely J.G., Cherian N.G., Dickerson C.B., Nedzelski J.M. Sunnybrook Facial Grading System: Reliability and Criteria for Grading. *Laryngoscope* 2010; 120: 1038–1045. DOI: 10.1002/lary.20868
21. Davis L.E. Acute Bacterial Meningitis. *Continuum* 2018; 24(5, Neuroinfectious Disease): 1264–1283. DOI: 10.1212/CON.0000000000000660

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Конфликт интересов:

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

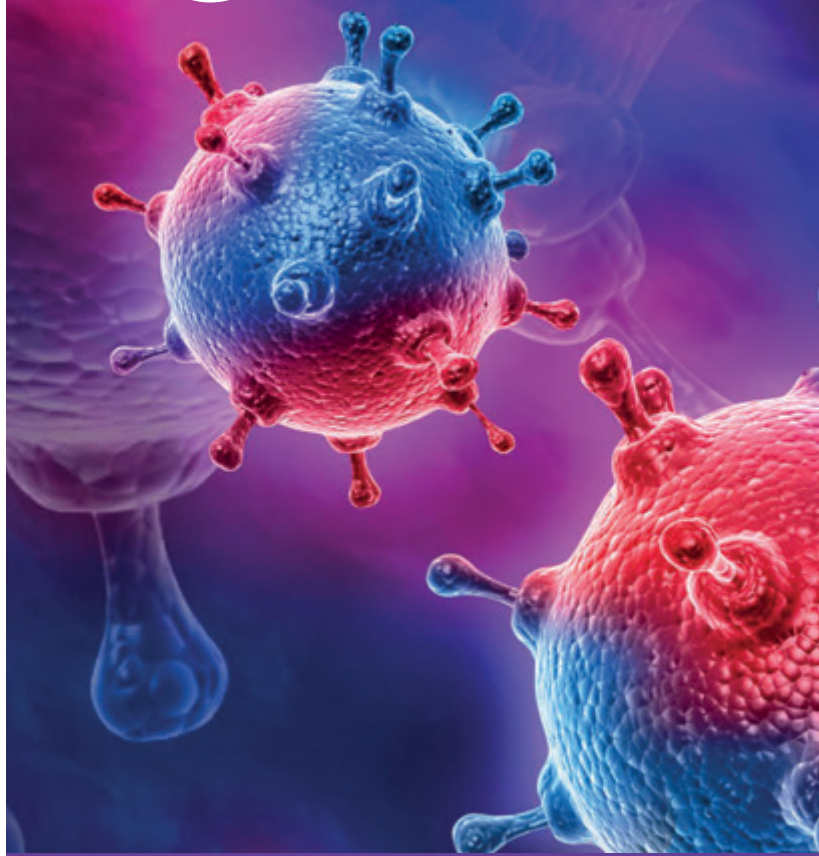
Conflict of interest:

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



**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**

М+Э МЕДИ Экспо

Подробная информация на сайте: mediexpo.ru