

АЦИПОЛ®: ЧТОБЫ ДИСКОМФОРТ В КИШЕЧНИКЕ ПРОШЕЛ!



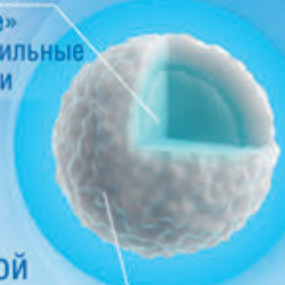
**БИОКОМПЛЕКС ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ:
НОРМАЛИЗУЕТ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА,
УКРЕПЛЯЕТ ИММУНИТЕТ**

Для всей семьи

- Достоверно снижает выраженность и продолжительность ААД на 40%¹
- Способствует более быстрому купированию симптомов в комплексной терапии ЧБД с осложненными формами респираторной патологии²
- Повышает эффективность базисной терапии вирусных ОКИ в 2 раза³

ПРОБИОТИК:

«Живые»
ацидофильные
бактерии



ПРЕБИОТИК:

Кефирный
полисахарид



**LGG+БИФИДОБАКТЕРИИ В КАПЛЯХ.
МАКСИМАЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ (1,5 МЛРД)
ЖИВЫХ БАКТЕРИЙ⁴**

Для детей 0-3

Полезные бактерии в составе Аципол Малыш помогают:

- Уменьшить проявления кишечных колик⁵
- Нормализовать стул, сократить другие симптомы дисбактериоза
- Снизить риск проявлений атопического дерматита на 65%⁶
- Укрепить иммунитет



* при дисбактериозе

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. О. В. Молочкова, О. В. Кладова, А. А. Новокшонов, Н. Л. Вальц, Ю. В. Компаниец, Н. Л. Гришкевич. Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у детей лактозосодержащим пробиотиком. Детские инфекции 2016, №4, С. 37–41. 2. Целипанова Е.Е. Клинико-лабораторная оценка биологического препарата аципол у детей с респираторной патологией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2001; Гордеев А.В., Пискунова С.Л., Черникова А.А. Оптимизация терапии ОРВИ у детей в период пандемии гриппа // Детские инфекции. – 2011. – № 4. – С.52–56. 3. Феклисова Применение лактозосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике. Педиатрия №2, 2007. С.124. 4. Среди пробиотиков – БАД в каплях для новорожденных, зарегистрированных и продающихся на территории РФ по состоянию на август 2019 согласно реестру свидетельств о государственной регистрации (в рамках ТС ЕвразЭС) и IQVIA: Аципол Малыш содержит 1,5 млрд бактерий. Другие пробиотики в каплях – 100 млн – 1 млрд. 5. Xinias I, et al. Innovative Dietary Intervention Answers to Baby Colic. Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition. 2017;20(2):100–106. doi:10.5223/pghn.2017.20.2.100. 6. Viljanen M, Kuitunen M, Haahela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. Pediatr Allergy Immunol 2005a; 16:65–71.



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 64

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2019

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 № 643

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 ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия

Асманов А.И. к.м.н., г. Москва, Россия

Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ,

г. Саранск, Россия

Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия

Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия

Запруднов А.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия

Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Малиевская 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

Харитонов Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия

Вялова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия

Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан

Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Гнусев 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., г. Минск, Белоруссия

Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия

Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия

Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 64

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

6.2019

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
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

Melnikov I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark
Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia
Perenovskaya 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
Chepurina 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 Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers

Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 643

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

ПЕРЕДОВАЯ

Алимова И.Л.

Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Волынец Г.В.

Современный взгляд на лечение хронического гепатита С у детей и подростков

Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А.

Lactobacillus rhamnosus GG: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С.

Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации

Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Куринная О.С., Зеленова М.А., Юров И.Ю.

Алгоритм диагностического поиска при нарушении формирования познавательных функций у детей, родившихся недоношенными

Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Филькина О.М., Кочерова О.Ю., Долотова Н.В.

Медико-социальная характеристика семей и психологические особенности матерей детей, родившихся с массой тела менее 1500 г

Гасанов С.Ш., Садыгова Ш.А., Бабаева Б.А.

Клиническое значение содержания микроэлементов у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию

Захарова С.Ю., Левина Л.Г.

Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития

Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Аксенова Н.В., Беспорточный Д.А., Балькова Л.А., Паршина Т.С.

Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте высших достижений (исследование ЭПИЗОД-С)

Плешкова Е.М., Длин В.В.

Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы

Макарова Т.П., Ильина М.С.

Маркеры нестабильности генома у больных ювенильным ревматоидным артритом

Змановская В.А., Кашуба Е.В., Валеев Р.И., Ежов О.Ю.

Оценка эффективности программы скрининга и мониторинга ранней профилактики ортопедических осложнений у детей с детским церебральным параличом

Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.

Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу: результаты внедрения

LEADING ARTICLE

6 Alimova I.L.

Neonatal carbohydrate metabolism disorders: a personalized approach to diagnostics and treatment

LITERATURE REVIEWS

11 Volynets G.V.

A modern view on the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents

20 Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A.

Lactobacillus rhamnosus GG: experience in pediatric gastroenterology

ORIGINAL ARTICLES

30 Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S.

Prevalence and time trends of neural tube defects in regions of the Russian Federation

39 Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Sakharova E.S., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kurinnaya O.S., Zelenova M.A., Iourov I.Yu.

Algorithm of diagnostics of cognitive functions development violation in children born extremely premature

45 Matveeva E.A., Malysheva A.I., Filkina O.M., Kocherova O.Yu., Dolotova N.V.

Medical and social characteristics of families and psychological characteristics of mothers of children born with a body weight of less than 1500 g

53 Gasanov S.Sh., Sadigova Sh.A., Babaeva B.A.

The clinical relevance of the microelements content in newborns after perinatal asphyxia

57 Zakharova S.Yu., Levina L.G.

Humoral markers of endothelial dysfunction in children of the first year of life born with intrauterine growth retardation syndrome

62 Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kiseleva I.I., Aksanova N.V., Besportochnyi D.A., Balykova L.A., Parshina T.S.

Epidemiology of the syncope in children and adolescents in elite sport (EPISODE-S research)

68 Pleshkova E.M., Dlin V.V.

Prognostic value of connective tissue dysplasia in children with urinary tract infection

73 Makarova T.P., Ilina M.S.

Markers of genomic instability in patients with juvenile rheumatoid arthritis

79 Zmanovskaya V.A., Kashuba E.V., Valeev R.I., Ezhev O.Yu.

Evaluation of the effectiveness of screening and monitoring program for early prevention of orthopedic complications in children with cerebral palsy

84 Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A.

Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with pediatric oncologist: results of implementation

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А., Михайлов А.В., Кашиanova Т.А., Романовский А.Н., Иванова Р.А., Романова Е.С., Ушакова Г.М.

Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции

Акрамов Н.Р., Осипова И.В., Закирова А.М., Хаертдинов Э.И., Рашитова Э.Л.

Мутация гена *WT1* в 7-м экзоне у мальчика с нарушением формирования пола и двухсторонней нефробластомой

Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю., Жуковская А.В., Никитин М.А.

Острый фокальный бактериальный нефрит

Морозов В.И., Подшивалин А.А., Чигвинцев Г.Е., Зыкова М.А., Батыршина Л.И., Бобылева Е.В.

Редкий клинический случай атрезии пищевода у новорожденного

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Радциг Е.Ю.

Новые возможности препаратов элиминационно-ирригационной терапии в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом

Мизерницкий Ю.Л., Шахназарова М.Д.

Плюсы и минусы комбинированной муколитической терапии у детей

Бельмер С.В.

Кисломолочные продукты: от истории к современности

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Горелова Л.Е., Шелкова В.Н.

Первый городской медицинский комплекс охраны матери и младенца в Москве

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в 2018 г.

CLINICAL CASES

89 Rogozina N.V., Vasilev V.V., Grineva A.A., Mikhailov A.V., Kashtanova T.A., Romanovskiy A.N., Ivanova R.A., Romanova E.S., Ushakova G.M.

Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection

94 Akramov N.R., Osipova I.V., Zakirova A.M., Khaertdinov E.I., Rashitova E.L.

WT1 gene mutation in exone 7 in boy with disturbance of the sex formation and the bilateral nephroblastoma

98 Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Nikitina S.Yu., Zhukovskaya A.V., Nikitin M.A.

Acute focal bacterial nephritis

106 Morozov V.I., Podshivalin A.A., Chigvinsev G.E., Zykova M.A., Batoryshina L.I., Bobyleva E.V.

Rare clinical case of esophageal atresia in a newborn

FOR A PRACTITIONER

110 Radtsig E.Yu.

New possibilities of elimination-irrigation therapy drugs during the seasonal rise in the incidence of acute respiratory viral infections and influenza

114 Mizernitskiy Yu.L., Shakhnazarova M.D.

Advantages and disadvantages of combined mucolytic therapy in children

119 Belmer S.V.

Fermented milk products: from history to the present

HISTORY OF PEDIATRICS

126 Gorelova L.E., Shelkova V.N.

The first city medical complex of protection of mother and the infant in Moscow

131 Alphabetical author index of papers published in 2018

С новым 2020 годом!

Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению

И.Л. Алимova

ФГАОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Neonatal carbohydrate metabolism disorders: a personalized approach to diagnostics and treatment

I.L. Alimova

Smolensk state medical University, of Ministry of Health of the Russian Federation Russia, Smolensk

В статье обсуждается современное состояние проблемы оказания персонализированной медицинской помощи новорожденным с нарушениями углеводного обмена: неонатальный диабет и врожденный гиперинсулинизм. Рассмотрены основанные на результатах молекулярно-генетического исследования подходы к диагностике, прогнозу течения заболевания, выбору тактики лечения и оценке его эффективности. Показано, что внедрение в клиническую практику принципов персонализированной медицины способствовало повышению качества оказания медицинской помощи новорожденным с эндокринными заболеваниями и обосновало направления дальнейшего развития неонатальной эндокринологии.

Ключевые слова: новорожденный, персонализированная медицина, неонатальный сахарный диабет, врожденный гиперинсулинизм, гены *EIF2AK3*, *FOXP3*, *KCNJ11*, *ABCC8*.

Для цитирования: Алимova И.Л. Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 6–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-6-10

The article discusses the current state of the problem of providing personalized medical care to newborns with impaired carbohydrate metabolism: neonatal diabetes and congenital hyperinsulinism. Approaches to the diagnosis, prognosis of the disease, the choice of treatment and the evaluation of its effectiveness, based on the results of molecular and genetic research, are considered. It is shown that the introduction into clinical practice of the principles of the personalized medicine contributed to improving the quality of medical care for newborns with endocrine diseases and substantiated the directions for the further development of neonatal endocrinology.

Key words: newborn, personalized medicine, neonatal diabetes, congenital hyperinsulinism, genes *EIF2AK3*, *FOXP3*, *KCNJ11*, *ABCC8*.

For citation: Alimova I.L. Neonatal carbohydrate metabolism disorders: a personalized approach to diagnostics and treatment. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(6): 6–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-6-10

Персонализированная медицина — относительно новое направление современного этапа развития медицины, особенно в области неонатальной эндокринологии. Данное направление неразрывно связано с молекулярной медициной, во многом обеспечивающей становление соответствующих инновационных технологий, базирующихся на клеточных и биомолекулярных методах, средствах диагностики, профилактики, лечения и реабилитации, которые позволяют существенно повысить качество оказания медицинской помощи пациентам [1, 2].

В последние годы в неонатальной эндокринологии персонализированная медицина, отталкивающаяся от особенностей генома конкретного индивидуума, успешно переходит из сферы научных исследований в сферу практического здравоохранения. Наиболее ярким примером подобной ситуации служат заболевания, проявляющиеся нарушениями углеводного

обмена, которые у новорожденных могут сопровождаться развитием критических состояний с неблагоприятным исходом.

Неонатальный сахарный диабет

В настоящее время неонатальный сахарный диабет объединяет группу гетерогенных по этиологии, патогенезу и клинической картине заболеваний, сопровождающихся стойкой (более 2 нед) гипергликемией у детей первых 6 мес жизни и требующей назначения сахароснижающей терапии. Неонатальный диабет относится к моногенным формам сахарного диабета и является редкой патологией среди различных вариантов нарушений углеводного обмена. В настоящее время в большинстве европейских стран частота неонатального диабета составляет 1:160 тыс. — 300 тыс. новорожденных. В зависимости от продолжительности сахароснижающей терапии выделяют 2 формы неонатального диабета: перманентную, при которой требуется лечение в течение всей жизни, и транзиторную, при которой наступает стадия ремиссии через несколько недель или месяцев с вероятностью рецидива гипергликемии в последующие периоды жизни. Каждая из форм, в свою очередь, также относится к гетерогенным состояниям.

© Алимova И.Л., 2019

Адрес для корреспонденции: Алимova Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-3230-1337

e-mail: iri-alimova@yandex.ru

214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Проведенные в последние годы исследования позволили в основном расшифровать генетическую основу неонатального диабета. Уже описано более 30 генетических субтипов этого заболевания, однако более чем в 20% случаев генетическая аномалия, ответственная за развитие заболевания, остается неизвестной, и молекулярно-генетические исследования в этом направлении активно продолжаются [3, 4].

Клинически верифицировать различные формы неонатального диабета достаточно сложно, так как его проявления крайне неспецифичны. Дебют заболевания может как носить малосимптомный характер, так и начинаться с классических проявлений сахарного диабета вплоть до развития кетоацидотической комы.

Чаще сахарный диабет возникает как изолированное нарушение, поскольку часть генов, ответственных за развитие заболевания, экспрессируется только в β -клетках поджелудочной железы. Другие же гены способны экспрессироваться в разных тканях, что клинически проявляется различными внепанкреатическими признаками, совокупность которых выделена в конкретные синдромы. Для пациентов с синдромальной патологией ранняя генетическая диагностика крайне важна, так как позволяет прогнозировать клиническое течение, появление дополнительной симптоматики и определять рациональную тактику лечения.

Например, синдром Волкотта–Раллисона, связанный с биаллельными мутациями гена *EIF2AK3* (эукариотический фактор инициации трансляции 2 α -киназы-3), характеризуется ранним дебютом диабета, спондилоэпифизарной дисплазией и рецидивирующей дисфункцией печени и/или почек. Риск тяжелого поражения печени у пациентов с данным синдромом ограничивает применение потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, а также оперативных и диагностических манипуляций под общей анестезией [5, 6].

IPEX-синдром (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome), или X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии, связанный с мутациями гена *FOXP3* (Т-клеточного регуляторного гена), характеризуется у младенцев мужского пола сочетанием неонатального диабета с иммунными нарушениями (иммунодефицит и/или опасные для жизни инфекции), клинически проявляющимися хронической диареей, аутоиммунным тиреоидитом, атопическим дерматитом, анемией. Выявление мутаций в гене *FOXP3* необходимо для своевременного назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии и решения вопроса о трансплантации костного мозга [7–9].

Следует особенно подчеркнуть, что в настоящее время определение генетической причины заболевания — не только «золотой стандарт» диагностики

неонатального сахарного диабета, но и необходимое условие для персонализированного подхода к лечению больных данной категории [3, 4, 10].

Ранее при неонатальном диабете, независимо от причины и формы заболевания, единственным средством коррекции гипергликемии была инсулинотерапия. Однако применение инсулинотерапии, в том числе в виде постоянной подкожной инфузии, в первый месяц жизни ассоциировано с более высоким риском развития гипогликемии. Данный факт объясняет необходимость поиска оптимального неинвазивного метода коррекции гипергликемии у новорожденных.

Показано, что пациенты с неонатальным сахарным диабетом, связанным с мутациями генов АТФ-чувствительных калиевых каналов (активирующие мутации генов *KCNJ11*, кодирующего субъединицы белка KIR6.2, и *ABCC8*, кодирующего субъединицы белка SUR1), могут успешно лечиться таблетированными препаратами сульфонилмочевины, достигая лучшего гликемического контроля по сравнению с терапией инсулином, без увеличения риска развития гипогликемии [11–13]. Опубликованы данные об эффективности и безопасности применения на протяжении более 10 лет препаратов сульфонилмочевины в высоких дозах у пациентов с мутациями *KCNJ11* [14]. Другими словами, в данной ситуации индивидуализированная диагностика позволяет не только повысить эффективность терапии и снизить частоту нежелательных реакций, но и (с учетом перманентного характера течения неонатального диабета у большинства пациентов с мутациями *KCNJ11*) уменьшить инвазивность и стоимость лечения в связи с заменой инсулинотерапии на препараты сульфонилмочевины.

Однако даже в случае мутаций одноименных генов существует значительная гетерогенность заболевания у пациентов, определяющая различия в чувствительности к пероральной сахароснижающей терапии с наличием резистентных форм, что было описано при мутациях в гене *KCNJ11*. Высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины характерна для мутаций, приводящих к замене аминокислотных остатков, участвующих в формировании АТФ-связывающего домена («binding site») и нарушению взаимодействия KIR6.2 субъединицы с АТФ («binding-mutation»), а низкая — для мутаций, расположенных в порообразующем регионе, в районе формирования «воротной петли» и в районе «скользящей спирали» («gating mutation») [15]. Соответственно для практической деятельности в плане выбора тактики лечения пациентов с неонатальным диабетом необходимо уточнение характера мутаций.

Еще один практически важный вопрос — о медико-генетическом консультировании семей, имеющих детей с неонатальным сахарным диабетом. Большинство выявленных мутаций отно-

сятся к спонтанным, часть передается по наследству. Например, активирующие мутации *KCNJ11* всегда гетерозиготны (аутосомно-доминантный тип наследования), около 90% этих мутаций возникает *de novo*, т.е. в семейном анамнезе неонатальный диабет отсутствует. При этом риск возникновения диабета у будущих детей больного ребенка составляет 50%.

Таким образом, генетическое тестирование с установлением конкретного подтипа неонатального сахарного диабета становится важным инструментом в руках клинициста, определяя персонализированный подход к лечению и прогнозу заболевания.

Врожденный гиперинсулинизм

Другим состоянием, которое в отсутствие своевременной диагностики и лечения может приводить к смерти пациентов в неонатальном и грудном возрасте или вызывать тяжелые последствия в виде эпилепсии, потери зрения и других неврологических расстройств, является врожденный гиперинсулинизм. Это наследственное заболевание, характеризуется неадекватной гиперсекрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемических состояний. Распространенность врожденного гиперинсулинизма составляет в среднем 1:30 000–1:50 000 живых новорожденных, а в популяциях с высоким уровнем близкородственных браков – 1:2500 живых новорожденных [16].

В настоящее время установлено, что в основе врожденного гиперинсулинизма лежат дефекты по меньшей мере 11 различных генов. Наиболее частая причина – инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы. Описано более 400 инактивирующих мутаций в гене *ABCC8* и около 70 мутаций в гене *KCNJ11*. Мутации указанных генов могут наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и аутосомно-доминантному типу. Однако в 30–40% случаев не удается установить молекулярно-генетическую основу врожденного гиперинсулинизма [17, 18]. Кроме того, выделены синдромальные состояния, в структуру которых входит врожденный гиперинсулинизм.

Диапазон генетических нарушений при врожденном гиперинсулинизме достаточно широк, определяет морфологическую форму заболевания (диффузная, фокальная, атипичная) и характеризуется вариабельностью клинических проявлений. Так, рецессивные гомозиготные и компаундные гетерозиготные мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* служат причиной наиболее тяжелых диффузных форм врожденного гиперинсулинизма, а доминантные инактивирующие мутации, как правило, приводят к более мягкому течению заболевания. Тяжелое течение отмечается и при фокальной форме, ассоциированной с гетерозиготной мутацией отцовского происхождения в генах *KCNJ11* и *ABCC8* и соматической

утратой материнской аллели в регионе импринтинга на 11p15.

Тяжелое клиническое течение заболевания характеризуется манифестацией гипогликемии в неонатальном периоде, которая приводит к потере сознания, судорогам и коме и сопровождается крайне высокой скоростью утилизации глюкозы. Мягкие формы болезни могут проявляться в неонатальном периоде неспецифическими симптомами в виде гиподинамии, снижения аппетита, что нередко затрудняет своевременную постановку диагноза. Кроме того, возможен и более поздний дебют врожденного гиперинсулинизма (до 3-летнего возраста). При этом чем раньше проявляется заболевание, тем тяжелее оно протекает.

Однако по клиническим признакам дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм врожденного гиперинсулинизма затруднена. Алгоритм клинико-лабораторного обследования с целью подтверждения диагноза в полном объеме представлен в федеральных клинических рекомендациях «Ведение детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом» [19].

В настоящее время верификация формы врожденного гиперинсулинизма подразумевает использование молекулярно-генетического и визуализационного исследования. Установив генетический вариант, можно прогнозировать ответ на медикаментозную терапию и ее эффективность, а визуализация очага в поджелудочной железе (участка аденоматоза с избыточной секрецией инсулина) позволяет определить гистологический подтип и выбрать тактику оперативной коррекции.

Существует несколько препаратов, оказывающих инсулиностатическое действие, среди которых наиболее эффективны диазоксид (селективный агонист АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток) и октреотид (аналог соматостатина пролонгированного действия) [16–19]. В настоящее время в клинической практике начинать лечение предпочтительнее с диазоксида, эффективность и безопасность использования которого доказана во многих исследованиях. Однако данный препарат обычно малоэффективен при рецессивно наследуемых мутациях генов АТФ-зависимых калиевых каналов. В связи с этим при их выявлении в качестве стартового препарата рекомендуется применять октреотид, хотя частичная чувствительность к диазоксиду возможна и в случае гомозиготных мутаций *ABCC8* [20]. В литературе имеются сообщения об эффективном применении и других препаратов для терапии тяжелой гипогликемии при врожденном гиперинсулинизме, однако их назначение в периоде новорожденности ограничено принципом *off-label* [21]. В целом консервативная терапия эффективна у 50–60% больных с врожденным гиперинсулинизмом. До сих пор продолжают дискуссии о безопасном уровне гликемии

в периоде новорожденности в плане отдаленных последствий и неблагоприятных исходов; у детей с врожденным гиперинсулинизмом рекомендуется поддерживать уровень глюкозы в крови выше 3,5 ммоль/л [19, 22].

В настоящее время, с 2017 г., в России на базе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) стала доступной технология позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -L-дигидроксифенилаланином (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА), которая, обладая малой инвазивностью и относительной безопасностью, позволяет провести дифференциальную диагностику гистологических форм врожденного гиперинсулинизма и своевременно назначить оптимальную тактику лечения, улучшая прогноз для больного.

Хирургическая тактика лечения при разных формах заболевания принципиально различается. Наличие фокальной формы врожденного гиперинсулинизма дает возможность выполнения резекции патологической части поджелудочной железы, что приводит к выздоровлению пациента. При диффузной форме с фармакорезистентным течением осуществляют резекцию 95–98% поджелудочной железы, что может обуславливать развитие сахарного диабета и экзокринной панкреатической недостаточности [23, 24].

Накапливается опыт применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при врожденном гиперинсулинизме, проводится сопоставление результатов радионуклидной диагностики с гистологической картиной препаратов поджелудочной железы, полученных интраоперационно («золотой стандарт» дифференциальной диагностики морфологических форм врожденного гиперинсулинизма), с данными молекулярно-генетического исследования, что позволяет лучше понять патофизиологические аспекты заболевания и уточнить подходы к лечению пациентов. Кроме того, при оказании высокотехнологичной помощи пациентам с врожденным гиперинсулинизмом разработаны показания к проведению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, основанные на результатах молекулярно-генетических исследований и эффекте от проводимой фармакотерапии [25].

Таким образом, верификация диагноза врожденного гиперинсулинизма и установление генетического варианта в максимально короткие сроки — условие, необходимое для выработки правильной тактики ведения пациента.

В заключение следует отметить, что в России успешно работает благотворительная программа помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо», одно из направлений деятельности которой — молекулярно-генетическая диагностика наследственных эндокринопатий [26]. Список заболеваний, при которых проводится обследование пациентов, не ограничивается нарушениями углеводного обмена. Он охватывает практически все группы эндокринных заболеваний, которые могут манифестировать в неонатальном периоде жизни и включают такие патологические состояния, как врожденный гипотиреоз, врожденный гипопитуитаризм, адреногенитальный синдром, надпочечниковая недостаточность, нарушения фосфорно-кальциевого и водно-электролитного обменов, нарушения формирования пола и другие редкие моногенные эндокринные заболевания. В рамках данной программы основной объем молекулярно-генетических исследований проводится на базе ФГБУ «Национальный медицинский центр эндокринологии» Минздрава России с использованием методов секвенирования нового поколения, при этом одновременно анализируется панель из нескольких десятков генов, ассоциированных с определенной группой эндокринных заболеваний.

Реализация программы «Альфа-Эндо», основанной на принципах персонализированной медицины и доступной для пациентов из всех субъектов Российской Федерации, в течение нескольких лет позволила улучшить диагностику и лечение многих эндокринных заболеваний, в том числе у новорожденных детей, уточнить прогноз и провести консультирование пациента и членов его семьи, а также способствовать в целом повышению качества и доступности медицинской помощи детям с эндокринными заболеваниями на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН 2012; 12: 4–12. [Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskij S.A. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. Vestnik RAMN 2012; 12: 4–12 (in Russ.)]
2. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Персонализированная медицина: от идеи до внедрения в практическое здравоохранение. Молекулярная медицина 2018; 16(3): 9–15. DOI: 10.29296/24999490-2018-03-02 [Belushkina N.N., Chemezov A.S., Pal'tcev M.A. Personalized medicine: from idea to implementation in practical health care. Molekulyarnaya meditsina 2018; 16 (3): 9–15 (in Russ.)]
3. Hattersley A.T., Greeley S.A.W., Polak M., Rubio-Cabezas O., Njolstad P.R., Mlynarski W. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018; 19(Suppl. 27): 47–63. DOI: 10.1111/pedi.12772
4. Lemelman M.B., Letourneau L., Greeley S.A.W. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Manage-

- ment. Clin Perinatol 2018; 45(1): 41–59. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.006
5. Asl S.N., Vakili R., Vakili S., Soheilipour F., Hashemipour M., Ghahramani S. et al. Wolcott-Rallison syndrome in Iran: a common cause of neonatal diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2019; 32(6): 607–613. DOI: 10.1515/jpem-2018-0434
6. Губаева Д.Н., Лантев Д.Н., Тюльпаков А.Н., Петрова Л.М. Тяжелое течение неонатального сахарного диабета (синдрома Уолкотта–Раллисона), обусловленного нонсенс-мутацией в первом экзоне гена EIF2AK3. Сахарный диабет 2018; 21(1): 42–47. [Gubaeva D.N., Laptev D.N., Tiulpakov A.N., Petrova L.M. Severe Wolcott-Rallison syndrome due to a nonsense mutation in the first exon eif2ak3. Sakharnyi diabet 2018; 21(1): 42–47 (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM8770
7. Bin Dhuban K., Piccirillo C.A. The immunological and genetic basis of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015; 15(6): 525–32. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000214
8. Colobran R., Álvarez de la Campa E., Soler-Palacín P., Martín-Nalda A., Pujol-Borrell R., de la Cruz X. et al. Clinical and structural impact of mutations affecting the residue Phe367 of FOXP3 in patients with IPEX syndrome. Clin Immunol 2016; 163: 60–65. DOI: 10.1016/j.clim.2015.12.014
9. Тихонович Ю.В., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Шимарова А.Б. и др. Синдром Х-сцепленной иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-синдром). Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016; 95(4): 179–186. [Tikhonovich Yu.V., Koltunov I.E., Petraykina E.E., Rybkina I.G., Garyaeva I.V., Shimarova A.B. et al. X-linked immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy (IPEX syndrome). Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2016; 95(4): 179–186 (in Russ.)]
10. Barbetti F., D'Annunzio G. Genetic causes and treatment of neonatal diabetes and early childhood diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32(4): 575–591. DOI: 10.1016/j.beem.2018.06.008
11. Letourneau L.R., Greeley S.A.W. Precision Medicine: Long-Term Treatment with Sulfonyleureas in Patients with Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutations. Curr Diab Rep 2019; 19(8): 52. DOI: 10.1007/s11892-019-1175-9
12. Beltrand J., Baptiste A., Busiah K., Bouazza N., Godot C., Boucheron A. et al. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. Pediatr Diabetes 2019; 20(3): 246–254. DOI: 10.1111/pedi.12823
13. Fu J.L., Wang T., Xiao X.H. Relapsed 6q24-related transient neonatal diabetes mellitus successfully treated with sulfonylurea. Chin Med J (Engl) 2019; 132(7): 846–848. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000147
14. Bowman P., Sulen Å., Barbetti F., Beltrand J., Svalastoga P., Codner E. et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(8): 637–646. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30106-2
15. Тихонович Ю.В., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н. Персонализированный подход к терапии неонатального сахарного диабета в зависимости от генетического дефекта. World Journal of Personalized Medicine 2017; 1(1): 36–39. [Tikhonovich Yu.V., Zubkova N.A., Tiulpakov A.N. The personalized approach to neonatal diabetes therapy depending on the genetic defect. World Journal of Personalized Medicine 2017; 1(1): 36–39 (in Russ.)] DOI: 10.14341/wjpm9304
16. Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм. М., 2017; 24. http://alfa-endo.ru/attachments/download/posobie_dlya_vrachei_vrozhdennii_giperinsulizma-105.pdf [Melikyan M.A., Kareva M.A. Congenital hyperinsulinism. Moscow, 2017; 24 (in Russ.)]
17. Lord K., De León D.D. Hyperinsulinism in the Neonate. Clin Perinatol 2018; 45(1): 61–74. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.007
18. Du Y., Ju R., Xi Y., Gou P. A Newborn with congenital Hyperinsulinism. Fetal Pediatr Pathol 2019; 38(5): 406–411. DOI: 10.1080/15513815.2019.1603255
19. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 125–148. [Federal clinical recommendations (protocols) for the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 125–148 (in Russ.)]
20. Kiff S., Babb C., Guemes M., Dastamani A., Gilbert C., Flanagan S.E. et al. Partial diazoxide responsiveness in a neonate with hyperinsulinism due to homozygous ABCC8 mutation. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2019; 2019: 18-0120. DOI: 10.1530/EDM-18-0120
21. Kostopoulou E., Shah P. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia – an overview of complex clinical condition. Eur J Pediatr 2019; 178(8):1151–1160. DOI: 10.1007/s00431-019-03414-8
22. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных. Клинические рекомендации, 2015. <http://www.raspm.ru/files/gipoglikemia.pdf> [Ivanov D.O., Shabalov N.P., Petrenko Yu.V. Diagnosis and treatment of newborn hypoglycemia. Clinical guidelines, 2015 (in Russ.)].
23. Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2017; 7(3):144–152. [Gubaeva D.N., Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L. The use of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki 2017; 7(3): 144–152 (in Russ.)]. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152
24. Adzick N.S., De Leon D.D., States L.J., Lord K., Bhatti T.R., Becker S.A. et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. J Pediatr Surg 2019; 54(1): 27–32. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030
25. Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. Клинические рекомендации по применению ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме. <http://alfa-endo.ru/articles/index/category:3> [Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L. Clinical guidelines for the use of PET / CT with 18F-DOPA for congenital hyperinsulinism (in Russ.)]
26. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. Программа помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо». Проблемы эндокринологии 2015; 61(2): 50–54. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Karpushkina A.V. Charity Program «Alfa-Endo» for children with endocrine disease. Problemy endokrinologii 2015; 61(2): 50–54 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201561250-54

Поступила: 19.07.19

Received on: 2019.07.19

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Современный взгляд на лечение хронического гепатита С у детей и подростков

Г.В. Волынец

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

A modern view on the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents

G.V. Volynets

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

Цель статьи – обобщающий обзор подходов к лечению инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), у детей и подростков. Статья посвящена вопросам, затрагивающим показания, противопоказания и оптимальные схемы лечения у детей и подростков с хронической HCV-инфекцией.

Во всем мире 13,2 (11,5–21,2) млн детей в возрасте от 1 до 15 лет инфицированы HCV. У детей, как правило, хроническая HCV-инфекция более вялотекущая, чем у взрослых; внепеченочные проявления преимущественно в виде субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита встречаются соответственно в 11 и 5,6% случаев. Риск развития цирроза печени у детей с хронической HCV-инфекцией составляет от 1 до 4%, в то время как мостовидный фиброз и тяжелое воспаление печени описаны примерно у 15%. В статье рассматриваются вопросы терапии: цели, конечные точки, показания, противопоказания и оптимальный режим лечения у детей с хронической HCV-инфекцией. Представлены рекомендации, сформулированные Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN).

Заключение. Хроническая HCV-инфекция у детей в целом протекает в доброкачественной форме, однако лечение заболевания требуется для достижения успеха в деле ликвидации гепатита С.

Ключевые слова: дети, вирус гепатита С, лечение, противовирусные препараты прямого действия.

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А.И. Современный взгляд на лечение хронического гепатита С у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 11–19. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-11-19

The purpose of the article is a summary overview of approaches to the treatment of infection caused by hepatitis C virus (HCV) in children and adolescents. The article is devoted to issues affecting indications, contraindications and optimal treatment regimens in children and adolescents with chronic HCV infection.

All over the world, 13.2 (11.5–21.2) million children aged 1–15 years have HCV. Chronic HCV infection in children, as a rule, is more lethargic than in adults; extrahepatic manifestations mainly in the form of subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis occur, respectively, in 11 and 5.6% of cases. The risk of developing liver cirrhosis in children with chronic HCV infection ranges from 1 to 4%, while bridging fibrosis and severe liver inflammation are described in approximately 15%. The article discusses the issues of therapy: goals, endpoints, indications, contraindications and the optimal treatment regimen in children with chronic HCV infection. The recommendations made by the European Society for Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN) are provided.

Conclusion. Chronic HCV infection in children in general is in a benign form, but treatment of the disease is required to achieve success in eliminating hepatitis C.

Key words: children, hepatitis C virus, treatment, direct-acting antiviral drugs.

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I. A modern view on the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 11–19 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-11-19

Хронический вирусный гепатит С – заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом гепатита С (HCV), с парентеральным механизмом передачи. Вирус попадает в организм восприимчивого человека вместе с инфицированной кровью. Непременным условием развития инфекционного процесса является проникновение HCV в гепатоциты, где происходит его репликация и иммунопатологический процесс взаимодействия с иммунной сис-

темой. Поражение гепатоцитов обусловлено включением клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, направленных в конечном счете на удаление вируса. Клеточные цитотоксические реакции опосредованы клетками-эффекторами различных классов. Кроме прямого цитопатического действия, к ведущим механизмам повреждения клеток печени относятся иммунный цитолиз, апоптоз, а также аутоиммунный механизм, с которым связана высокая частота внепеченочных проявлений при HCV-инфекции (васкулит, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит, артриты, синдром Шегрена) [1].

Геном HCV кодирует структурные и неструктурные белки. К структурным белкам относятся

© Волынец Г.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Волынец 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
volynetsgv@gmail.com

белок нуклеокапсида HCV (Core-Ag HCV) и гликопротеины оболочки E1 и E2, к неструктурным — комплекс белков, имеющих определенную ферментативную активность (NS-3—NS-5). К каждому из структурных и неструктурных белков вируса вырабатываются антитела, которые не обладают вирус-нейтрализующим свойством. Особенность HCV заключается в способности к быстрой замене нуклеотидов, что приводит к образованию большого числа генотипов, субтипов и мутантных штаммов. Выделяют 7 генотипов вируса и более 90 субтипов. Такая вариабельность генома вируса приводит к изменениям в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител, не способных элиминировать вирус из организма и препятствующих созданию эффективной вакцины против гепатита С. В Российской Федерации наиболее распространены генотипы 1, 3, 2 и субтипы 1v и 3a. Генотипы 4–6 на территории РФ практически не встречаются.

HCV малоустойчив во внешней среде и к действию физических и химических факторов. Он чувствителен к хлороформу, формалину, ультрафиолетовому облучению, при температуре 60 °C инактивируется через 30 мин, а при кипячении (100 °C) — в течение 2 мин [2, 3].

В странах со средним и высоким уровнем дохода населения причиной большого числа случаев заражения HCV служит употребление инъекционных наркотиков. Передача HCV половым путем в основном регистрировалась в Европе, Австралии и США у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами [4–7]. В странах с низким уровнем дохода и в некоторых странах со средним уровнем дохода HCV-инфекция у взрослых, подростков и детей чаще всего связана с инвазивными медицинскими манипуляциями [8], особенно у детей со злокачественными новообразованиями, получающих оперативное лечение, у детей с почечной недостаточностью, нуждающихся в гемодиализе [9]. Основной путь инфицирования детей в настоящее время после введения в службу переливания крови обязательного скрининга на наличие HCV-инфекции — вертикальная передача [10], при этом частота инфицирования детей у матерей с моноинфекцией HCV составляет около 5%, у матерей с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)—HCV — около 10% [11]. Частота передачи HCV увеличивается при более высокой вирусной нагрузке у матери, увеличении продолжительности родов, использовании амниоцентеза или мониторинга состояния кожи головы плода и длительном безводном периоде [10–12]. Считается, что горизонтальная и внутрисемейная передача играет незначительную роль в инфицировании HCV [13]. Подростки подвергаются риску заражения в результате незащищенной сексуальной практики (особенно среди мужчин-гомосексуалистов), а также

при нанесении татуировок в неконтролируемых условиях [6, 14].

Инфекция HCV — основная причина хронических заболеваний печени и связанных с ними заболеваемости и смертности во всем мире [15, 16].

Обновленный в 2016 г. систематический обзор [17] (пока не опубликованный), основанный на исследованиях в 102 странах, оценил распространенность виремии HCV у детей и подростков в возрасте 1–19 лет как 0,3% в странах с высоким уровнем дохода и 0,6% в странах с низким уровнем дохода, с общим числом 3,5 млн случаев, или 0,15% населения мира [18]. Истинная распространенность HCV среди детей и подростков вследствие недостаточного количества исследований даже в Западной Европе и США может быть недооценена [18, 19]. Данные из США отражают растущую распространенность HCV среди подростков, что связано с парентеральным использованием наркотиков и ростом распространенности HCV-инфекции среди женщин репродуктивного возраста [18–20].

По оценкам ВОЗ, в 2016 г. во всем мире насчитывался 71 млн человек с хронической HCV-инфекцией и в 2015 г. зарегистрировано 399 тыс. смертей [16], главным образом от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [15, 16]. Кроме того, ежегодно регистрируется около 1,75 млн новых случаев заражения [16]. В 2016 г. ВОЗ наметила глобальные цели и стратегию в области здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016–2021 гг. и приоритетные меры для достижения цели по ликвидации вирусного гепатита как угрозы для общественного здравоохранения к 2030 г. [20]. Устранение было определено как снижение распространенности хронической HCV-инфекции на 90% и смертности на 65%.

Значительный прогресс в улучшении доступа к лечению препаратами прямого противовирусного действия был достигнут благодаря существенному снижению стоимости непатентованных лекарств. К концу 2016 г. около 3 млн взрослых получили лечение. Однако для достижения глобальных целей по снижению смертности потребуются существенное увеличение масштабов тестирования и лечения, поскольку по оценкам ВОЗ выявлены менее 20% людей, хронически инфицированных HCV, а в 2015 г. менее 10% людей с диагнозом хронической HCV-инфекции получили лечение.

При вертикальном инфицировании и отсутствии лечения у 20% детей обычно в первые 4 года жизни происходит спонтанная элиминация HCV, тогда как у остальных 80% развивается хроническая HCV-инфекция, которая сохраняется и у взрослых [21, 22]. Хроническая HCV-инфекция в детском возрасте обычно протекает бессимптомно. Единственным клиническим проявлением бывает незначительная гепатомегалия, которая встречается у 10% детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV.

У этих детей, в том числе по данным крупнейшего педиатрического обсервационного исследования хронической HCV-инфекции [23–25], устойчиво повышенный уровень аланинаминотрансферазы наблюдается почти в 50% случаев. Внепеченочные проявления HCV-инфекции, которые являются потенциально тяжелыми у взрослых, у детей редки, за исключением субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита, встречающихся соответственно в 11 и 5,6% случаев [26, 27].

У детей, как правило, HCV-инфекция более вялотекущая, чем у взрослых. Согласно результатам основных исследований фиброз печени медленно прогрессирует и ассоциируется с возрастом пациента, длительностью инфекции и тяжестью гистологического некровоспаления [28–31], хотя некоторые исследования не смогли найти этих ассоциаций. Был описан широкий спектр результатов гистологического исследования ткани печени, вплоть до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [28–31]. В большинстве случаев у инфицированных в детском возрасте более чем через 20-летний период наблюдается почти нормальная гистологическая картина печени [28, 31]. Однако у некоторых 3-летних детей уже через 1 год после заражения было выявлено прогрессирующее поражение органа [23, 31]. Риск развития цирроза печени у детей, страдающих хронической HCV-инфекцией, составляет от 1 до 4%, в то время как мостовидный фиброз и тяжелое воспаление описаны примерно у 15% [23, 24, 26, 28–31]. Гепатоцеллюлярная карцинома встречается редко, к настоящему времени описаны только 3 случая [32, 33].

При катamnестическом обследовании 1049 пациентов, инфицированных в детском возрасте, установлено, что тяжелое заболевание печени развивается в 32% случаев, в среднем через 33 года после заражения, независимо от способа заражения. У пациентов с перинатальным инфицированием цирроз печени развивается в более раннем возрасте. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет 5%, в трансплантации печени нуждаются 4% пациентов, а летальный исход наблюдается у 3%. Из этой группы наблюдаемых лечение получали 663 пациента: у 55% использовался интерферон/пегилированный интерферон (PegIFN), у 40% – препараты прямого противовирусного действия. Устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 406 (75%). Более высокая смертность отмечена среди пациентов, не достигших устойчивого вирусологического ответа, по сравнению с пациентами, достигшими такового (5% против 1%; $p=0,003$). Лечение было более эффективным у пациентов без цирроза печени, и прогрессирование заболевания было менее частым (13%), чем у пациентов с циррозом печени во время терапии (28%; $p<0,001$). У пациентов с циррозом больше склонность к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, они нуждаются в трансплантации печени или умирают [34].

Это приводит к заключению о том, что лечение HCV-инфекции необходимо начинать как можно раньше.

Лечение детей в настоящее время

Перспективы лечения пациентов, инфицированных HCV, существенно изменились с появлением в 2011 г. первого препарата прямого противовирусного действия против HCV. В настоящее время хроническую HCV-инфекцию у взрослых стало лечить значительно проще. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) были лицензированы десять различных режимов перорального приема препаратов для лечения взрослых с хронической HCV-инфекцией. Каждую из этих схем можно использовать для достижения высоких (>90%) показателей устойчивого вирусологического ответа через 12 нед (УВО12) после окончания лечения, независимо от генотипа HCV, стадии фиброза и сопутствующей инфекции ВИЧ [35, 36]. Для определенных групп пациентов высокие показатели устойчивого вирусологического ответа могут быть достигнуты при лечении в течение 8 нед.

В отношении оптимального подхода к лечению детей с хронической HCV-инфекцией в настоящее время существует неопределенность. Данных об использовании препаратов прямого противовирусного действия в педиатрии мало, и многие исследования еще продолжаются. В Европе и США для лечения хронической HCV-инфекции у детей с возрастными и весовыми ограничениями лицензированы такие препараты, как интерферон, PegIFN, рибавирин и комбинация фиксированной дозы ледипасвира/софосбувира и софосбувира.

Пегилированный интерферон и рибавирин. Эффективность комбинированной терапии pegIFN и рибавирином была выше у детей, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов (устойчивый вирусологический ответ получен в 90% случаев), чем у детей, инфицированных HCV 1-го и 4-го генотипов. Частота рецидивов, не зависящая от генотипа и продолжительности лечения, составила 6%. Прекращение лечения зарегистрировано у 17% детей, получавших лечение. Прекращение из-за клинически значимых побочных эффектов произошло у 2% [37–39].

Противовирусные препараты прямого действия. Эти препараты подразделяются на несколько категорий в зависимости от их молекулярной мишени: ингибиторы протеазы NS3/4A, нуклеотидные и ненуклеотидные ингибиторы полимеразы NS5B и ингибиторы NS5A. Разработка новых комбинаций препаратов основана на концепции, согласно которой для достижения цели лечения и получения высоких показателей устойчивого вирусологического ответа (>90–95%), необходимы как минимум 2 препарата [40].

Когда основой лечения является нуклеозидный ингибитор NS5B (в основном, софосбувир), обычно требуется только одно дополнительное лекарственное средство — ингибитор протеазы NS3/4A или ингибитор NS5A. И наоборот, ненуклеозидный ингибитор NS5B следует использовать вместе с ингибиторами протеазы NS3/4A и ингибиторами NS5A.

В таблице перечислены препараты, одобренные в настоящее время ЕМА и FDA для лечения детей с хронической HCV-инфекцией, включая показания, возрастные ограничения, дозировку и пути введения. Комбинация фиксированных доз ледипасвира/софосбувира и комбинации софосбувира и рибавирина были одобрены FDA и ЕМА в апреле и июне—июле 2017 г. соответственно. Эти препараты можно использовать для лечения подростков (12–17 лет) или детей с массой тела более 35 кг с хроническим вирусным гепатитом С, вызванного HCV 1, 4, 5 и 6-го генотипов и HCV 2-го и 3-го генотипов соответственно. Дети младше 12 лет в США и Европе могут лечиться с помощью двухкомпонентной терапии PegIFN- α -2a или -2b и рибавирином. Длительность лечения детей, инфицированных HCV 1-го или 4-го генотипа составляет 48 нед, а HCV 2-го или 3-го генотипа — 24 нед [35, 36].

Использование комбинации фиксированных доз софосбувира/ледипасвира для подростков (12–17 лет и масса тела ≥ 35 кг), инфицированных HCV 1, 4, 5 или 6-го генотипа, и софосбувира в сочетании с рибавирином для подростков, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, было одобрено FDA в апреле 2017 г. и ЕМА в июне 2017 г. и июле 2017 г. на основе результатов двух исследований [37, 38]. В одном исследовании 100 нелеченных и ранее получавших лечение подростков, инфицированных HCV 1-го генотипа, получали софосбувир/ледипасвир (400 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира) в виде одной таблетки один раз в день в течение 12 нед [39, 40]. Частота УВО12 составила 98% с хорошей переносимостью и удовлетворительным фармакокинетическим профилем. Эффективность и безопасность этого режима были подтверждены в двух исследованиях, в которых приняли участие 184 подростка, инфицированных HCV 4-го генотипа, у которых УВО12 получен в 99% случаев [45, 46]. Изучали эффективность лечения софосбувиром и рибавирином в течение 12 нед у 52 подростков с HCV-инфекцией, вызванной вирусом 2-го или 3-го генотипа [37]. Частота УВО12 составляла 100% (13 из 13) у пациентов со 2-м генотипом HCV и 97% (38 из 39) у пациентов с 3-м генотипом HCV. О клинически значимых побочных эффектах, приводящих к прекращению лечения, или заметным отклонениям в лабораторных показателях не сообщалось [40]. Было отмечено значительное улучшения социального функционирования и школьной успеваемости после достижения устойчивого вирусологического

ответа у подростков, получавших препараты прямого противовирусного действия [38, 39].

В апреле 2019 г. ЕМА было одобрено применение пангенотипической фиксированной дозы гликапревира-пибрентасвира для применения у подростков (12–17 лет), инфицированных HCV, на основе высокой частоты УВО12 (100%; 47 из 47 пациентов) в исследовании Dora [47]. Подобные высокие показатели УВО и хорошая переносимость были зарегистрированы в пилотных исследованиях других противовирусных схем препаратов прямого противовирусного действия (омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него и с рибавирином или без такового [48] и софосбувир/даклатасвир [45, 49–51]); в исследовании участвовали подростки с циррозом и без цирроза печени. В исследовании софосбувир/рибавирин [37] и в исследовании омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него и с рибавирином или без него [47] применение рибавирина не сопровождалось клинически значимыми нежелательными изменениями лабораторных показателей.

Единственное одобренное лечение для детей младше 12 лет — 24–48 еженедельных инъекций PegIFN- α -2a или PegIFN- α -2b с рибавирином 2 раза в день в соответствии с генотипом HCV (24 нед для 2-го и 3-го генотипов и 48 нед для 1-го и 4-го генотипов) [43]. В целом было проведено 11 клинических испытаний (1 рандомизированное и 10 открытых нерандомизированных) по применению PegIFN- α у подростков и детей младше 12 лет. В случае 1-го генотипа HCV частота УВО12 при использовании PegIFN- α и рибавирина была ниже, чем при назначении препаратов прямого противовирусного действия: частот УВО12 составляла только 52% у лиц с 1-м генотипом HCV и 4 и 89% — со 2-м и 3-м генотипами соответственно [27, 29, 52–54]. Применение PegIFN- α и рибавирином сопровождается выраженными побочными эффектами во время лечения и потенциально необратимыми в отдаленном периоде, такими как заболевание щитовидной железы, диабет 1-го типа, офтальмологические осложнения и задержка роста [27, 29, 52–54]. В клинической практике лечение интерфероном- α в основном ограничивалось небольшим числом детей с постоянно повышенным уровнем аминотрансфераз в сыворотке крови, прогрессирующим поражением печени (т.е. фиброзом при гистологическом исследовании ткани печени) или ко-инфекцией ВИЧ [53], в то время как для большинства детей предпочтительным было наблюдение за их состоянием здоровья без назначения лечения до достижения совершеннолетия [55].

Были проведены исследования по оценке эффективности комбинации фиксированных доз софосбувира и ледипасвира у детей в возрасте 6–11 лет и 3–5 лет, не получавших терапии или ранее получавших лечение (200 мг софосбувира и 45 мг ледипасвира,

Таблица. Сравнение международных рекомендаций по лечению хронической HCV-инфекции у детей и подростков
Table. Comparison of international guidelines for treatment of chronic HCV-infection in children and adolescents

Организация	Основные положения рекомендаций	Лечение в зависимости от генотипа HCV
Американская ассоциация изучения заболеваний печени (AASLD) [41]	Лечение рекомендуется всем инфицированным HCV детям старше 3 лет независимо от тяжести заболевания. Лечение детей в возрасте 3–11 лет с хронической HCV-инфекции следует отложить до тех пор, пока ни будут доступны безинтерфероновые схемы терапии	Генотип 1-й: софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в течение 12 нед для пациентов, которые ранее не лечились и не имеют ЦП или с компенсированным ЦП либо которые ранее получали лечение и не имеют ЦП. Генотип 1-й: софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в течение 24 нед для пациентов, ранее получавших лечение с компенсированным ЦП. Генотип 2-й: софосбувир (400 мг) + рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед для пациентов, которые получали или не получали ранее лечение и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП. Генотип 3-й: софосбувир (400 мг) плюс рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 24 нед для пациентов, которые получали или не получали ранее лечение и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП. Генотипы 4–6-й: софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в течение 12 нед для пациентов, которые получали или не получали ранее лечение и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП
Европейская ассоциация по исследованию печени (EASL) [42]	Лечение рекомендуется для подростков в возрасте ≥ 12 лет с HCV, которые получали или не получали лечение ранее, а также без ЦП или с компенсированным ЦП (Child-Pugh A). У детей < 12 лет лечение следует отложить до тех пор, пока ни будут доступны безинтерфероновые схемы терапии, включая пангенотипические схемы, одобрены для этой возрастной группы	Генотипы 1-й и 4–6-й: комбинация фиксированных доз софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в течение 12 нед для подростков в возрасте ≥ 12 лет, которые получали или не получали лечение ранее и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП (Child-Pugh A). Генотипы 2-й и 3-й: подросткам в возрасте ≥ 12 лет, которые получали или не получали лечение ранее и не имеют ЦП либо имеют компенсированный ЦП (Child-Pugh A), с осторожностью могут быть назначены другие схемы, одобренные для взрослых, в ожидании большего количества данных безопасности в этой возрастной группе
Всемирная организация здравоохранения (WHO) [43]	Лечение показано всем лицам ≥ 12 лет с HCV-инфекцией независимо от стадии заболевания	Генотипы 1-й и 4–6-й: софосбувир (400 мг) и ледипасвир (90 мг) в течение 12 нед. Генотип 2-й: софосбувир (400 мг) плюс рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед. Генотип 3-й: софосбувир (400 мг) плюс рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 24 нед
Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) [36]	Не рекомендовано	Не рекомендовано
Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) [44]	У всех детей, получавших и не получавших ранее лечение, детей с хронической HCV-инфекцией должна быть рассмотрена необходимость терапии. Лечение может быть отложено в более молодых возрастных группах, для которых PegIFN и рибавирин являются единственным доступным вариантом лечения в настоящее время	Генотипы 1-й и 4-й: детям > 12 лет или с массой тела > 35 кг следует назначать комбинацию софосбувира (400 мг) и ледипасвира (90 мг) в одной таблетке, вводимой один раз в день в течение 12 нед; рекомендуемая продолжительность терапии для детей, ранее получавших лечение, инфицированных HCV 1-го генотипа, с компенсированным ЦП составляет 24 нед. Генотип 2-й: детям > 12 лет или с массой тела > 35 кг следует назначать софосбувир (400 мг) один раз в день + рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед. Генотип 3-й: детям > 12 лет или с массой тела > 35 кг следует назначать софосбувир (400 мг) один раз в день + рибавирин (15 мг/кг в 2 приема) в течение 24 нед

Примечание. ЦП – цирроз печени.

если масса тела ≥ 17 кг, и 150 мг софобувира и 33,75 мг ледипасвира, если масса тела < 17 кг) при инфицировании HCV 1, 3 и 4-го генотипов [39, 40, 44–46] и софосбувиром/рибавирином у детей в возрасте 3–11 лет, получавших и не получавших ранее лечения и инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов [56]. В регистрационном исследовании софосбувир/ледипасвир [57] частота УВО12 составила 99% (89 из 90 пациентов) для детей в возрасте 6–11 лет и 97% (33 из 34 пациентов) для детей в возрасте 3–5 лет; у 2 пациентов с 3-м генотипом HCV лечение препаратом софосбувир/ледипасвир и рибавирином продолжалось 24 нед, в конце которого они достигли устойчивого вирусологического ответа [56, 57]. Только один 3-летний пациент прекратил лечение через 4 дня из-за неприятного вкуса лекарства и рвоты [56]. Лечение было хорошо переносимым, отличались побочные эффекты только легкой или умеренной степени. У 2 детей, получавших рибавирин, побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не было. Данные о фармакокинетике софосбувира/ледипасвира у 12 детей в возрасте 6–11 лет и у 15 детей в возрасте 3–5 лет [56–58] показали воздействие софосбувира и ледипасвира на сыворотку крови, сходное с таковым у взрослых. В пилотном проспективном исследовании [59] с участием 20 детей в возрасте 6–12 лет, которые получали 200 мг софосбувира и 45 мг ледипасвира один раз в день в течение 12 нед, частота УВО12 составила 95% (95% доверительный интервал ИКР 76,4–99,1%; 19 из 20 пациентов). Данные о фармакокинетике софосбувира (200 мг один раз в день) и рибавирина у 12 детей в возрасте 6–11 лет свидетельствовали о воздействии софосбувира на сыворотку крови, сходном с таковым у взрослых [58]. В регистрационном исследовании софосбувира и рибавирина частота развития УВО12 среди пациентов в возрасте 6–11 лет составляла 100% (41 из 41), а среди пациентов в возрасте 3–5 лет – 92% (12 из 13) [56].

Предполагается, что дальнейшие исследования по использованию препаратов прямого противовирусного действия у детей в возрасте 6–11 лет будут завершены в 2019 г. с ожидаемым разрешением регулирующих органов. Согласно реестру клинических испытаний исследования препаратов омбитасвир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него и с рибавирином или без него (NCT02486406), гликапревир/пибренасвир (NCT03067129) и софосбувир/велпатасвир планируется завершить в ноябре 2020 г., августе 2022 г. и январе 2020 г. соответственно, хотя вполне вероятно, что эти испытания будут завершены раньше.

Основные положения по вопросам лечения детей с HCV-инфекцией были пересмотрены в 2018 г. Рекомендации ESPGHAN по лечению хронической HCV-инфекции у детей следующие [44]:

1. Целью терапии у детей является лечение HCV-инфекции для предотвращения потенциального

прогрессирования заболевания печени, связанного с HCV, и его осложнений (A1).

2. Конечной точкой терапии у детей является не обнаруживаемая с помощью чувствительного метода исследования (нижний порог чувствительности < 15 МЕ/мл) РНК HCV в крови через 12 нед (УВО12) после окончания лечения препаратами прямого противовирусного действия или через 24 нед (УВО24) после лечения интерфероном и рибавирином (A1).

3. Обоснование, лежащее в основе показаний к лечению взрослых с хронической HCV-инфекцией, действует также для детей (B1).

4. Рекомендуется проводить терапию детям с хронической HCV-инфекцией как не получавшим, так и получавшим ранее лечение (A1).

5. Биопсия печени для морфологического исследования ее печени обычно не показана у детей с хронической HCV-инфекцией, но в некоторых случаях ее следует проводить (A1).

6. Рекомендуется проводить лечение без промедления при наличии значительного фиброза и цирроза, внепеченочных проявлений и сопутствующих заболеваний, повышающих риск быстрого развития заболевания печени (реципиент трансплантата органов или гемопоэтических стволовых клеток, другие пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию (A1)).

7. В возрастных группах, в которых комбинированная терапия PegIFN и рибавирином являются единственным вариантом терапии, лечение может быть отложено (C1).

8. Для подростков (возраст > 12 лет, масса тела > 35 кг), инфицированных HCV, независимо от стадии заболевания печени и сопутствующих заболеваний, наилучшими вариантами терапии являются безинтерфероновые схемы лечения (C1).

9. С 2017 г. для лечения ВИЧ-инфицированных подростков PegIFN и рибавирин больше не рекомендуются (C1).

10. Детям старше 12 лет или с массой тела > 35 кг, хронически инфицированным HCV 1-го или 4-го генотипа, рекомендуется лечение с применением комбинации ледипасвира (90 мг)/софосбувира (400 мг) по одной таблетке, вводимой один раз в день в течение 12 нед (C1). Рекомендуемая продолжительность терапии для детей, ранее получавших лечение, с HCV-инфекцией, вызванной вирусом 1-го генотипа, и с компенсированным циррозом печени составляет 24 нед (C2).

11. Детям старше 12 лет или с массой тела > 35 кг, хронически инфицированным HCV 2-го генотипа, рекомендуется лечение софосбувиром 400 мг один раз в день и рибавирином (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед (C1).

12. Детям старше 12 лет или с массой тела > 35 кг, хронически инфицированным HCV 3-го генотипа, рекомендуется лечение софосбувиром 400 мг один

раз в день и рибавирином (15 мг/кг в 2 приема) в течение 12 нед (C1).

13. Детям младше 12 лет, инфицированным HCV, комбинированная терапия PegIFN и рибавирином больше не рекомендуется (C1).

14. Решение о начале терапии у детей младше 12 лет следует принимать индивидуально с учетом генотипа HCV, степени тяжести заболевания печени (по данным морфологического исследования ткани печени), возможности побочных эффектов, вероятности возникновения сопутствующих заболеваний. В этих случаях пациентов следует направить в центр с опытом лечения детей с хронической HCV-инфекцией, где можно было бы рассмотреть возможное использование препаратов прямого противовирусного действия, имеющих возрастные ограничения (C1).

Основные рекомендации ESPGHAN [50] EМА, FDA и ВОЗ состоят в том, чтобы отложить лечение по возрастным группам до тех пор, пока не будут утверждены препараты прямого противовирусного действия, вследствие низкой эффективности и большой продолжительности лечения на основе интерферона, выраженности побочных эффектов, а также в связи с низкой заболеваемостью хроническим вирусным гепатитом С детей младше 12 лет и ожидаемым одобрением применения указанных препаратов в 2019 или 2020 г. После того как эти препараты будут одобрены для детей в возрасте от 3 до 12 лет, можно

рассмотреть возможность их применения для всех детей, чтобы как можно раньше ликвидировать HCV-инфекцию, независимо от стадии заболевания печени и скорости прогрессирования болезни. В этом случае дети смогут вырасти «свободными» от возможных стигматизаций и психологических последствий хронической трансмиссивной инфекции.

В России в марте 2019 г. одобрено применение препарата мавирет (глекапревир/пибрентасвир), принимаемого один раз в сутки без рибавирина, для лечения хронического вирусного гепатита С, вызванного вирусом всех основных генотипов у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет. Мавирет — это первая безинтерфероновая схема терапии, одобренная в России для применения у подростков. Основным преимуществом мавирета является то, что он представляет собой пангенотипную схему, т.е. может использоваться для лечения пациентов с любым из 6 генотипов HCV.

В июне 2019 г. в России разрешено использование препарата софальди (софосбувир) в комбинации с другими медикаментозными средствами для лечения гепатита С у детей в возрасте от 12 до 18 лет. Основываясь на рекомендациях ВОЗ, в Коалиции предполагают, что это лекарственное средство будет комбинироваться с рибавирином и использоваться для лечения гепатита, обусловленного HCV 2-го и 3-го генотипов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014; 46(5): 165–173. DOI: 10.1016/j.dld.2014.10.005
2. Kanto T., Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern Med* 2006; 45(4): 183–191. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1530
3. Семенов А.В., Арсентьева Н.А., Елезов Д.С., Кондратьев И.В., Тогольян А.А. Особенности популяционного состава CXCR5-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2013; 6: 69–76. [Semenov A.V., Arsent'eva N.A., Elezov D.S., Kondrat'ev I.V., Totolian A.A. Features of population composition of peripheral blood CXCR3-positive lymphocytes in chronic viral hepatitis c patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2013; 6: 69–76 (in Russ.)]
4. Cotte L., Cua E., Reynes J., Raffi F., Rey D., Delobel P., et al. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver Int* 2018; published online June 30. DOI: 10.1111/liv.13922
5. Platt L., Easterbrook P., Gower E., McDonald B., Sabin K., McGowan C. et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7): 797–808. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5
6. van de Laar T., Pybus O., Bruisten S., Brown D., Nelson M., Bhagani S. et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterol* 2009; 136(5): 1609–1617. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.006
7. Zibbell J.E., Iqbal K., Patel R.C., Suryaprasad A., Sanders K.J., Moore-Moravian L. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤30 years — Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(17): 453–458.
8. WHO. Global hepatitis report 2017. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>
9. Thursz M., Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(1): 28–35. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.179
10. Indolfi G., Azzari C., Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 2013; 163(6): 1549–1552.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.077
11. Benova L., Mohamoud Y.A., Calvert C., Abu-Raddad L.J. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 59(6): 765–73. DOI: 10.1093/cid/ciu447
12. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 1872–1879.
13. Indolfi G., Nesi A., Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 2013; 85(4): 608–614. DOI: 10.1002/jmv.23522
14. Jafari S., Copes R., Baharlou S., Etmiman M., Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a system-

- atic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14(11): e928–40. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.03.019
15. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
 16. El-Sayed M.H., Razavi H. Global estimate of HCV infection in the pediatric and adolescent population. *J Hepatol* 2015; 62(2): 831–832. DOI: 10.1016/S0168-8278(15)31458-6
 17. Razavi H., El-Sayed M. Updated global estimate of HCV infection in the pediatric population. 2016. <http://cdfaound.org/content/Downloads/Pediatric%20Prevalence%20161201.pdf> (accessed March 31, 2019).
 18. Delgado-Borrego A., Smith L., Jonas M.M., Hall C.A., Negré B., Jordan S.H. et al. Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. *J Pediatr* 2012; 161(5): 915–921. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05.002
 19. Koneru A., Nelson N., Hariri S., Canary L., Sanders K.J., Maxwell J.F. et al. Increased Hepatitis C Virus (HCV) Detection in Women of Childbearing Age and Potential Risk for Vertical Transmission – United States and Kentucky, 2011–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(28): 705–710.
 20. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. New York: United Nations, 2015. <https://www.preventionweb.net/go/45418>
 21. Bortolotti F., Verucchi G., Camma C., Cabibo G., Zancan L., Indolfi G. et al. Long-Term Course of Chronic Hepatitis C in Children: From Viral Clearance to End-Stage Liver Disease. *Gastroenterol* 2008; 134: 1900–1907. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.082
 22. Resti M., Jara P., Hierro L., Azzari C., Giacchino R., Zuin G. et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003; 70: 373–377. DOI: 10.1002/jmv.10405
 23. Network EPHCV. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 45–51. DOI: 10.1086/430601
 24. Garazzino S., Calitri C., Versace A., Alfarano A., Scolfaro C., Bertaina C. et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr* 2014; 173(8): 1025–1031. DOI: 10.1007/s00431-014-2286-6
 25. Jara P., Resti M., Hierro L., Giacchino R., Barbera C., Zancan L. et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 275–280. DOI: 10.1086/345908
 26. Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014; 46(5): 165–173. DOI: 10.1016/j.dld.2014.10.005
 27. Indolfi G., Stagi S., Bartolini E., Salti R., de Martino M., Azzari C., Resti M. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 117–121. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03009.x
 28. Goodman Z.D., Makhlof H.R., Liu L., Balistreri W., Gonzalez-Peralta R.P., Haber B. et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008; 47: 836–843. DOI: 10.1002/hep.22094
 29. Harris H.E., Mieli-Vergani G., Kelly D., Davison S., Gibb D.M., Ramsay M.E.; HCV National Register Steering Group. A national sample of individuals who acquired hepatitis C virus infections in childhood or adolescence: risk factors for advanced disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45(3): 335–341. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3180dc9337
 30. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano L.M., Vecchi-one R., Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005; 41(10): 1431–7. DOI: 10.1086/497141
 31. Mohan P., Barton B.A., Narkewicz M.R., Molleston J.P., Gonzalez-Peralta R.P., Rosenthal P. et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C – a retrospective study. *Hepatology* 2013; 58(5): 1580–1586. DOI: 10.1002/hep.26519
 32. Gonzalez-Peralta R.P., Langham M.R.Jr., Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K., Schwarz K.B. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(5): 630–635. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318170af04
 33. Malik S., Dekio F., Wen J.W. Liver transplantation in a child with multifocal hepatocellular carcinoma hepatitis C and management of post-transplant viral recurrence using boceprevir. *Pediatr Transplant* 2014; 18(2): E64–68. DOI: 10.1111/ptr.12223
 34. Modin L., Arshad A., Wilkes B., Benselin J., Lloyd C., Irving W.L., Kelly D.A. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol* 2019; 70(3): 371–378. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.013
 35. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66(1): 153–194. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
 36. Omata M., Kanda T., Wei L., Yu M.L., Chuang W.L., Ibrahim A. et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int* 2016; 10(5): 702–726. DOI: 10.1007/s12072-016-9717-6
 37. Wirth S., Rosenthal P., Gonzalez-Peralta R.P., Jonas M.M., Balistreri W.F., Lin C.H. et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017; 66(4): 1102–1110. DOI: 10.1002/hep.29278
 38. Younossi Z.M., Stepanova M., Schwarz K.B., Wirth S., Rosenthal P., Gonzalez-Peralta R. et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat* 2018; 25(4): 354–362. DOI: 10.1111/jvh.12830
 39. Younossi Z.M., Stepanova M., Balistreri W., Schwarz K., Murray K.F., Rosenthal P. et al. Health-related Quality of Life in Adolescent Patients With Hepatitis C Genotype 1 Treated With Sofosbuvir and Ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(1): 112–116. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001754
 40. Balistreri W.F., Murray K.F., Rosenthal P., Bansal S., Lin C.H., Kersey K. et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017; 66(2): 371–378. DOI: 10.1002/hep.28995
 41. AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018; 67(10): 1477–1492. DOI: 10.1093/cid/ciy585
 42. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2): 461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
 43. WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization, 2018; 108.
 44. Indolfi G., Hierro L., Dezsofi A., Jahnel J., Debray D., Hadzic N. et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(3): 505–515. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001872
 45. El-Khayat H.R., Kamal E.M., El-Sayed M.H., El-Shabrawi M., Ayoub H., Rizk A. et al. The effectiveness and safety of le-

- dipasvir plus sofosbuvir in adolescents with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection: a real-world experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(6): 838–844. DOI: 10.1111/apt.14502
46. El-Karakasy H., Mogahed E.A., Abdullatif H., Ghobrial C., El-Raziky M.S., El-Koofy N. *et al.* Sustained Viral Response in Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus-infected Children and Adolescents Treated With Sofosbuvir/Ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(5): 626–630. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002101
 47. Jonas M.M., Squires R.H., Rhee S.M., Lin C.W., Bessho K., Feiterna-Sperling C. *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1–6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the Dora Study. *Hepatology* 2018; 68(suppl): 1347A–1348A.
 48. Leung D.H., Wirth S., Yao B.B., Viani R.M., Gonzalez-Peralta R.P., Jonas M.M. *et al.* Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With or Without Dasabuvir and With or Without Ribavirin for Adolescents With HCV Genotype 1 or 4. *Hepatol Commun* 2018; 2(11): 1311–1319. DOI: 10.1002/hep4.1250
 49. El-Sayed M., Hassany M., Asem N. A pilot study for safety and efficacy of 12 weeks sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin in egyptian adolescents with chronic hepatitis C virus Infection. *J Hepatol* 2017; 66(suppl): 178. DOI: 10.1016/S0168-8278(17)30642-6
 50. El-Shabrawi M.H., Abdo A.M., El-Khayat H.R., Yakoot M. Shortened 8 Weeks Course of Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy in Adolescent Patients, With Chronic Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(3): 425–427. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001838
 51. Yakoot M., El-Shabrawi M.H., AbdElgawad M.M., Mahfouz A.A., Helmy S., Abdo A.M., El-Khayat H.R. Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy in Adolescent Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(1): 86–89. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001968
 52. Al Ali J., Owayed S., Al-Qabandi W., Husain K., Hasan F. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents. *Ann Hepatol* 2010; 9(2): 156–160.
 53. Turkova A., Giacomet V., Goetghebuer T., Miloenko M., Nicolini L.A., Noguera-Julian A. *et al.* HCV treatment in children and young adults with HIV/HCV co-infection in Europe. *J Virus Erad* 2015; 1(3): 179–184.
 54. Druyts E., Thorlund K., Wu P., Kanfers S., Yaya S., Cooper C.L., Mills E.J. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56(7): 961–967. DOI: 10.1093/cid/cis1031
 55. Mack C.L., Gonzalez-Peralta R.P., Gupta N., Leung D., Narkewicz M.R., Roberts E.A. *et al.* NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(6): 838–855. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318258328d
 56. Rosenthal P., Schwarz K.B., Gonzalez-Peralta R.P., Lin C.H., Kelly D.A., Nightingale S. *et al.* Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children 3 to <12 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology*. 2019 Jun 20. DOI: 10.1002/hep.30821
 57. Murray K.F., Balistreri W.F., Bansal S., Whitworth S., Evans H.M., Gonzalez-Peralta R.P. *et al.* Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6–11. *Hepatology* 2018; 68(6): 2158–2166. DOI: 10.1002/hep.30123
 58. Garrison K.L., Mathias A., Kersey K., Kanwar B., Ni L., Jain A. *et al.* Pharmacokinetics of once-daily Sofosbuvir and Ledipasvir/Sofosbuvir in HCV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. *Hepatology* 2016; 64 (suppl):436A.
 59. El-Shabrawi M.H.F., Kamal N.M., El-Khayat H.R., Kamal E.M., AbdElgawad M.M., Yakoot M. A pilot single arm observational study of sofosbuvir/ledipasvir (200 + 45 mg) in 6- to 12-year old children. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12): 1699–1704. DOI: 10.1111/apt.14677

Поступила: 15.08.19

Received on: 2019.08.15

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.

***Lactobacillus rhamnosus GG*: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике**

И.Н. Захарова, Е.Ю. Борзова, М.А. Симакова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

***Lactobacillus rhamnosus GG*: experience in pediatric gastroenterology**

I.N. Zakharova, E.Yu. Borzova, M.A. Simakova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Организм человека с позиций современной науки принято рассматривать как симбиотический макроорганизм, число микробов-комменсалов которого во много раз превышает количество клеток самого хозяина. Нормальная микробиота человека принимает участие во многих физиологических процессах организма, а нарушение композиционного и качественного ее состава ассоциированы с развитием ряда заболеваний. Накопленные сведения о составе нормального микробиома позволили предположить, что его модификация может изменить течение заболевания, что положило начало изучению пробиотиков. Одним из наиболее изученных пробиотических штаммов является *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), ATCC 53103, выделенный в 1985 г. Благодаря устойчивости штамма к кислоте и желчи, хорошим характеристикам роста и способности адгезироваться на кишечном эпителиальном слое, *L. rhamnosus GG* наиболее широко применяется в различных коммерчески доступных пробиотических продуктах. В статье приводятся обзор литературы, посвященной исследованиям данного пробиотика в различных схемах терапии и профилактики патологии желудочно-кишечного тракта у детей, в частности современные доказательства эффективности *L. rhamnosus GG* в терапии острого гастроэнтерита, антибиотик-ассоциированной диареи, а также результаты исследований при некротизирующем энтероколите, функциональных нарушениях кишечника, в схемах эрадикационной терапии при инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: дети, пробиотики, кишечная микробиота, *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), гастроэнтерологическая патология, диарея, некротизирующий энтероколит, антибиотик-ассоциированная диарея, острый гастроэнтерит, нозокомиальная диарея, *Helicobacter pylori*, младенческие колики, синдром раздраженного кишечника, профилактика, терапия.

Для цитирования: Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus GG*: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(6): 20–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29

Human organism is considered as a symbiotic microorganism according to the standpoint of modern science which number of commensal microbes is many times greater than the number of host cells. Normal human microbiota is involved in many physiological processes in the organism, and dysbiosis is associated with the development of a number of diseases. The accumulated knowledge about the composition of the normal microbiome allowed to suggest that its modification can change the course of the disease, and so the study of probiotics was initiated. One of the most studied probiotic strains is *Lactobacillus rhamnosus GG* (GG), ATCC 53103, isolated in 1985. Due to the strain's resistance to acid and bile, good growth characteristics and the ability to adhere to the intestinal epithelial layer, *Lactobacillus rhamnosus GG* is most widely used in a variety of commercially available probiotic products. The article provides a review of the literature on the studies of this probiotic in the treatment and prevention of gastroenterological pathology in children, in particular, current evidence of the effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus GG* in the treatment of acute gastroenteritis, antibiotic-associated diarrhea, as well as the results of studies in necrotizing enterocolitis, functional disorders of the intestine, in the eradication therapy for infection caused by *Helicobacter pylori*.

Key words: children, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), gastrointestinal microbiota, gastroenterology disease, diarrhea, necrotizing enterocolitis, antibiotic-associated diarrhea, acute gastroenteritis, nosocomial diarrhea, *Helicobacter pylori*, infant colic, irritable bowel syndrome, prevention, therapy,

For citation: Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A. *Lactobacillus rhamnosus GG*: experience in pediatric gastroenterology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(6): 20–29 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29

В настоящее время в микробиологию на смену культуральным методам исследования пришли

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Борзова Елена Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Симакова Мария Александровна — аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

123242 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

четыре новых подхода — метагеномное секвенирование (исследование ДНК), метатранскриптомное секвенирование (изучение РНК), метапротеомика (изучение белков), метаболомика (изучение метаболитов). Технологические усовершенствования методов секвенирования позволили определить значительное биоразнообразие микробиоты различных компартментов человеческого организма, а дальнейшие исследования подчеркнули роль нормального состава микробиоты в поддержании гомеостаза организма-хозяина [1]. Измененный состав микробиоты ассоциирован с развитием обширного спектра заболеваний, включая воспалительные

заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, расстройства аутистического спектра, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, метаболический синдром и ожирение, причем новые исследования расширяют данный перечень заболеваний [2]. Восстановление измененной микробиоты, предшествующей или являющейся следствием клинической картины заболевания, в отношении многих нозологических форм продемонстрировало профилактический эффект либо снижение тяжести течения болезни. Восстановление нормальной микробиоты кишечника возможно назначением продуктов, содержащих пробиотические штаммы микроорганизмов.

Пробиотики (в переводе с греч. «для жизни») — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточном количестве оказывают положительное

физиологическое воздействие на организм хозяина [3]. Критериями хорошего пробиотика служат:

- стойкость к воздействию кислой среды желудка и желчи;
- хорошая адгезия к эпителиальным клеткам;
- способность к колонизации;
- продукция антимикробных соединений;
- хорошие характеристики роста;
- безопасность использования у взрослых и детей;
- отсутствие передаваемых генов устойчивости к антибиотикам;
- постоянство жизнеспособности клеток и пробиотической активности на протяжении производства коммерческого продукта [3, 4].

В 1985 г. был открыт, а в 1989 г. запатентован штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ATCC 53103, отвечающий данным требованиям.

В 1992 г. Ш. Горбач и Б. Голдин (рис. 1) провели исследование с участием 76 здоровых добровольцев, в ходе которого была показана способность штамма колонизировать желудочно-кишечный тракт и влиять на метаболическую активность кишечной флоры [7]. Пациенты получали *L. rhamnosus* GG в виде замороженного концентрата или в составе молочного продукта. Выделение штамма из кала добровольцев продолжалось во время приема, через 4 (87%) и 7 дней (33%) после завершения приема пробиотика. Кроме того, было отмечено снижение фекальной β -глюкуронидазной активности на 80% в течение 4 нед после завершения курса приема пробиотика [7].

С 2009 г. доступны данные секвенирования всего генома LGG. В настоящее время сферы использования данного пробиотика определены благодаря большому числу исследований механизмов, посредством которых реализуется благоприятное влияние на здоровье человека [8].

***Lactobacillus rhamnosus* GG: адгезия к эпителиальным клеткам кишечного барьера и способность к колонизации желудочно-кишечного тракта**

Конкурентная колонизация определяет эффективность применения LGG в профилактике и лечении инфекционных диарей. В дальнейшем исследовалась эффективность LGG в эрадикационной терапии при инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*. Механизм, обеспечивающий этот эффект, реализуется за счет следующих факторов:

- выработка галактозосодержащих экзополисахаридов, препятствующих лизису [9];
- наличие уникальных выростов SpaCBA, spaDEF — пилей; играющих ключевую роль в адгезии и формировании биопленки [9] (рис. 2);
- наличие гена *LGG_01865*, названного MabA (модулятор адгезии и биопленки) и кодирующего особый белок адгезии LGG_01866 [10].

United States Patent [48]		[11] Patent Number: 4,839,281
Gorbach et al.		[45] Date of Patent: Jun. 13, 1989
[54] LACTOBACILLUS STRAINS AND METHODS OF SELECTION		1187196 10/1989 United Kingdom 435/213
[75] Inventors: Sherwood L. Gorbach, Chestnut Hill; Barry R. Goldin, W. Newton, both of Mass.		OTHER PUBLICATIONS
[73] Assignee: New England Medical Center Hospitals, Inc., Boston, Mass.		Gilland, et al., "Enumeration and Identity of Lactobacilli in Dietary Products", <i>Biological Abstracts</i> , vol. 65, No. 6, (1978), Abstract No. 34231.
[21] Appl. No.: 724,314		Follet, R., "Epithelial Attachment and Other Factors Controlling the Colonization of the Intestine of the Gnotobiotic Chicken by Lactobacilli", <i>Biol. Abstr.</i> , V. 67, No. 9, Abstr. 54781, (1979).
[22] Filed: Apr. 17, 1988		Marya-Makinen, A. et al., "The Adherence of Lactic Acid Bacteria to the Colonar Epithelial Cells of Pigs and Calves", <i>J. Appl. Bact.</i> , V. 55, (1983), pp. 245-248.
[31] Int. Cl. ² C12Q 1/04; C12N 1/24; C12N 1/20; C12R 1/225		<i>The American Biology Dictionary</i> , 2d ed., p. 343 (1982).
[32] U.S. Cl. 435/252.9; 435/253; 435/254; 434/93; 435/245, 253, 254, 252.9, 253, 434/93		Kloman et al. (1985), <i>J. Dairy Sci.</i> 68:1339-48.
[38] Field of Search: 435/252.9, 435/253, 435/254, 434/93		Denske et al. (1983), <i>Infection and Immunity</i> 39, 1102.
[56] References Cited		Primary Examiner—Elizabeth C. Weimer
U.S. PATENT DOCUMENTS		[37] ABSTRACT
4,693,226 6/1987 Nami et al. 436/2		A biologically pure culture of a strain of bacteria of a <i>Lactobacillus</i> species in which the bacteria have avid adherence to intestinal cells, are able to survive at low pH, and produce large amounts of lactic acid.
FOREIGN PATENT DOCUMENTS		6 Claims, No Drawings
03402 7/1987 Austria 435/34		
0330077.5 6/1981 European Pat. Off. 435/213		
1330599 10/1987 United Kingdom 435/213		

a



б

Рис. 1. Патент *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ATCC 53103 (а) и Ш. Горбач и Б. Голдин (б) [цит. по 5, 6].
Fig. 1. United States Patent *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), ATCC 53103 (а) and Gorbach S.L. and Goldin B.R. (б).

***Lactobacillus rhamnosus* GG: антимикробная активность**

LGG продуцирует 7 маленьких белков, проявляющих антибактериальную активность в отношении как грамотрицательных (*Escherichia coli* и *Salmonella typhi*), так и грамположительных (*Staphylococcus aureus*) бактерий, что также является обоснованием применения LGG в лечении бактериальных инфекционных заболеваний [11].

***Lactobacillus rhamnosus* GG – влияние на иммунные механизмы организма человека**

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показывают влияние LGG на неспецифическое повышение иммунитета [12], усиление противовоспалительного типа ответа, снижение секреции провоспалительных цитокинов [13]. Это вызывает интерес исследователей к проведению рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки эффективности применения LGG у детей с различными проявлениями аллергии, атопическим дерматитом, в период повышения сезонных респираторных заболеваний, в отношении формирования поствакцинального иммунитета и т.д. Известно, что LGG экспрессирует более 90 белков, которые участвуют в формировании биопленки, изменении проницаемости клеточной стенки и иммуномодуляции [14]. LGG подавляет индуцированную фактором некроза опухоли (TNF- α) активацию ядерного фактора NF- κ B и снижает секрецию специфических хемокинов, индуцированных путем активации этого пути передачи сигнала, что приводит к нормальному осуществлению барьерной функции эпителиальных клеток кишечника через плотные межклеточные контакты [15].

***Lactobacillus rhamnosus* GG при остром гастроэнтерите**

Острый гастроэнтерит продолжает оставаться одной из ведущих причин летальных исходов у детей

в возрасте младше 5 лет по всему миру, основными возбудителями являются *Rotavirus*, *Cryptosporidium spp.* и *Shigella spp.* При этом за последние 25 лет отмечается глобальное снижение частоты острой диареи за счет улучшения и распространения превентивных мер – доступности безопасной питьевой воды и детского питания, улучшения санитарных условий. Немалый вклад в снижение заболеваемости и частоты госпитализации внесло применение вакцин против ротавируса [16]. В 2014 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) опубликовано руководство по ведению детей с острым гастроэнтеритом [17]. Это руководство является обновлением первого документа от 2008 г. Авторами был сделан вывод, что тактика ведения больных острым гастроэнтеритом требует нескольких простых медицинских действий [17]. Так, в частности, в документе подчеркивается отсутствие необходимости назначения антибактериальных препаратов за исключением некоторых клинических случаев и специфичных патогенов (уровень доказательности Va, D) [17]. Наиболее эффективным оказалось своевременное проведение регидратационной терапии в сочетании с введением определенных пробиотических штаммов: *Lactobacillus rhamnosus* GG (низкий уровень доказательств, строгая рекомендация) и *Saccharomyces boulardii* (низкий уровень доказательств, строгая рекомендация) [17].

Исследования по оценке эффективности применения *L. rhamnosus* GG у детей с острым гастроэнтеритом, инициированы с 1991 г. С того времени проведено множество таких РКИ, результатом которых в основном стало снижение длительности диареи и продолжительности пребывания больных в стационаре. Так, в крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S. Gualdini и соавт. (2000) [18] изучали влияние терапии LGG на течение острой среднетяжелой и тяжелой диареи любой этиологии у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет. В этом исследовании 147 детей с диареей

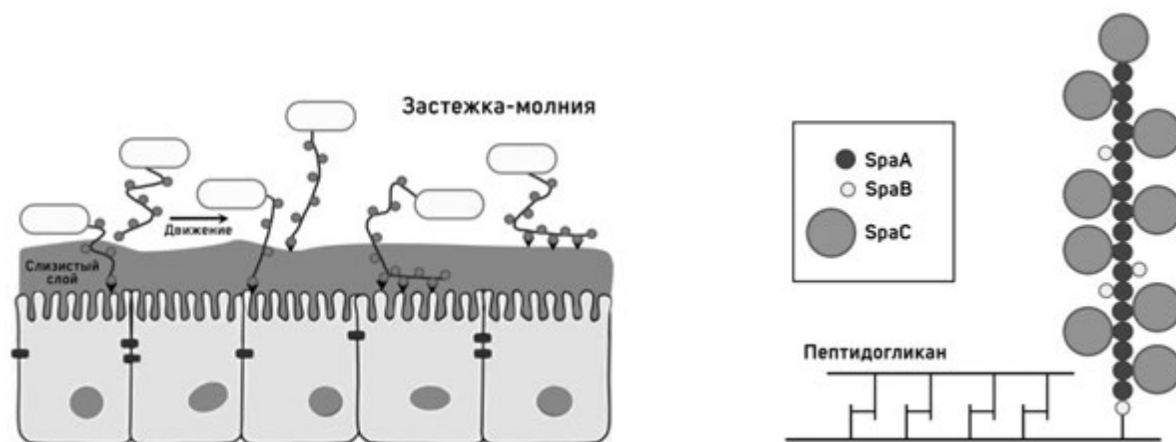


Рис. 2. Пили SpaCBA и молекулярные механизмы адгезии LGG [цит. по 9].

Fig. 2. SpaCBA pili and the molecular mechanisms of adhesion LGG.

помимо стандартной регидратационной терапии получали LGG в дозе не менее 10^{10} КОЕ/250 мл, тогда как 140 детей из группы сравнения получали регидратационную терапию и плацебо. Комбинированная терапия приводила к снижению длительности острой диареи: $71,9 \pm 35,8$ ч в группе плацебо против $58,3 \pm 27,6$ ч в группе LGG ($p=0,03$). В группе плацебо длительность диареи составляла более 1 нед у 10,7% детей, тогда как в группе LGG — лишь у 2,7% ($p<0,01$) [18].

Накопленные данные о применении *L. rhamnosus* GG в составе терапии острого гастроэнтерита были объединены в систематические обзоры и метаанализы. В 2002 г. был опубликован метаанализ РКИ, в которых изучалось применение пробиотиков в дополнение к стандартной регидратационной терапии при острой диареи у детей [19]. В исследованиях изучено действие следующих пробиотических штаммов: *L. rhamnosus* GG (9 исследований); *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus delbrückii*, *Lactobacillus reuteri*, *S. boulardii* и *Streptococcus thermophilus*. В большинстве случаев выявлено уменьшение продолжительности заболевания на 0,6–1,0 дня, в то время как в 3 исследованиях наблюдалось сокращение продолжительности диареи на 1,5–3 дня. Следует отметить, что при применении *L. rhamnosus* GG наблюдалось наибольшее сокращение продолжительности диареи — на 1,1 дня [19]. В более поздних обзорах были сделаны сходные выводы относительно сокращения длительности диареи, подчеркнувшие эффективность использования лишь некоторых пробиотических штаммов (*S. boulardii* CNCM I-745, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938) в лечении, но не предотвращении острого гастроэнтерита [20, 21].

В недавно завершеном в США крупнейшем проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании D. Schnadower и соавт. (2018) [22] показали отсутствие положительного влияния *L. rhamnosus* GG на длительность диареи у детей, получивших 5-дневный курс пробиотика. Исследование завершили 943 ребенка из 971 в возрасте от 3 мес до 4 лет, получивших *L. rhamnosus* GG в дозе $1 \cdot 10^{10}$ КОЕ 2 раза в день или плацебо, с последовавшей оценкой исходов в течение лечения, через 14 дней и 1 мес после рандомизации. Не было получено различий в исходах, включавших длительность диареи (в среднем составляла 49,7 ч в группе *L. rhamnosus* GG и 50,9 ч в группе плацебо; $p=0,26$) или длительности нетрудоспособности (в среднем 2 дня в обеих группах; $p=0,67$) [22].

С учетом новых исследований Н. Szajewska и соавт. (2019) [23] обновили данные систематического обзора с метаанализом от 2013 г. (обновление результатов исследований от 2007 г.). В обзор включили 18 РКИ, относящихся к данной теме, с общим участием 4208 детей. По сравнению с действием плацебо или препарата сравнения применение *L. rhamnosus* GG было

связано с уменьшением продолжительности диареи (15 РКИ; $n=3820$; среднее различие — 0,85 дня, 95% доверительный интервал — ДИ от –1,15 до –0,56), с укорочением периода пребывания больных в стационаре, но не с уменьшением объема стула. Наибольшая эффективность *L. rhamnosus* GG была показана при ежедневном использовании в дозе $\geq 10^{10}$ КОЕ [23]. Кроме того, авторы отметили ранее зарегистрированную в систематических обзорах большую эффективность *L. rhamnosus* GG при остром гастроэнтерите в европейских странах по сравнению с неевропейскими [23].

В настоящее время членами Кокрановского сотрудничества готовится обновление метаанализа от 2010 г., посвященного применению пробиотиков в терапии острой инфекционной диареи; среди исследований, включенных в обзор, в 13 РКИ назначался штамм *L. rhamnosus* GG [24]. В целом был сделан вывод о безопасности применения пробиотиков у данной группы пациентов, а также о положительном влиянии на продолжительность диареи (среднее различие 24,76 ч; 95% ДИ от 15,9 до 33,6 ч; $n=4555$; 35 РКИ); диарею, продолжающуюся более 4 дней (отношение рисков 0,41; 95% ДИ от 0,32 до 0,53; $n=2853$; 29 РКИ) и частоту стула на 2-й день (среднее различие 0,80; 95% ДИ от 0,45 до 1,14; $n=2751$; 20 РКИ) [24].

Подводя итоги исследований, посвященных возможности добавления к терапии острой диареи пробиотиков, содержащих штамм *L. rhamnosus* GG, можно сделать вывод, что использование данного пробиотика оправдано и целесообразно, особенно в странах Европы. В то же время необходимы исследования, посвященные дозозависимым эффектам пробиотиков, а также их возможному сочетанию с другими видами пробиотических штаммов [20, 21, 23].

***Lactobacillus rhamnosus* GG для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированных диарей**

Диарея, возникающая на фоне приема антибиотиков, носит название антибиотик-ассоциированной диареи. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) критерием диагноза антибиотик-ассоциированной диареи является появление 3 эпизодов и более неоформленного стула в течение 24 ч, возникших на фоне приема антибактериальных препаратов и вплоть до 8-недельного периода после их отмены [25]. Распространенность заболевания, по данным различных исследований, колеблется от 4,3 до 80% в детской популяции, медиана заболеваемости составляет 22% [26]. Такой разброс в оценке заболеваемости происходит из-за того, что частота развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей в значительной степени определяется возрастом ребенка, а также группой применяемого антибактериального препарата. В этиологической структуре антибиотик-ассоциированной

диареи у детей преобладает инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, в некоторых исследованиях также была показана значительная доля вирусной этиологии. Кроме того, следует помнить о неинфекционной этиологии антибиотик-ассоциированной диареи [27]. Однако именно с инфекцией *C. difficile* ассоциировано развитие наиболее тяжелых случаев, вплоть до угрожающего жизни псевдомембранозного колита [28]. До 70-х годов XX века *C. difficile* считался редким, но нормальным представителем кишечной микрофлоры. Однако в эпоху антибиотиков роль этого микроорганизма в патогенезе, частоте и тяжести заболеваний толстой кишки резко возросла [29].

Учитывая патогенез антибиотик-ассоциированной диареи, заключающийся в нарушении баланса между нормальной и условно-патогенной флорой комменсальной микробиоты кишечника, применение пробиотиков в лечении и профилактике данной нозологии давно является объектом РКИ [30]. Наиболее широко применялись бактериальные штаммы *L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, и дрожжи *S. boulardii*. В большинстве РКИ показано четкое преимущество применения пробиотиков по сравнению с плацебо в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи, причем наибольшую эффективность продемонстрировали штаммы LGG и *S. boulardii* [31].

В систематическом обзоре 2005 г. оценивали эффективность *L. rhamnosus GG* в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. Было включено 6 плацебо-контролируемых РКИ. В 4 из 6 исследований показано, что добавление LGG по сравнению с плацебо значительно снизило риск заболевания у пациентов, получающих антибиотикотерапию [32]. По данным метаанализа 2006 г., посвященного оценке роли различных пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей, использование *L. rhamnosus GG* снижает риск развития диареи на 71% [33]. В том же году в метаанализе, включившем 25 РКИ ($n=2810$), L. McFarland и соавт. также показали эффективность *L. rhamnosus GG* в отношении снижения частоты диареи (относительный риск — ОР 0,31; 95% ДИ от 0,13 до 0,72; $p=0,006$) [34].

В рамках систематического обзора от 2015 г. было проанализировано 12 РКИ с участием 1499 пациентов (как взрослых, так и детей) [35]. Применение LGG у пациентов, получавших лечение антибиотиками, позволило снизить риск развития антибиотик-ассоциированной диареи по сравнению с плацебо или отсутствием дополнительного лечения с 22,4% до 12,3% (11 РКИ; $n=1308$; ОР 0,49; 95% ДИ от 0,29 до 0,83). При раздельном анализе данных, полученных у детей и у взрослых, оказалось, что различия между пробиотиком и плацебо были достоверными лишь у детей — риск снижался с 23 до 9,6% (5 РКИ; $n=455$; ОР 0,48; 95% ДИ от 0,26 до 0,89). Положительный эффект от назначения пробиотика выяв-

лялся независимо от причины, по которой назначали пробиотик, в том числе и при эрадикации *H. pylori* [35]. Кроме того, положительный эффект применения *L. rhamnosus GG* для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи был подтвержден в ряде последующих метаанализов, объединяющих РКИ детской популяции [36, 37]. В одном из них получены предварительные данные возможного дозозависимого эффекта *L. rhamnosus GG* [37].

Согласно заключению от 2016 г. рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), при наличии у пациентов факторов риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, а именно:

- эпизод диареи на фоне предшествующего приема антибиотиков;
- применение определенного класса антимикробных препаратов;
- длительность антимикробной терапии;
- госпитализация и др. эксперты рекомендуют применять *L. rhamnosus* (средний уровень доказательства, строгая рекомендация) и *S. boulardii* (средний уровень доказательства, строгая рекомендация). По другим пробиотическим штаммам в настоящее время полностью согласованное мнение специалистов отсутствует [38].

В новом Кокрановском обзоре, опубликованном в 2019 г., объединены данные 33 РКИ с участием 6352 детей. Эксперты установили, что распространенность антибиотик-ассоциированной диареи при приеме пробиотика была ниже и составила 8% (у 259 из 3232 детей) по сравнению с 19% (у 598 из 3120) в контрольной группе, демонстрируя умеренное снижение распространенности. Среди различных исследованных пробиотиков наиболее эффективными для профилактики диареи у детей, получающих антибиотики, являются *L. rhamnosus* или *S. boulardii* в количестве от 5 до 40 млрд КОЕ/сут [39].

Таким образом, данные большого числа двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, полученные на большой выборке детского населения, позволяют рекомендовать пробиотический штамм *L. rhamnosus GG* для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей. В заключение следует напомнить о важной работе, опубликованной еще в 2003 г. и посвященной факторам риска развития этого заболевания у детей [40]. Заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареи была значительно выше у детей младше 2 лет (61 из 336, или 18%), чем у детей старше 2 лет (10 из 314, или 3%; $p<0,001$). В группе детей старше 2 лет наиболее высокая заболеваемость наблюдалась у самых младших (от 2 до 7 лет; 9 из 253, или 4%), чем у старших (>7 лет; 1 из 61, или 2%), но разница не была значительной. Скорость развития антибиотик-ассоциированной диареи значительно отличалась ($p=0,012$) в зависимости от группы назначаемого антибактериаль-

ного препарата [40]. Подобные эпидемиологические исследования в сочетании с приведенными выше данными метаанализов и РКИ определяют группы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, у которых назначение пробиотиков может быть рассмотрено в первую очередь.

***Lactobacillus rhamnosus* GG для профилактики нозокомиальной диареи**

Инфекции, развивающиеся после 48 ч от госпитализации, обычно считаются нозокомиальными. У детей наиболее частой нозокомиальной инфекцией является гастроэнтерит, чаще всего ротавирусной этиологии [41].

В 2011 г. Н. Szajewska и соавт. [42] опубликовали метаанализ, в котором проанализировали данные 3 РКИ о применении *L. rhamnosus* GG у детей с нозокомиальной диареей. В метаанализ были включены в общей сложности 1092 ребенка. По сравнению с плацебо назначение LGG в период пребывания в стационаре было связано со статистически значимым снижением частоты диареи (2 РКИ; $n=823$; ОР 0,37; 95% ДИ от 0,23 до 0,59) и симптоматического ротавирусного гастроэнтерита (3 РКИ; $n=1043$; ОР 0,49; 95% ДИ от 0,28 до 0,86). Не было выявлено существенной

разницы между группами LGG и контрольными группами по частоте выявления бессимптомной ротавирусной инфекции, длительности пребывания больных в стационаре и длительности диареи [42].

***Lactobacillus rhamnosus* GG при терапии персистирующей диареи**

Для оценки эффективности добавления LGG к терапии персистирующей диареи было проведено единственное РКИ [43]. ВОЗ определяет персистирующую диарею как заболевание доказанной или предполагаемой инфекционной этиологии, которое продолжается 14 дней и более [44]. В исследование были включены 235 пациентов, рандомизированных на 2 группы: 117 получивших LGG и 118 контрольной группы. Продолжительность диареи в группе детей, получивших пробиотик, была значительно меньше, чем в контрольной группе (5,3 и 9,2 дня соответственно) [43].

***Lactobacillus rhamnosus* GG для профилактики и лечения некротизирующего энтероколита новорожденных**

Некротизирующий энтероколит — наиболее распространенная причина смерти (между 2-й и 8-й

Таблица. *Lactobacillus rhamnosus* GG: применение у недоношенных детей

Table. *Lactobacillus rhamnosus* GG: use in preterm infants

Исследование, год	Популяция, дизайн исследования	Вмешательство	Результат
С. Dani и соавт., 2002 г. [48]	Многоцентровое двойное слепое проспективное РКИ ($n=295/290$ детей в группе LGG/плацебо)	LGG $6 \cdot 10^9$ КОЕ/сут в течение 7 дней с первого кормления. Вскармливание адаптированной молочной смесью/донорским молоком/грудное вскармливание	Частота некротизирующего энтероколита меньше в группе пробиотика, различия незначимы 1,4%, $n=4$ против 2,8%, $n=8$ (ОР 0,49; 95% ДИ от 0,15 до 1,61)
D. Chrzanowska-Liszevska и соавт., 2011 г. [49]	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ ($n=21/26$ детей в группе LGG/ плацебо) Образцы стула на 7, 21 и 42-й дни жизни	LGG $6 \cdot 10^9$ КОЕ/сут. Вскармливание адаптированной молочной смесью	Быстрый рост лактобацилл в группе пробиотика на 7-й день ($p=0,014$) и 21-й день ($p=0,024$), как и количество <i>Enterobacteriaceae</i> во все дни исследования ($p=0,004$; $p=0,000$; $p=0,000$) и <i>Enterococcus spp.</i> на 21-й день ($p=0,000$).
A. Kane и соавт., 2008–2016 гг. [50]	Ретроспективное обсервационное когортное исследование ($n=175/465$ детей в группе LGG/без LGG, у 78 развился НЭК)	LGG 2,5 до $5 \cdot 10^9$ КОЕ/сут	Добавка LGG была связана с более высоким риском некротического энтероколита (ОР 2,10; 95% ДИ от 1,25 до 3,54; $p=0,005$)
S. Patel и соавт., 2017 г. [51]	Ретроспективное когортное исследование частоты возникновения НЭК $\geq$ II стадии до и после ($n=144$) внедрения пробиотика у недоношенных детей <35 нед	LGG $2,5 \cdot 10^9$ КОЕ/сут	Значительно более низкая частота возникновения НЭК $\geq$ стадии II после внедрения пробиотика (17,4% против 9,0%, стандартизованное отношение шансов 0,19; 95% ДИ от 0,05 до 0,71; $p=0,013$)

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ДИ — доверительный интервал; ОР — относительный риск; НЭК — некротизирующий энтероколит.

неделями жизни) новорожденных, родившихся с экстремально низкой массой тела. Заболевание характерно для недоношенных, при этом в большинстве случаев развивается у детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г), хотя от 5 до 25% случаев приходится на доношенных новорожденных. Патогенез некротизирующего энтероколита связан с возникновением ишемии кишечника; среди факторов риска в том числе указывается предшествующее нарушение кишечного микробиома с увеличением количества микроорганизмов семейств *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae* и *Pseudomonadaceae* [45]. Исследования, изучающие превентивные возможности пробиотиков в отношении некротизирующего энтероколита, проводятся достаточно давно. В Кокрановском метаанализе 24 РКИ прием энтеральных пробиотиков значительно снижал частоту развития тяжелой (стадия II или более) формы заболевания (типичный ОР 0,43; 95% ДИ от 0,33 до 0,56; 20 исследований; 5529 детей) и смертность (типичный ОР 0,65; 95% ДИ от 0,52 до 0,81; 17 исследований; 5112 младенцев) [46]. При этом положительный эффект зафиксирован в исследованиях пробиотиков, содержащих либо только лактобациллы, либо лактобациллы в комбинации с бифидобактериями [46]. Сходные результаты опубликованы в более позднем метаанализе [47] и обзоре [31], причем в последних авторы указывают на необходимость штамм-специфичного обоснования назначения пробиотика. Данные о некоторых исследованиях *L. rhamnosus GG* в профилактике некротизирующего энтероколита представлены в таблице.

Таким образом, данные исследований и метаанализов об эффективности применения пробиотического штамма *L. rhamnosus GG* у недоношенных детей с целью профилактики некротизирующего энтероколита противоречивы, вероятно, из-за неадекватности размеров выборки или отсутствия учета штаммоспецифичности в некоторых метаанализах [31].

Lactobacillus rhamnosus GG* для терапии инфекции *Helicobacter pylori

В ряде исследований при добавлении *L. rhamnosus GG* отмечались положительные эффекты в виде ускорения эрадикации *H. pylori*, а также снижения частоты ассоциированной с терапией диареи [52]. В единственном РКИ у детей применялся штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* в добавлении к стандартной тройной эрадикационной схеме терапии. При этом не было зафиксировано различий по скорости эрадикации *H. pylori*, а также частоте возникновения побочных эффектов [53]. Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи в группе LGG казалась более низкой, однако различий были статистически незначимыми (6 и 20% соответственно; ОР 0,3; 95% ДИ от 0,07 до 1,2) [53].

***Lactobacillus rhamnosus GG* в профилактике младенческих колик**

Младенческие колики определены как эпизоды болезненного плача и беспокойства ребенка, которые занимают не менее 3 ч в день и возникают внезапно не реже 3 раз в неделю, вне зависимости от внешних провоцирующих причин. Частота возникновения младенческих колик достаточно высока, что может стать большой проблемой для ребенка и его семьи [54].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 30 детей первых 6 нед жизни с младенческими коликами [55]. В течение 4 нед группа детей получала плацебо, другая группа LGG в дозе $4,5 \cdot 10^9$ КОЕ/сут. Оценку продолжительности дневного плача проводили на основе дневников и отчетов родителей. При анализе дневников не было достоверных различий по продолжительности дневного плача между группами: в конце периода наблюдения она составляла 173 мин в группе пробиотика и 174 мин в группе плацебо ($p=0,99$) [55]. Второе исследование было основано на вторичном анализе данных из предшествующего испытания, в котором проводилось раннее добавление LGG в течение первых 6 мес жизни у 184 детей. Никаких различий между группами детей по частоте возникновения кишечных колик выявлено не было [56].

***Lactobacillus rhamnosus GG* у детей с синдромом раздраженного кишечника и функциональной абдоминальной болью**

Среди детей во всем мире функциональная абдоминальная боль имеет одинаковую распространенность и колеблется в пределах 10–12%, составляя от 6 до 14% для синдрома раздраженного кишечника [57]. В настоящее время нет четкого понимания патогенеза данных состояний. Среди многих других факторов рассматривается нарушение состава кишечной микробиоты, что было подтверждено рядом работ [58]. В метаанализе А. Horvath и соавт. (2011) [59] объединены 3 РКИ, в которых LGG использовали в качестве терапии синдрома раздраженного кишечника ($n=290$; ОР 1,31, 95% ДИ от 1,08 до 1,59; NNT* 7, 95% ДИ от 4 до 22) и функциональной абдоминальной боли ($n=167$; ОР 1,70, 95% ДИ от 1,27 до 2,27; NNT 4, 95% ДИ от 3 до 8). Использование *L. rhamnosus GG* умеренно повышало эффективность лечения, особенно у детей с синдромом раздраженного кишечника. Применение *L. rhamnosus GG* в составе терапии этого заболевания также предлагается в некоторых действующих алгоритмах [57].

* Numer needed to treat — число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного.

***Lactobacillus rhamnosus* GG при некоторых других заболеваниях желудочно-кишечного тракта**

Обзоры и исследования, посвященные применению пробиотиков при лечении и профилактике некоторых других функциональных желудочно-кишечных расстройств, показали лучший эффект других пробиотических штаммов по сравнению с LGG [31, 60]. У детей с воспалительными заболеваниями кишечника и язвенным колитом не проводилось достаточного количества исследований с использованием LGG, поэтому в настоящее время нет четких рекомендаций в отношении добавления этого пробиотика с целью достижения ремиссии.

Заключение

Применение *Lactobacillus rhamnosus* GG в лечении и профилактике патологии желудочно-кишечного тракта у детей оправдано его иммунологическими и антимикробными свойствами. В отношении некоторых заболеваний — острого гастроэнтерита, антибиотик-ассоциированной диареи — за время исследования накоплена внушительная база данных, подтверждающая эффективность пробиотика как в лечении, так и при профилактическом назначении. В отношении же других нозологий на настоящий момент не проведено достаточного количества исследований, позволяющих прийти к единому мнению. Тем не менее существуют и положительные резуль-

таты исследований *L. rhamnosus* GG в профилактике некротизирующего энтероколита, синдрома раздраженного кишечника. Однако это не позволяет рекомендовать регулярное применение пробиотиков в составе терапии этих заболеваний. В представленных работах не описаны побочные эффекты терапии с применением *L. rhamnosus* GG, поэтому дальнейшее проведение РКИ возможно и необходимо для формирования единого мнения по включению пробиотиков в клинические рекомендации.

В России представлен пробиотик Аципол Малыш («SINCROFARM S.L.», Испания), который содержит комбинацию лактобактерий *L. rhamnosus* ATCC 53103 в дозе $1 \cdot 10^9$ КОЕ и бифидобактерий *B. longum* СЕСТ 7894 в дозе $5 \cdot 10^8$ КОЕ, которая использовалась в некоторых из описанных выше исследований. Состав Аципол Малыш (БАД в каплях для новорожденных, представлен на российском рынке) отличается максимальным содержанием (1,5 млрд КОЕ) бактерий среди пробиотиков. Разрешение к применению у детей с первых дней жизни позволяет с рождения назначать штамм *L. rhamnosus* GG в целях профилактики и лечения заболеваний, для которых доказана его эффективность. Форма выпуска в виде капель со специальной насадкой-дозатором делает удобным применение у младенцев, а отсутствие в составе лактозы дает возможность применения у детей, страдающих различными формами лактазной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jandhyala S.M. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21(29): 8787. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
2. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev* 2017; 279(1): 70–89. DOI: 10.1111/imr.12567
3. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics. *Arab J of Gastroenterol* 2009; 10(1): 33–42.
4. Doron S., Snyderman D.R., Gorbach S.L. *Lactobacillus* GG: Bacteriology and Clinical Applications. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34(3): 483–498. DOI: 10.1016/j.gtc.2005.05.011
5. <https://patents.google.com/patent/US4839281A/de>
6. <http://www.lactogg.com.cn/company.asp?fid=22&index=5>
7. Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M., Barakat S., Gualtieri L., Salminen S. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1992; 37 (1): 121–128. DOI: 10.1007/bf01308354
8. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 1–41. DOI: 10.1097/mcg.0000000000001170
9. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG — host interactions. *Microb Cell Fact* 2014; 13(Suppl 1): 7. DOI: 10.1186/1475-2859-13-s1-s7
10. Vélez M.P., Petrova M.I., Lebeer S., Verhoeven T.L.A., Claes I., Lambrichts I., De Keersmaecker S.C.J. Characterization of MabA, a modulator of *Lactobacillus rhamnosus* GG adhesion and biofilm formation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 59(3): 386–398. DOI: 10.1111/j.1574-695x.2010.00680.x
11. Lu R., Fasano S., Madayiputhiya N., Morin N.P., Nataro J., Fasano A. Isolation, Identification, and Characterization of Small Bioactive Peptides From *Lactobacillus* GG Conditional Media That Exert Both Anti-Gram-negative and Gram-positive Bactericidal Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49(1): 23–30. DOI: 10.1097/mpg.0b013e3181924d1e
12. Wang Y., Liu L., Moore D.J., Shen X., Peek R.M., Acra S.A., et al. A LGG-derived protein promotes IgA production through up-regulation of APRIL expression in intestinal epithelial cells. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 373–384. DOI: 10.1038/mi.2016.57
13. Li N., Russell W.M., Douglas-Escobar M., Hauser N., Lopez M., Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res* 2009; 66(2): 203–207. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181aabd4f
14. Savijoki K., Lietze'n N., Kankainen M., Alatossava T., Koskeniemi K., Varmanen P., Nyman T.A. Comparative Proteome Cataloging of *Lactobacillus rhamnosus* Strains GG and Lc705. *J Proteome Res* 2011; 10 (8): 3460–3473. DOI: 10.1021/pr2000896
15. Donato K.A., Gareau M.G., Wang Y.J.J., Sherman P.M. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates interferon- and tumour necrosis factor-induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling. *Microbiol* 2010; 156(11): 3288–3297. DOI: 10.1099/mic.0.040139-0

16. <https://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/ru/> Актуальна на 20.12.19.
17. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132–152.
18. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A., Dias J.A., Casali L.G., Hoekstra H. et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54–60.
19. Huang J., Bousvaros A., Lee J., Diaz A., Davidson E.J. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47(11): 2625–2634.
20. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(Suppl. 1): 37–45. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000349
21. Vandenplas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30(1): 49–53. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.12.002
22. Schnadower D., Tarr P.I., Casper T.C., Gorelick M.H., Dean J.M., O'Connell K.J. et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 2018; 379: 2002–2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1802598
23. Szajewska H., Kolodziej M., Gieruszczak-Bialek D., Skórka A., Ruszczyński M., Shamir R. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for treating acute gastroenteritis in children – a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1376–1384. DOI: 10.1111/apt.15267
24. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
25. World Health Organization. WHO definition of diarrhea. Accessed on November 13, 2015. Available from: <http://www.who.int/topics/diarrhoea/en>
26. McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol* 2016; 22(11): 3078. DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3078
27. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? Медицинский совет 2017; 19: 126–133. [Zakharova I.N., Bereznaya I.V., Sugyan N.G. Antibiotic-associated diarrhea in children: what is new? *Medsinskii sovet* 2017; 19: 126–133 (in Russ.)]
28. Hurley B.W., Nguyen C.C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 28: 2177–2184.
29. Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimontka A. et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38(7): 1211–1221. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
30. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135(5): 564–568.
31. Perceval C., Szajewska H., Indrio F., Weizman Z., Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health* 2019; S2352–4642(19): 30182–30188. DOI: 10.1016/s2352-4642(19)30182-8
32. Hawrelak J.A., Whitten D.L., Myers S.P. Is Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion* 2005; 72: 51–56.
33. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175(4): 377–383.
34. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812–822.
35. Szajewska H., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(10): 1149–1157. DOI: 10.1111/apt.13404
36. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J., Parkin P., Mahant S., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4
37. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients—a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* 2017; 6(4). pii: E21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021
38. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): 495–506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081
39. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5
40. Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22–26.
41. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(Suppl. 2): 81–122. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31816f7b16
42. Szajewska H., Wanke M., Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(9): 1079–1087. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x
43. Basu S., Chatterjee M., Ganguly S., Chandra P.K. Effect of lactobacillus rhamnosus GG in persistent diarrhea in Indian children. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(8): 756–760. DOI: 10.1097/01.mcg.0000248009.47526.ea
44. Persistent diarrhoea in children in developing countries: memorandum from a WHO Meeting. *Bull World Health Organization* 1988; 66(6): 709–717.
45. Fundora J.B., Guha P., Shores D.R., Pammi M., Maheshwari A. Intestinal dysbiosis and necrotizing enterocolitis: assessment for causality using Bradford Hill criteria. *Pediatr Res* 2019. DOI: 10.1038/s41390-019-0482-9
46. Alfaleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 4. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4
47. Van den Akker C.H.P., van Goudoever J.B., Szajewska H., Embleton N.D., Hojsak I., Reid D., Shamir R. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(1): 103–122. DOI: 10.1097/mpg.0000000000001897
48. Dani C., Biadaioli R., Bertini G., Martelli E., Rubaltelli F.F. Probiotics Feeding in Prevention of Urinary Tract Infection, Bacterial Sepsis and Necrotizing Enterocolitis

- in Preterm Infants. *Neonatal* 2002; 82(2): 103–108. DOI: 10.1159/000063096
49. Chrzanowska-Liszewska D., Seliga-Siwecka J., Kornacka M.K. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplemented enteral feeding on the microbiotic flora of preterm infants-double blinded randomized control trial. *Early Hum Dev* 2012; 88(1): 57–60. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.002
 50. Kane A.F., Bhatia A.D., Denning P.W., Shane A.L., Patel R.M. Routine Supplementation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatrics* 2018; 195: 73–79. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.055
 51. Patel S., Chaudhari M., Kadam S., Rao S., Patole S. Standardized feeding and probiotic supplementation for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants in a resource limited set up. *Eur J Clin Nutr* 2017; 72(2): 281–287. DOI: 10.1038/s41430-017-0040-7
 52. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2019; 178: 7–16. DOI: 10.1007/s00431-018-3282-z
 53. Szajewska H., Albrecht P., Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus* GG supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 431–436. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318182e716
 54. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St James Roberts I., Schechter N.L., Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterol* 2016; 150: 1443. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
 55. Partty A., Lehtonen L., Kalliomaki M., Salminen S., Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res* 2015; 78(4): 470–475. DOI: 10.1038/pr.2015.127
 56. Cabana M.D., McKean M., Beck A.L., Flaherman V. Pilot analysis of early LGG for infant colic prevention. *JPGN* 2019; 68: 17–19. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002113
 57. Korterink J., Devanarayana N.M., Rajindrajith S., Vlieger A., Benninga M.A. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(3): 159–171. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.21
 58. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z., Chen Y.J., Shen X.Z., Liu T.T. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017; 49(4): 331–337. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.142
 59. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(12): 1302–1310. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x
 60. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1125: 121–137. DOI: 10.1007/5584_2018_321

Поступила: 16.09.19

Received on: 2019.09.16

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации

Н.С. Демикова, М.А. Подольная, А.С. Лапина

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

Prevalence and time trends of neural tube defects in regions of the Russian Federation

N.S. Demikova, M.A. Podolnaya, A.S. Lapina

Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishev of the FSBEI of Higher Education
Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Дефекты нервной трубки — группа тяжелых врожденных пороков с высоким уровнем летальности, детской инвалидизации. Средняя частота этих пороков составляет примерно 1 на 1000 рождений. Основными мерами по снижению частоты дефектов нервной трубки являются меры первичной и вторичной профилактики, эффективность которой может быть определена с помощью мониторинга врожденных пороков развития.

Цель исследования. Определение частоты дефектов нервной трубки, а также динамики этого показателя за период с 2011 по 2017 г. в Российской Федерации по данным мониторинга врожденных пороков развития.

Результаты. Частота всех случаев анэнцефалии среди новорожденных и плодов составила 4,63 (95% доверительный интервал — ДИ 4,40–4,88) на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи — 6,18 (95% ДИ 5,91–6,46) и энцефалоцеле — 1,34 (95% ДИ 1,21–1,47). В то же время частота анэнцефалии только среди живорожденных составила 0,11 (95% ДИ 0,08–0,15) на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи — 2,24 (95% ДИ 2,08–2,41) и энцефалоцеле — 0,25 (95% ДИ 0,20–0,31). Снижение числа и частоты пороков среди живорожденных по сравнению с общей частотой обеспечивается высоким уровнем выявления этих пороков при ультразвуковом исследовании беременных с последующей элиминацией пораженных плодов. Максимальная доля элиминированных плодов отмечается при анэнцефалии (90,5%), при энцефалоцеле доля абортirованных плодов составляет 77,4%, при спинномозговых грыжах — 59,3%. За 7-летний период отмечены разнонаправленные тренды частот: тенденция к увеличению общей частоты дефектов нервной трубки и тенденция к снижению частоты этих пороков среди живорожденных детей.

Заключение. Получены оценки частот дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации. Динамика частот изучаемых пороков указывает, что снижение частоты дефектов нервной трубки среди живорожденных детей связана с мерами вторичной профилактики.

Ключевые слова: плоды, новорожденные, дефекты нервной трубки, популяционная частота, мониторинг, профилактика врожденных пороков развития.

Для цитирования: Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(6): 30–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-30-38

Neural tube defects — a group of severe congenital malformations with a high level of mortality, childhood disability. The average prevalence of these defects is approximately 1 per 1000 births. The main measures to reduce the prevalence of neural tube defects are primary and secondary prevention measures, the effectiveness of which can be determined by congenital malformations monitoring. Research purpose. To determine the prevalence of neural tube defects, as well as trends in their prevalence for 2011 to 2017 in the Russian Federation according to monitoring of congenital malformations.

Results. The total prevalence of anencephaly among newborns and fetuses was 4.63 (95% confidence interval - CI 4.40–4.88) per 10000 births, spina bifida — 6.18 (95% CI 5.91–6.46) and encephalocele 1.34 (95% CI 1.21–1.47). At the same time, the prevalence of anencephaly only among live births was 0.11 (95% CI 0.08–0.15) per 10000, spina bifida — 2.24 (95% CI 2.08–2.41) and encephalocele — 0.25 (95% CI 0.20–0.31). The decrease in prevalence of birth defects among live births compared with the total prevalence is provided by a high level of detection of these defects by ultrasound examination during pregnancy with the subsequent elimination of the affected fetuses. The maximum proportion of eliminated fetuses is observed for anencephaly (90.5%), for encephalocele the proportion of aborted fetuses is 77.4% and for spina bifida — 59.3%. Over the 7-year period, the multidirectional prevalence trends were noted: the increasing trend for total prevalence of neural tube defects and the decreasing trend for prevalence of these defects among live-born children.

Conclusion. Estimates of the prevalence of neural tube defects in Russian Federation regions are obtained. The dynamics of the studied defects prevalence indicates that the decreasing of neural tube defects prevalence among live births is associated with secondary prevention measures.

Key words: fetuses, newborns, neural tube defects, prevalence, monitoring, prevention of congenital malformations.

For citation: Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. Prevalence and time trends of neural tube defects in regions of the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(6): 30–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-30-38

Дефекты нервной трубки — это группа тяжелых врожденных пороков развития центральной нервной системы, которые возникают в результате нарушения процессов закрытия нервной

трубки на ранних этапах эмбрионального развития (3–4-я неделя после зачатия). К дефектам нервной трубки относятся такие пороки, как анэнцефалия, энцефалоцеле, или черепно-мозговая

грыжа, и спинномозговые грыжи. Анэнцефалия является летальным пороком, дети с черепно-и спинномозговыми грыжами, как правило, нуждаются в сложных нейрохирургических операциях. Несмотря на улучшение результатов хирургического и поддерживающего лечения, дефекты нервной трубки характеризуются высоким уровнем младенческой заболеваемости, смертности и детской инвалидности. Экономические, социальные и психологические издержки по лечению и уходу за больными с пороками развития нервной трубки велики [1].

Суммарная частота дефектов нервной трубки по данным EUROCAT составляет 10,3 на 10 тыс. или примерно 1 на 1000 рождений [2]. Каждый год в Европе выявляется около 5000 плодов и новорожденных с дефектами нервной трубки [3]. Очевидно, что в силу тяжести поражения и достаточно высокой частоты эти пороки представляют серьезную проблему для здравоохранения.

До настоящего времени этиология дефектов нервной трубки до конца неизвестна. Предполагается, что изолированные случаи этих пороков имеют мультифакторную природу, т.е. их развитие зависит от сочетанного действия многих факторов, включающих наследственную предрасположенность и средовые факторы риска. К факторам, повышающим риск возникновения дефектов нервной трубки, относятся, например, сахарный диабет у матери и прием противосудорожных препаратов. Установленным фактором риска развития дефектов нервной трубки служит дефицит фолиевой кислоты у беременной женщины. Предполагается, что почти 70% случаев указанных пороков могут быть предотвращены путем нормализации уровня фолиевой кислоты в организме женщины в периконцепционном периоде [4]. В связи с этим для снижения риска возникновения пороков нервной трубки во многих странах, в том числе в Российской Федерации, женщинам репродуктивного возраста рекомендован прием препаратов фолиевой кислоты в периконцепционном периоде, что служит основой первичной профилактики данной группы пороков. Вторичный уровень профилактики, направленный на снижение частоты дефектов нервной трубки среди новорожденных, заключается в пренатальном выявлении пороков при ультразвуковом исследовании плода. В конечном счете комплексное

применение профилактических мер должно способствовать снижению уровня дефектов нервной трубки среди новорожденных детей.

Для оценки значения и эффективности профилактических мероприятий необходимы эпидемиологические данные. В целях содействия глобальным усилиям по эпидемиологическому контролю за врожденными дефектами в 2010 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, призывающую страны «разработать и укреплять системы регистрации и эпидемиологического надзора за врожденными дефектами» [5]. В связи с этим наибольшее значение для контроля частоты пороков, а соответственно и оценки влияния профилактики дефектов нервной трубки принадлежит регистрам врожденных пороков развития.

Таким образом, актуальность изучения эпидемиологии пороков развития нервной трубки связана, с одной стороны, с их большим значением как причины младенческой заболеваемости и смертности, а с другой стороны, с возможностью предупреждения формирования этих пороков за счет первичного и вторичного уровней профилактики.

Цель исследования: определение частот врожденных пороков развития нервной трубки, а также динамики частоты указанных пороков за период с 2011 по 2017 г. в Российской Федерации по данным мониторинга врожденных пороков развития.

Материал и методы

Источником данных служит объединенная база мониторинга врожденных пороков, в которой содержатся сведения о пороках развития из региональных регистров. Мониторинговые регистры включают сведения о дефектах нервной трубки среди живорожденных, мертворожденных детей, а также случаи дефектов нервной трубки у плодов, элиминированных после пренатального выявления порока. В системе мониторинга используются множественные источники регистрации случаев изучаемых пороков, т.е. сведения поступают из роддомов, детских стационаров и поликлиник, а также из патологоанатомических отделений. Такой способ сбора информации способствует наиболее полному выявлению и учету случаев пороков в контролируемой популяции, что важно для определения популяционных частот пороков развития. Более подробно принципы организации мониторинга врожденных пороков были изложены ранее [6, 7].

Для кодирования пороков используется Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Согласно МКБ-10 кодом Q00 обозначаются анэнцефалия и подобные пороки развития, кодом Q01 — энцефалоцеле и кодом Q05 — spina bifida (спинномозговая грыжа).

Материалом для настоящего исследования послужили данные эпидемиологического мони-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0623-0301

Подольная Марина Аркадьевна — ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0261-8181

Лапина Александра Семеновна — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0287-5161

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

торинга врожденных пороков развития 23 региональных регистров, относящихся к регистрам на популяционной основе и соответствующих административно-территориальным единицам Российской Федерации. В анализ были включены следующие регионы: Брянская область, Кабардино-Балкарская Республика, Калужская, Кировская области, Красноярский край, Курская, Липецкая, Московская, Омская, Оренбургская области, Республика Калмыкия, Республика Саха (Якутия), Республика Северная Осетия–Алания, Рязанская, Самарская, Саратовская, Свердловская, Смоленская, Тамбовская, Тульская области, Удмуртская Республика, Ханты-Мансийский автономный округ, Чувашская Республика.

Для определения частоты изучаемых пороков и ее динамики нами проанализированы данные о случаях дефектов нервной трубки среди новорожденных и индуцированных аборт с врожденными пороками развития за период с 2011 по 2017 г. Этот временной интервал был выбран в связи с тем, что только с 2010 г. в программе мониторинга врожденных пороков начали регистрироваться данные по элиминированным плодам.

Всего за анализируемый период в 23 регионах зарегистрировано 3992 случая дефектов нервной трубки, включающих 1522 случая анэнцефалии (Q00), 2031 случай спинномозговых грыж (Q05) и 439 случаев энцефалоцеле (Q01). Общее число новорожденных в анализируемых территориях за исследуемый период составило 3 285 413.

Общую частоту дефектов нервной трубки и отдельных форм определяли как общее число случаев порока (живорожденные + мертворожденные + элиминированные плоды с дефектами нервной трубки) в расчете на 10 тыс. рождений. Кроме того, определяли частоту дефектов нервной трубки только среди живорожденных на 10 тыс. рождений без учета плодов.

Определены 95% доверительные интервалы (95% ДИ) каждого из перечисленных показателей в каждой территории и наличие статистически значимых различий между ними. Для обработки материалов исследований была использована программа IBM SPSS Statistics 21.

Результаты

По полученным данным, в общей группе дефектов нервной трубки самой частой формой были спинномозговые грыжи, затем анэнцефалия и самым редким пороком – энцефалоцеле. По нашим данным, частота указанных форм пороков была следующей: 50,87, 38,13 и 11% соответственно.

Данные по числу (n) и частоте (F) всех зарегистрированных случаев дефектов нервной трубки и отдельных форм порока среди живорожденных, мертворожденных и плодов за период 2011–2017 гг. по регионам представлены в табл. 1. Частота всей группы дефектов нервной трубки по всем регионам составила 12,15 (95% ДИ 11,77–12,54). Из табл. 1 видно, что наблюдаются межрегиональные различия частот пороков развития нервной трубки. В таких

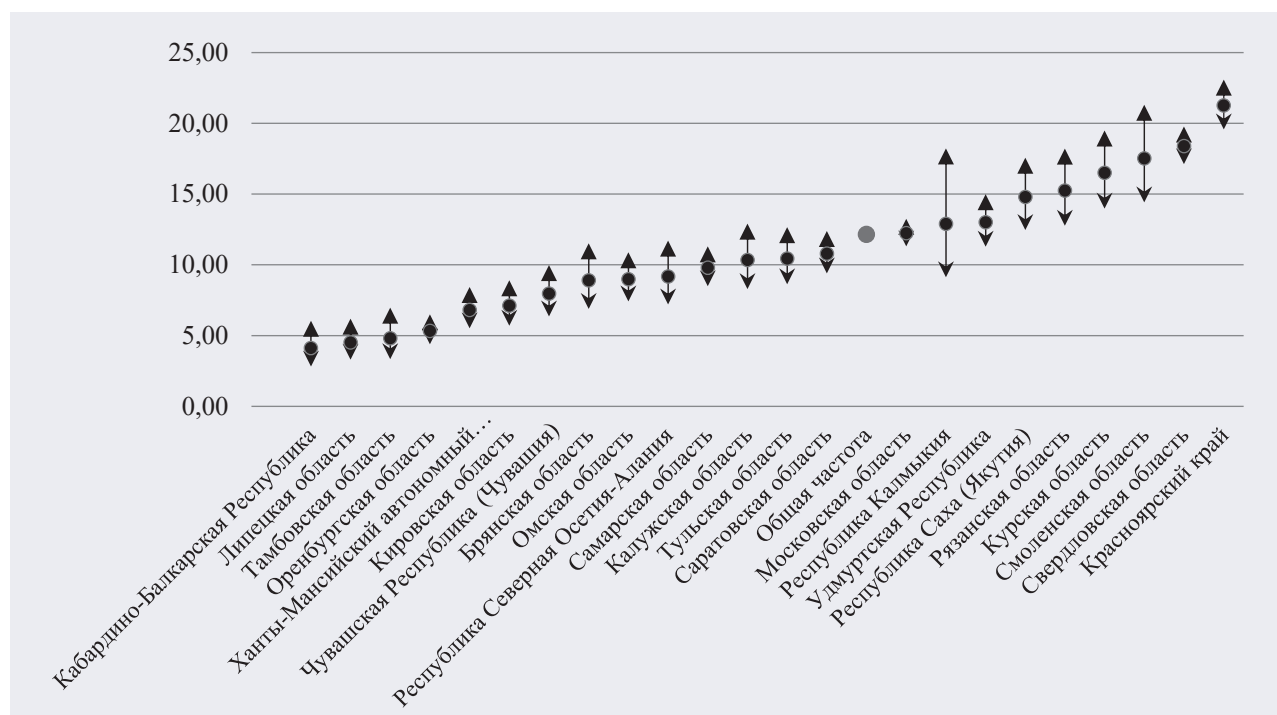


Рис. 1. Частоты (с указанием 95% ДИ) дефектов нервной трубки в различных регионах Российской Федерации. Собственные данные.

Fig. 1. Prevalence and 95% CI of neural tube defects in the Russian Federation regions. Own data.

Таблица 1. Число и частота пороков развития нервной трубки среди новорожденных и плодов в регионах РФ за 2011–2017 гг. (на 10 тыс. рождений)

Table 1. The number and total prevalence of neural tube defects in the regions of the Russian Federation for 2011–2017 (per 10,000 births)

Регион	Q00		Q01		Q05		Всего		Всего рождений N
	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)	
Брянская область	16	2,38 (1,45–3,90)	6	0,89 (0,40–1,97)	38	5,64 (4,08–7,79)	60	8,91 (6,89–11,52)	67 368
Кабардино-Балкарская Республика	3	0,46 (0,15–1,38)	2	0,31 (0,08–1,14)	22	3,36 (2,20–5,13)	27	4,13 (2,82–6,05)	65 427
Калужская область	23	2,94 (1,94–4,44)	12	1,53 (0,87–2,71)	46	5,88 (4,38–7,88)	81	10,35 (8,29–12,91)	78 291
Кировская область	29	2,58 (1,79–3,74)	7	0,62 (0,30–1,31)	44	3,92 (2,90–5,29)	80	7,12 (5,70–8,91)	112 281
Красноярский край	265	9,65 (8,53–10,91)	62	2,26 (1,75–2,91)	257	9,36 (8,26–10,60)	584	21,26 (19,58–23,10)	274 646
Курская область	62	7,11 (5,52–9,15)	11	1,26 (0,70–2,28)	71	8,14 (6,42–10,31)	144	16,51 (13,98–19,49)	87 246
Липецкая область	18	2,03 (1,27–3,24)	7	0,79 (0,38–1,66)	15	1,69 (1,02–2,82)	40	4,52 (3,30–6,19)	88 529
Московская область	249	4,81 (4,24–5,46)	69	1,33 (1,05–1,69)	316	6,10 (5,45–6,83)	634	12,24 (9,12–18,23)	517 975
Омская область	26	2,16 (1,47–3,19)	13	1,08 (0,63–1,87)	69	5,74 (4,52–7,30)	108	8,99 (7,42–10,89)	120 161
Оренбургская область	49	2,54 (1,91–3,37)	22	1,14 (0,75–1,74)	32	1,66 (1,17–2,36)	103	5,33 (4,38–6,49)	193 083
Республика Калмыкия	8	3,13 (1,56–6,25)	10	3,91 (2,10–7,28)	15	5,86 (3,52–9,77)	33	12,90 (9,12–18,23)	25 588
Республика Саха (Якутия)	49	5,37 (4,04–7,14)	26	2,85 (1,93–4,21)	60	6,58 (5,08–8,51)	135	14,80 (12,46–17,57)	91 245
Республика Северная Осетия–Алания	21	2,88 (1,87–4,44)	11	1,51 (0,83–2,73)	35	4,80 (3,43–6,72)	67	9,18 (7,20–11,72)	72 951
Рязанская область	54	6,54 (4,98–8,57)	14	1,69 (1,00–2,87)	58	7,02 (5,40–9,12)	126	15,25 (12,77–18,22)	82 611
Самарская область	42	2,11 (1,55–2,87)	18	0,90 (0,57–1,44)	135	6,78 (5,71–8,06)	195	9,80 (8,49–11,31)	198 976
Саратовская область	78	4,05 (3,23–5,07)	16	0,83 (0,51–1,36)	114	5,92 (4,91–7,13)	208	10,79 (9,40–12,40)	192 720
Свердловская область	318	7,68 (6,86–8,59)	74	1,79 (1,42–2,25)	370	8,93 (8,05–9,91)	762	18,40 (17,11–19,78)	414 194
Смоленская область	42	7,08 (5,21–9,63)	14	2,36 (1,39–4,00)	48	8,09 (6,07–10,79)	104	17,53 (14,41–21,32)	59 331
Тамбовская область	6	1,00 (0,45–2,21)	4	0,66 (0,25–1,74)	19	3,16 (2,00–4,97)	29	4,82 (3,33–6,97)	60 200
Тульская область	38	3,68 (2,66–5,08)	6	0,58 (0,26–1,29)	64	6,19 (4,83–7,94)	108	10,45 (8,62–12,66)	103 362
Удмуртская Республика	89	5,85 (4,73–7,22)	19	1,25 (0,79–1,97)	90	5,91 (4,79–7,30)	198	13,01 (11,29–14,99)	152 206
Ханты-Мансийский автономный округ	27	2,09 (1,43–3,07)	9	0,70 (0,36–1,34)	52	4,03 (3,06–5,31)	88	6,82 (5,51–8,43)	129 102
Чувашская Республика	10	1,02 (0,55–1,90)	7	0,71 (0,34–1,50)	61	6,23 (4,83–8,04)	78	7,97 (6,35–9,98)	97 920
Всего	1522	4,63 (4,40–4,88)	439	1,34 (1,21–1,47)	2031	6,18 (5,91–6,46)	3992	12,15 (11,77–12,54)	3 285 413
EUROCAT (2011–2016)		3,98		1,15		5,00		10,13	

Примечание. Q00 – анэнцефалия и подобные пороки развития; Q01 – энцефалоцеле; Q05 – spina bifida (спинномозговая грыжа); ДИ – доверительный интервал.

регионах, как Кабардино-Балкарская Республика, Липецкая, Тамбовская, Оренбургская области получена низкая частота дефектов нервной трубки, в то же время в Смоленской, Свердловской областях и Красноярском крае этот показатель значительно превышает общую для всех регионов частоту. Диапазон частот колеблется от 4,13 (95% ДИ 2,82–6,05) в Кабардино-Балкарской Республике до 21,26 (95% ДИ 19,58–23,10) в Красноярском крае. На рис. 1 представлено распределение частоты дефектов нервной трубки в регионах по сравнению с общей частотой.

Частота анэнцефалии по всем регионам составила 4,63 (95% ДИ 4,40–4,88) на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи – 6,18 (95% ДИ 5,91–6,46) и энцефалоцеле – 1,34 (95% ДИ 1,21–1,47). Для каждого из этих пороков также отмечены межрегиональные различия (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены число случаев и оценки частоты дефектов нервной трубки только среди живорожденных. Частота анэнцефалии составила 0,11 (95% ДИ 0,08–0,15) на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи – 2,24 (95% ДИ 2,08–2,41) и энцефалоцеле – 0,25 (95% ДИ 0,20–0,31). Полученные результаты указывают на значительное снижение числа и частоты пороков среди живорожденных по сравнению с общей частотой (см. табл. 1). Так, частота анэнцефалии среди живорожденных в 42 раза ниже общей частоты (максимальное различие), частота черепно-мозговых грыж – в 5 раз ниже, спинномозговых грыж – в 3 раза. В целом по группе дефектов нервной трубки частота среди живорожденных почти в 5 раз ниже общей частоты с учетом мертворожденных и плодов.

Внутри каждой группы пороков мы определили соотношение живорожденных, мертворожденных и элиминированных плодов с дефектами нервной трубки. Результаты представлены на рис. 2. Максимальный процент элиминированных плодов отмечается при анэнцефалии (90,5%), при энцефалоцеле доля абортированных плодов составляет 77,4%, при спинномозговых грыжах – 59,3%. Доля элиминированных плодов для всей группы дефектов нервной трубки составила 73,17%. Доля живорожденных максимальна при спинномозговых грыжах (36,2%) и минимальна при анэнцефалии (2,4%).

Поскольку для пороков развития нервной трубки реализуются первичный и вторичный уровни профилактики, особый интерес представляет такой показатель, как частота пороков в динамике. Как свидетельствуют результаты исследования, за 7-летний период наблюдений общая частота пороков как по отдельности, так и суммарно по всей группе дефектов нервной трубки не уменьшилась.

Анализ динамики частоты дефектов нервной трубки за 7 лет (рис. 3) выявил статистически значимые положительные тренды (t) частоты всех случаев анэнцефалии: $t=0,03$ (95% ДИ 0,01–0,05), спинномозговых грыж: $t=0,03$ (95% ДИ 0,01–0,05) и всей группы дефектов нервной трубки: $t=0,06$ (95% ДИ 0,03–0,10). В то же время динамика частоты пороков только среди новорожденных детей демонстрирует тенденцию к снижению. Среди живорожденных наблюдались значимые на 5% уровне отрицательные тренды частоты спинномозговых грыж: $t=-0,01$ (95% ДИ $-0,02 - -0,00$) и общей частоты пороков дефектов нервной трубки: $t=-0,02$ (95% ДИ $-0,03 - -0,10$).

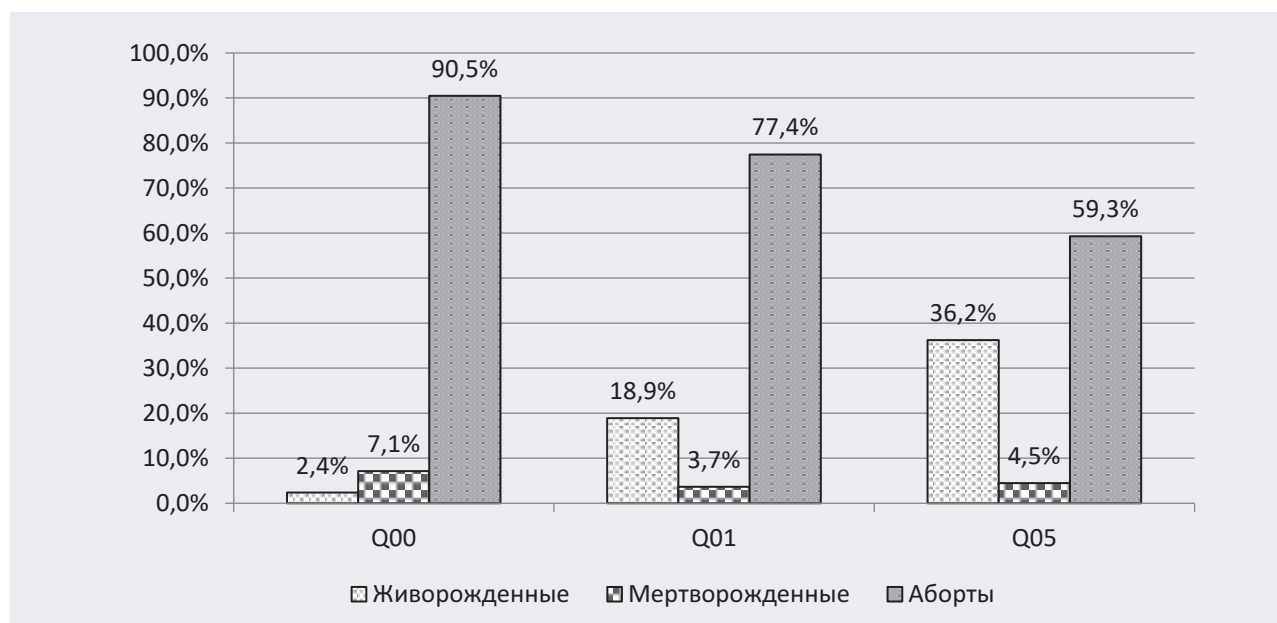


Рис. 2. Соотношение живорожденных, мертворожденных детей и элиминированных плодов с пороками развития нервной трубки. Собственные данные.

Fig. 2. The ratio of live born, stillborn and eliminated fetuses with neural tube defects. Own data.

Обсуждение

Как показано в работе, в структуре дефектов нервной трубки самый большой удельный вес занимают спинномозговые грыжи — 50,87%, случаи анэнцефалии составили 38,13% и энцефалоцеле — 11%. Такое распределение пороков совпадает с дру-

гими данными. Так, в работе М. Loane и соавт. [2] соотношение трех форм дефектов нервной трубки было следующим: спинномозговые грыжи — 50,2%, анэнцефалия — 38,3%, энцефалоцеле — 11,5%. В исследовании L. Omer и соавт. (2016) [8] спинномозговые грыжи составили 68,9%, анэнцефалия — 17,5%, энцефалоцеле — 13,6%. Таким образом,

Таблица 2. Число и частота пороков развития нервной трубки в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. среди живорожденных (на 10 тыс. рождений)

Table 2. The number and prevalence of the neural tube defects in the regions of the Russian Federation for 2011–2017 among live births only (per 10,000)

Регион	Q00		Q01		Q05		ДНТ	
	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)	n	F (95% ДИ)
Брянская область	0	0,00 (0,00–0,59)	1	0,15 (0,03–0,87)	12	1,78 (1,01–3,15)	13	1,93 (1,12–3,34)
Кабардино-Балкарская Республика	0	0,00 (0,00–0,6)	2	0,31 (0,08–1,14)	18	2,75 (1,72–4,39)	20	3,06 (1,96–4,76)
Калужская область	1	0,13 (0,02–0,74)	8	1,02 (0,51–2,04)	20	2,55 (1,64–3,98)	29	3,70 (2,56–5,36)
Кировская область	1	0,09 (0,02–0,52)	1	0,09 (0,02–0,52)	15	1,34 (0,80–2,23)	17	1,51 (0,94–2,45)
Красноярский край	4	0,15 (0,06–0,38)	11	0,40 (0,22–0,73)	66	2,40 (1,88–3,07)	81	2,95 (2,36–3,68)
Курская область	1	0,11 (0,02–0,67)	2	0,23 (0,06–0,86)	18	2,06 (1,29–3,29)	21	2,41 (1,56–3,71)
Липецкая область	1	0,11 (0,02–0,66)	2	0,23 (0,06–0,84)	7	0,79 (0,38–1,66)	10	1,13 (0,61–2,10)
Московская область	10	0,19 (0,10–0,36)	11	0,21 (0,12–0,38)	139	2,68 (2,27–3,18)	160	3,09 (2,64–3,62)
Омская область	1	0,08 (0,01–0,49)	4	0,33 (0,13–0,87)	38	3,16 (2,29–4,37)	43	3,58 (2,64–4,85)
Оренбургская область	3	0,16 (0,16–0,47)	3	0,16 (0,05–0,47)	18	0,93 (0,58–1,49)	24	1,24 (0,83–1,86)
Республика Калмыкия	0	0,00 (0,00–1,56)	0	0,00 (0,00–1,56)	5	1,95 (0,82–4,65)	5	1,95 (0,82–4,65)
Республика Саха (Якутия)	1	0,11 (0,02–0,64)	1	0,11 (0,02–0,64)	5	0,55 (0,23–1,30)	7	0,77 (0,37–1,61)
Республика Северная Осетия–Алания	1	0,14 (0,02–0,80)	2	0,27 (0,07–1,02)	23	3,15 (2,08–4,77)	26	3,56 (2,41–5,26)
Рязанская область	1	0,12 (0,02–0,71)	0	0,00 (0,00–0,48)	26	3,15 (2,13–4,65)	27	3,27 (2,23–4,79)
Самарская область	1	0,05 (0,01–0,29)	3	0,15 (0,05–0,45)	32	1,61 (1,13–2,29)	36	1,81 (1,10–2,52)
Саратовская область	4	0,21 (0,08–0,54)	3	0,16 (0,05–0,47)	47	2,44 (1,82–3,26)	54	2,80 (2,14–3,68)
Свердловская область	2	0,05 (0,01–0,18)	19	0,46 (0,29–0,72)	124	2,99 (2,50–3,58)	145	3,50 (2,97–4,13)
Смоленская область	0	0,00 (0,00–0,67)	1	0,17 (0,03–0,98)	15	2,53 (1,52–4,21)	16	2,70 (1,64–4,42)
Тамбовская область	0	0,00 (0,00–0,66)	3	0,50 (0,17–1,49)	11	1,83 (1,01–3,31)	14	2,33 (1,37–3,94)
Тульская область	1	0,10 (0,02–0,56)	0	0,00 (0,00–0,39)	27	2,61 (1,78–3,83)	28	2,71 (1,86–3,94)
Удмуртская Республика	1	0,07 (0,01–0,38)	4	0,26 (0,10–0,69)	30	1,97 (1,37–2,83)	35	2,30 (1,64–3,22)
Ханты-Мансийский автономный округ (Тюменская область)	1	0,08 (0,01–0,45)	0	0,00 (0,00–0,31)	22	1,70 (1,12–2,60)	23	1,78 (1,18–2,70)
Чувашская Республика	1	0,10 (0,02–0,60)	2	0,20 (0,05–0,76)	18	1,84 (1,15–2,93)	21	2,14 (1,39–3,31)
Всего	36	0,11 (0,08–0,15)	83	0,25 (0,20–0,31)	736	2,24 (2,08–2,41)	855	2,60 (2,43–2,79)
EUROCAT (2011–2016)		0,20		0,30		1,58		2,08

Примечание. Q00 — анэнцефалия и подобные пороки развития; Q01 — энцефалоцеле; Q05 — spina bifida (спинномозговая грыжа); ДИ — доверительный интервал.

структура типов пороков дефектов нервной трубки во всех исследованиях в целом совпадает.

В ходе работы мы определили частоты пороков развития нервной трубки в 23 регионах Российской Федерации за период с 2011 по 2017 г. Как представлено в табл. 1, отмечаются межрегиональные колебания частоты дефектов нервной трубки с размахом колебаний от 4,13 (Кабардино-Балкарская Республика) до 21,26 (Красноярский край) на 10 тыс. рождений. Суммарная частота дефектов нервной трубки по всем регионам составила 12,15 на 10 тыс. рождений. Значительные вариации в оценках частот пороков этой группы наблюдаются и в зарубежных регистрах, работающих уже не одно десятилетие. Так, по данным EUROCAT, за период с 2011 по 2016 г. в 31 региональных регистрах стран Европы частота дефектов нервной трубки колеблется от 3,89 (региональный регистр Португалии) до 22,19 (регистр одной из провинций Франции) на 10 тыс. рождений [2]. Общая частота дефектов нервной трубки по всем регистрам составила 10,13 на 10 тыс. рождений. Однако причины межрегиональных различий не всегда очевидны. С. Stoll [9] указывает, что в вариациях частот врожденных пороков развития между регистрами участвуют многие факторы: уровень, возможности и качество диагностики, возрастные ограничения регистров, неполнота учета и др., поэ-

тому до конца невозможно определить, являются ли наблюдаемые вариации артефактами или связаны с реальными географическими, этническими, социальными или популяционно-генетическими характеристиками изучаемой популяции [9].

Как указывалось, дефекты нервной трубки относятся к врожденным порокам развития, для которых в отличие от большинства других врожденных аномалий выявлены факторы, влияющие на вероятность их возникновения. В 80–90 годы XX столетия работами таких ученых, как A.E. Czeizel и I. Dudas [4], R.W. Smithells и соавт. [10], а также в рандомизированном исследовании, проведенном MRC Vitamin Study Research Group [11], было доказано, что фолиевая кислота может предотвратить большое число случаев спинномозговых грыж и анэнцефалии. По мнению известного исследователя в области врожденных пороков развития G. Oakley, это открытие — одно из наиболее значительных успехов эпидемиологии XX века [12]. Тем не менее, несмотря на знание роли и значения фолиевой кислоты в профилактике дефектов нервной трубки, в течение последних 30 лет эти пороки по-прежнему остаются широко распространенными во всем мире. По данным на 2017 г., приблизительно 280 тыс. беременностей в мире — это беременности с дефектами нервной трубки и только 18% случаев таких дефектов предупреждаются

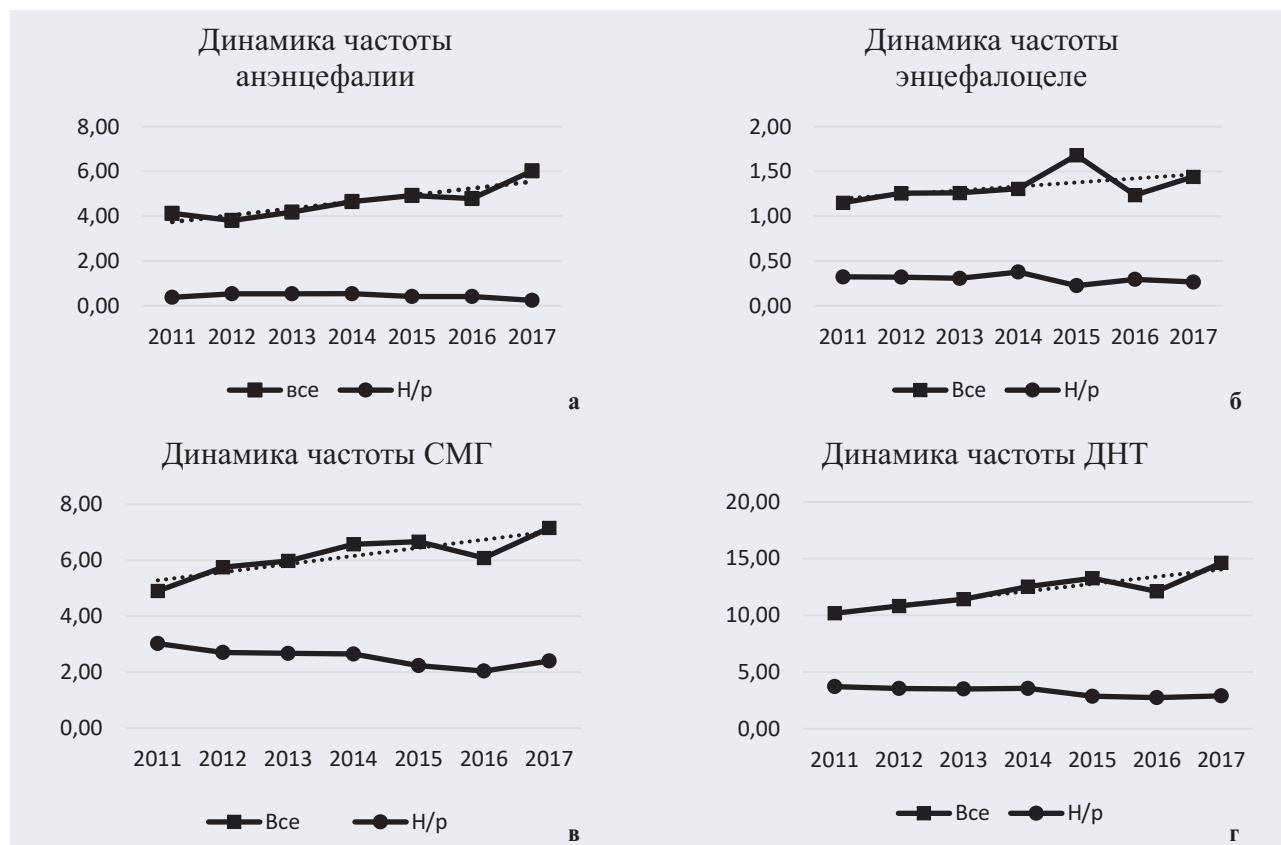


Рис. 3. Динамика частоты пороков развития нервной трубки (а–г) с 2011 по 2017 г. Собственные данные.

СМГ — спинномозговые грыжи; ДНТ — дефекты нервной трубки; Н/р — новорожденные.

Fig. 3. The dynamics of the neural tube defects prevalence from 2011 to 2017. Own data.

в основном за счет обязательного обогащения пшеничной муки фолиевой кислотой [13–15]. В большинстве стран Европы, как и в Российской Федерации, основной способ первичной профилактики — применение фолиевой кислоты в периконцепционном периоде. Эффективность этой профилактической меры можно оценить по изменению популяционной частоты указанных пороков. Ранее приводились данные, свидетельствующие о существенном снижении частоты дефектов нервной трубки [4, 12]. В то же время известны исследования, которые показали, что эти рекомендации не оказывали заметного влияния на распространенность дефектов нервной трубки в европейских странах [16]. В связи с этим наиболее интересная задача длительных наблюдений состоит в анализе изменений частоты пороков в динамике. Используя данные 23 регистров врожденных пороков развития за 7-летний период, мы не нашли снижения общей частоты пороков нервной трубки в отдельности и в целом по всей группе. Более того, выявлены статистически значимые положительные тренды частоты анэнцефалии, спинномозговых грыж и всей группы дефектов нервной трубки (см. рис. 3).

Анализ объединенных данных о распространенности дефектов нервной трубки в регистрах EUROCAT показал, что их общая частота проявила небольшую тенденцию к снижению: за период с 2004 по 2008 г. снизилась на 10% (с 1,05 до 0,94 на 1000 рождений) [17]. Однако уже в более позднем исследовании В. Khoshnood и соавт. (2015) [3] за 20-летний период наблюдений не выявили снижения общей частоты (включая индуцированные плоды с пороком) как в целом по группе дефектов нервной трубки, так и для анэнцефалии и спинномозговых грыж — пороков, составляющих большую часть аномалий нервной трубки. По данным авторов, суммарная частота дефектов нервной трубки по 28 популяционным регистрам врожденных пороков развития из 19 стран Европы за 1991–2011 гг. составила 9,1 (8,9–9,3) на 10 тыс. Кроме того, как и в нашем исследовании, в течение всего периода наблюдений отмечались колебания частот. Однако суммарная частота в 2011 г. была сопоставима с частотой в 1991 г. как для всей группы дефектов нервной трубки, так и отдельно для анэнцефалии и спинномозговых грыж [3]. В спе-

циальном отчете EUROCAT по предотвращению пороков нервной трубки путем приема фолиевой кислоты в периконцепционном периоде на основании данных 43 популяционных регистров показано, что за период 1992–2007 гг. снижение частоты этих врожденных пороков в странах континентальной Европы было слабым и незначимым [18]. Заметное снижение частоты дефектов нервной трубки среди новорожденных детей достигается в основном за счет пренатальной диагностики с последующим прерыванием беременности, т.е. вторичной профилактики. В большинстве европейских стран более 70% случаев дефектов нервной трубки выявляются пренатально с последующим прерыванием беременности [18]. По нашим данным, уровень индуцированных абортс с дефектами нервной трубки составил 73,17%. В целом полученные в ходе исследования данные согласуются с результатами изучения тенденций частоты дефектов нервной трубки в Европе.

Таким образом, общая частота дефектов нервной трубки, в том числе у новорожденных и плодов, существенно не снижается за счет первичной профилактики в том виде, в каком она проводится. Эти данные свидетельствуют, что политика, основанная на рекомендации приема в периконцепционный период фолиевой кислоты при запланированной беременности, недостаточно эффективна [16]. По мнению В. Khoshnood и соавт. (2015) [3], получаемые данные указывают на очень низкий уровень потребления фолиевой кислоты в европейских странах.

Чтобы добиться снижения распространенности дефектов нервной трубки, необходимы новые усилия для реализации комбинированной стратегии, направленной на повышение потребления фолиевой кислоты женщинами репродуктивного возраста. Очевидно, что для оценки влияния профилактических мероприятий важно продолжать мониторинг частоты дефектов нервной трубки с помощью популяционных регистров с высоким уровнем выявления всех случаев пороков развития нервной трубки.

Выражаем благодарность врачам-генетикам всех медико-генетических консультаций, участвующих в проведении мониторинга в регионах Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rofail D., Maguire L., Kissner M., Colligs A., Abetz-Webb L. A review of the social, psychological, and economic burdens experienced by people with spina bifida and their caregivers. *Neurol Ther* 2013; 2: 1–12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.048
2. Loane M., Dolk H., EUROCAT Working Group. Special report: Prevalence of Neural Tube Defects in younger mothers in Europe 2000–2008: Analysis of the EUROCAT database. 2010; 1–16. <http://www.eurocat-network.eu/prevdata>
3. Khoshnood B., Loane M., de Walle H., Arriola L., Addor M-C., Barisic I. et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015; 351: h5949. DOI: 10.1136/bmj.h5949
4. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
5. Sixty-third World Health Assembly. Birth defects. Report by the Secretariat. 2010; 1–7.

6. Козлова С.И., Прытков А.Н., Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития. М.: РМАПО, 2000; 34. [Kozlova S.I., Prytkov A.N., Demikova N.S. Birth defects monitoring. Moscow: RMAPO, 2000; 34 (in Russ.)]
7. Демикова Н.С., Кобринский Б.А. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2001; 46(4): 56–60. [Demikova N.S., Kobrinsky B.A. Principles for the organization of birth defects monitoring and its implementation in the Russian Federation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2001; 46(4): 56–60 (in Russ.)]
8. Omer L.M., Abdullah O.M., Mohammed I.N., Abbasher L.A. Research: Prevalence of neural tube defects Khartoum, Sudan August 2015–July 2015. BMC Research Notes 2016; 9: 495–498. DOI: 10.1186/s13104-016-2298-6
9. Stoll C. Distribution of single organ malformations in European populations. Ann Genet 1995; 38(1): 32–43.
10. Smithells R.W., Nevin N.C., Seller M.J., Sheppard S., Harris R., Read A.P. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. Lancet 1983; 1: 1027–1031.
11. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet 1991; 338: 131–137.
12. Oakley G. The Scientific Basis for Eliminating Folic Acid–Preventable Spina Bifida: A Modern Miracle from Epidemiology. Ann Epidemiol 2009; 19: 226–230. DOI: 10.1016/j.annepidem.2009.01.016
13. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/prevention-and-risk-factors/folic-acid-neural-tube-defects>. Ссылка актуальна на 23.09.2019 г.
14. Blencowe H., Kancharla V., Moorthie S., Darlison M.V., Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. Ann N Y Acad Sci 2018; 1414(1): 31–46. DOI: 10.1111/nyas.13548
15. Kancharla V., Wagh K., Johnson Q., Oakley G.P. A 2017 global update on folic acid preventable spina bifida and anencephaly. Birth Defects Res 2018; 110(14):1139–1147. DOI: 10.1002/bdr2.1366
16. Busby A., Abramsky L., Dolk H., Armstrong B. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. BMJ 2005; 330: 574–575.
17. Khoshnood B., Greenlees R., Loane M., Dolk H. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011; 91(suppl 1): S16–22. DOI: 10.1002/bdra.20776
18. EUROCAT Folic Acid Working Group. EUROCAT special report: prevention of neural tube defects by folic acid supplementation in Europe. 2009. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/eurocat-pub-docs/Special-Report-NTD-3rdEd-2009.pdf>. Ссылка актуальна на 23.09.2019 г.

Поступила: 19.09.19

Received on: 2019.09.19

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Значение профилактики врожденных пороков развития на основе оценки эпидемиологических данных (по данным мониторинга врожденных пороков развития в РФ)».

Рег. № НИОКТР АААА-А18-118051590124-1

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 «The importance of the prevention of congenital malformations based on the assessment of epidemiological data (according to monitoring of congenital malformations in the Russian Federation)».

№ НИОКТР АААА-А18-118051590124-1

Conflict of interest:

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

Алгоритм диагностического поиска при нарушении формирования познавательных функций у детей, родившихся недоношенными

Е.С. Кешишян¹, Г.А. Алямовская¹, Е.С. Сахарова¹, С.Г. Ворсанова¹, И.А. Демидова¹,
О.С. Куринная¹, М.А. Зеленова¹, И.Ю. Юров²

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

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Algorithm of diagnostics of cognitive functions development violation in children born extremely premature

E.S. Keshishyan¹, G.A. Alyamovskaya¹, E.S. Sakharova¹, S.G. Vorsanova¹, I.A. Demidova¹,
O.S. Kurinnaya¹, M.A. Zelenova¹, I.Yu. Iourov²

¹Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of the FSBEI of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Mental Health Science Center, Moscow, Russia

Качественные улучшения в тактике ведения беременности и родоразрешения, оптимизация общего ухода и оказания реанимационной помощи детям, родившимся недоношенными, в частности с низкой и экстремально низкой массой тела, значительно уменьшили риск поражения нервной системы перинатального гипоксически-ишемического генеза. Вместе с тем во всем мире отмечается значительное число детей, родившихся на ранних сроках гестации и имеющих выраженные нарушения интеллектуального, познавательного развития и изменение поведения. Одним из предположений о причине неправильного созревания мозга является предположение о роли несбалансированных хромосомных и геномных микроаномалий. Приведены данные обследования 22 детей с примерно одинаковой клинической картиной нарушения развития; у 19 из этих детей выявлены различные структурные микронарушения генома, однако трактовка их в настоящее время затруднительна. Приведен алгоритм отбора детей для расширенного генетического обследования.

Ключевые слова: недоношенные дети, нарушение развития, генетическое обследование, микрохромосомные и геномные аномалии.

Для цитирования: Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Куринная О.С., Зеленова М.А., Юров И.Ю. Алгоритм диагностического поиска при нарушении формирования познавательных функций у детей, родившихся недоношенными. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 39–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-39-44

A qualitative improvement in the management of pregnancy and delivery, optimization of General care and provision of intensive care for children born prematurely, particularly with low and extremely low body weight, significantly reduced the risk of damage to the nervous system of perinatal hypoxic-ischemic genesis. At the same time, there is a significant number of children born at low gestational age, with a significant violation of intellectual, cognitive development and behavior change. One of the assumptions about cause of improper maturation of the brain is the role of unbalanced chromosomal and genomic micro anomalies. There is provided the data on the survey of 22 children with approximately the same clinic of developmental disorders, 19 of which revealed various structural micro-damages of genesis, but their interpretation is difficult today. The algorithm of selection of children for the extended genetic examination is given.

Key words: prematurely born babies, development disorders, genetic examination, microchromosomal and genetic abnormalities.

For citation: Keshishyan E.S., Aliamovskay G.A., Sakcharova E.S., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kurinnaya O.S., Zelenova M.A., Iourov I.Yu. Algorithm of diagnostic of reasons of intellectual, cognitive development violation in children born extremely premature. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 39–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-39-44

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6268-7782
e-mail: ekeshishian@list.ru

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
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
Ворсанова Светлана Григорьевна — д.б.н., проф., засл. деятель науки РФ, академик РАЕН, зав. лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4869-536

Демидова Ирина Александровна — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Куринная Оксана Сергеевна — к.б.н., науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7087-3929

Зеленова Мария Александровна — к.б.н., науч. сотр. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7458-5396
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Юров Иван Юрьевич — д.б.н., проф. РАН, зав. лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова Научного центра психического здоровья, ORCID: 0000-0002-4134-8367
115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(6)
ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(6)

Недоношенные дети составляют наиболее уязвимую группу в плане нарушений психомоторного и физического развития, причем степень нарушения напрямую коррелирует с массой тела при рождении и гестационным возрастом. Причинами отклонений развития у недоношенных детей на протяжении многих десятилетий было принято считать события перинатального периода — необратимые структурные изменения головного мозга (в частности, формирование перивентрикулярных кист белого вещества) вследствие воздействия гипоксии и ишемии на фоне незрелости и особенностей кровоснабжения головного мозга. В последние десятилетия на фоне совершенствования тактики родоразрешения и выхаживания недоношенных детей с введением щадящих режимов респираторной поддержки и в целом оптимизации ухода и интенсивной терапии частота тяжелых гипоксически-ишемических повреждений головного мозга (внутрижелудочковых кровоизлияний III степени, перивентрикулярной лейкомаляции) существенно уменьшилась, что привело к значительному сокращению числа случаев формирования тяжелых двигательных нарушений, в частности детского церебрального паралича — с 30 до 8% [1].

Однако среди выживших недоношенных, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, появилось много детей с длительной мышечной гипотонией, у которых ведущими симптомами в динамике наблюдения в первые годы жизни являются значительный познавательный дефицит, моторные нарушения в виде атаксии, особенности поведения. Причины нарушений развития у детей этой группы недостаточно изучены, в основном высказывается предположение о морфофункциональной незрелости головного мозга вследствие недоношенности.

Часто употребляемое в практике неонатологов и педиатров, занимающихся детьми первых лет жизни, в частности рожденных недоношенными, понятие «морфофункциональная незрелость» — очень сложно определимо. Наши возможности обследования детей, особенно родившихся на ранних сроках гестации, с низкой и экстремально низкой массой, весьма ограничены, а стандартные параметры их гемодинамики, газообмена, основные биохимические характеристики к концу периода адаптации практически не отличаются от таковых у доношенных детей. Мы понимаем, что морфофункциональная незрелость влияет на досконально неизвестные нам процессы формирования взаимодействия между функциональными центрами в центральной нервной системе (ЦНС) и дальнейшее становление слаженных, координированных движений, без которых невозможен прирост навыков как моторных, так и познавательных. Мы знаем, что скорость прироста всех функций у недоно-

шенных детей значительно отличается от таковых у доношенных детей и примерно соответствует их скорректированному возрасту.

В связи с этим мы считаем крайне важным динамически оценивать прирост функций по различным линиям развития: познавательные процессы, микро- и макромоторика, взаимоотношение глаз—рука, слуховая и речевая функции, коммуникация. Эти данные могут значительно глубже, чем стандартная оценка неврологического статуса дать информацию о развитии ребенка и определить потребность в методах обследования для целенаправленного проведения коррекционных мероприятий.

В нашей работе мы использовали скрининговую шкалу КАТ / КЛАМС, которая позволяет за короткий период времени (от 2 до 7 мин, в зависимости от возраста ребенка и его реакции на осмотр) провести тестирование [2]. Оценка производится по формуле $KP (коэффициент\ развития) = \frac{BP (возраст\ развития)}{CB (скорректированный\ возраст)}$. Показатель, равный 75% или менее, означает отставание в приросте навыков по данной линии развития. Скорректированный возраст — это возраст ребенка с учетом недостающих недель до его рождения в случае доношенной беременности. Например, если ребенок родился на 25–26-й неделе беременности, то в возрасте 3 мес фактического возраста его скорректированный возраст составляет 1 нед: 12 нед фактического возраста — 11 нед недостающих до 37 нед = 1 нед. Соответственно оценка и ожидание его развития пока невозможны и реально контроль прироста функций можно ожидать только с 5 мес фактического возраста, или 9 нед скорректированного возраста (20 нед фактического возраста — 11 нед недостающих до 37 нед гестации = 9 нед, или 2 мес скорректированного возраста).

В то же время выжидательная тактика без учета прироста функций в соответствии со скорректированным возрастом может привести к запоздалой диагностике грубых мозговых нарушений. При этом если двигательные нарушения достаточно наглядны и потому более просто диагностируются, то нарушение интеллектуальных, познавательных и коммуникационных функций высшей нервной деятельности требуют очень внимательного и целенаправленного контроля и тестирования ребенка на первом году жизни. Вместе с тем клиническая картина преимущественно интеллектуальных и поведенческих нарушений развития может быть отражением врожденных аномалий развития головного мозга (в том числе генетической природы) у детей этой категории, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

С появлением геномных технологий, включающих полногеномное сканирование несбалансированных хромосомных микроаномалий с использованием молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах, стало возможным выявление аномалий генома у недоношенных детей с нарушениями пси-

хомоторного и физического развития [3, 4]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют статистические данные по заболеваемости, смертности и исходам развития у недоношенных детей с малыми аномалиями генома (микроделеционными, микродупликационными синдромами). Возможно, это связано, с одной стороны, с относительно малым числом экстремально недоношенных детей, с другой стороны — с высокой стоимостью обследования [3, 5]. Для объяснения значения выявляемых геномных нарушений как причины отставания когнитивного развития, так и преждевременных родов, требуются накопление материала и использование биоинформатических методов. Поскольку функциональные характеристики генов — относительно постоянные параметры, совокупность данных относительно изменений числа копий могла бы быть использована для оценки последствий генных и хромосомных (геномных) мутаций у недоношенных детей и прогнозирования их дальнейшего развития [3, 4, 6]

Цель исследования: разработка показаний к генетическому обследованию для выявления микроделений/микродупликаций генома у родившихся недоношенными детей с нарушением развития.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено обследование 22 родившихся недоношенными детей с нарушениями развития методом молекулярного кариотипирования высокого разрешения SNP array (технология arrayCGH, или серийная сравнительная геномная гибридизация высокого разрешения) с биоинформатическим анализом на чипах Affymetrix (CytoScan HD) для SNP (single polymorphism)/олигонуклеотидного анализа вариации числа копий ДНК (CNV), хромосомных (геномных) аномалий, эпигенетических мутаций, потери гетерозиготности в соответствии с ранее описанными протоколами [5, 6]. Чипы содержат примерно 2,7 млн маркеров для оценки CNV и около 750 тыс. SNP-маркеров, что позволяет достичь разрешения более 1000 п.н.. Кроме того, для подтверждения результатов использовался метод флуоресцентной гибридизации *in situ* — FISH.

Так как указанный комплекс генетических исследований является дорогостоящим, требовался особый тщательный отбор пациентов. Оптимальным было бы проведение сплошного генетического обследования детей, родившихся на сроке менее 30 нед гестации, чтобы определить значение геномных нарушений в генезе преждевременных родов и последующего нарушения развития. Отбор пациентов осуществлялся по следующим параметрам:

- гестационный возраст менее 30 нед;
- отсутствие органического перинатального или пренатального поражения ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени, перивентрикулярная лейкомаляция);

- отсутствие метаболического или инфекционного перинатального поражения ЦНС;
- нарушение развития в возрасте 4–9 мес скорригированного возраста.

Методика оценки прироста навыков ребенка и их оценка представлены выше.

Результаты и обсуждение

При анализе данных отмечено, что в неонатальном периоде адаптация новорожденных по тяжести их общего состояния, становления дыхания и гемодинамики не отличалась от таковых у сверстников соответствующего гестационного возраста. Дети выписывались домой в удовлетворительном состоянии, примерно в сроке 40–42 нед постконцептуального возраста, что соответствовало 3 мес фактического возраста. Однако в дальнейшем в неврологическом статусе детей начинали преобладать мышечная гипотония, снижение общей двигательной активности, в динамике отмечалось преимущественное отставание в приросте познавательных когнитивных навыков, отсутствие интереса к окружающему миру.

Дети были неоднократно обследованы для исключения нейросенсорных периферических повреждений (осмотр офтальмолога, аудиотестирование, исследование зрительных и слуховых вызванных потенциалов, электроэнцефалография — ЭЭГ, электрокардиография). Необходимо отметить, что у 17 из 22 детей была выявлена ретинопатия II степени и лишь у 1 ребенка — III степени и ему осуществлялась лазерокоагуляция. У этих пациентов к сроку 44 нед постконцептуального возраста произошел регресс ретинопатии, т.е. нарушения периферического зрения не было ни у одного ребенка в обследуемой группе. При этом у детей 4 и 6 мес скорригированного возраста была слабая, неэмоциональная фиксация взгляда, что в большей степени свидетельствовало о центральном характере повреждения. Зрительные вызванные потенциалы отражали нормальную или замедленную проводимость сигнала по зрительному нерву.

Аналогичные данные были получены при аудиотестировании. К 4 мес скорригированного возраста у всех детей данной группы сигнал был проходим, но слуховая реакция в виде многозвучного гуления, эмоционального слухового сосредоточения не отмечалась.

У 8 (36%)* детей на электроэнцефалограмме определялась патологическая активность, отсутствовало формирование ритмики, но судороги были зарегистрированы лишь в 4 случаях.

Особенности лицевого фенотипа, микроаномалии развития у этих детей не были выявлены.

У 19 (83%) родившихся недоношенными детей с нарушениями развития были диагностированы

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

различные структурные хромосомные микроаномалии. Среди них делеции и дупликации размером более 5 млн п.н., микроделеции и микродупликации размером 0,5–3 млн п.н., CNV и инtragenные перестройки, связанные с фенотипическими проявлениями. Трактовка полученных результатов оказалась неоднозначной, потому что не во всех случаях можно было констатировать патогенный характер выявленных нарушений и значение приоритетного гена.

Приводим характерный клинический пример. Ребенок от третьей беременности; матери 30 лет. Первая беременность у женщины закончилась

медицинским абортom, от второй беременности в возрасте 25 лет родился здоровый доношенный ребенок. Настоящая беременность в том же браке, желанная (вредные привычки мать отрицает), протекала с умеренным гестозом в первые 12 нед, с 20-й недели повышалось артериальное давление, наблюдалась протеинурия. По данным кардиотокографии отмечена брадиаритмия, и в сроке 27 нед после проведения гормональной профилактики незрелости легких у плода выполнена операция кесарева сечения под эпидуральной анестезией. Ребенок родился с массой 960 г, длиной 37 см. Оценка

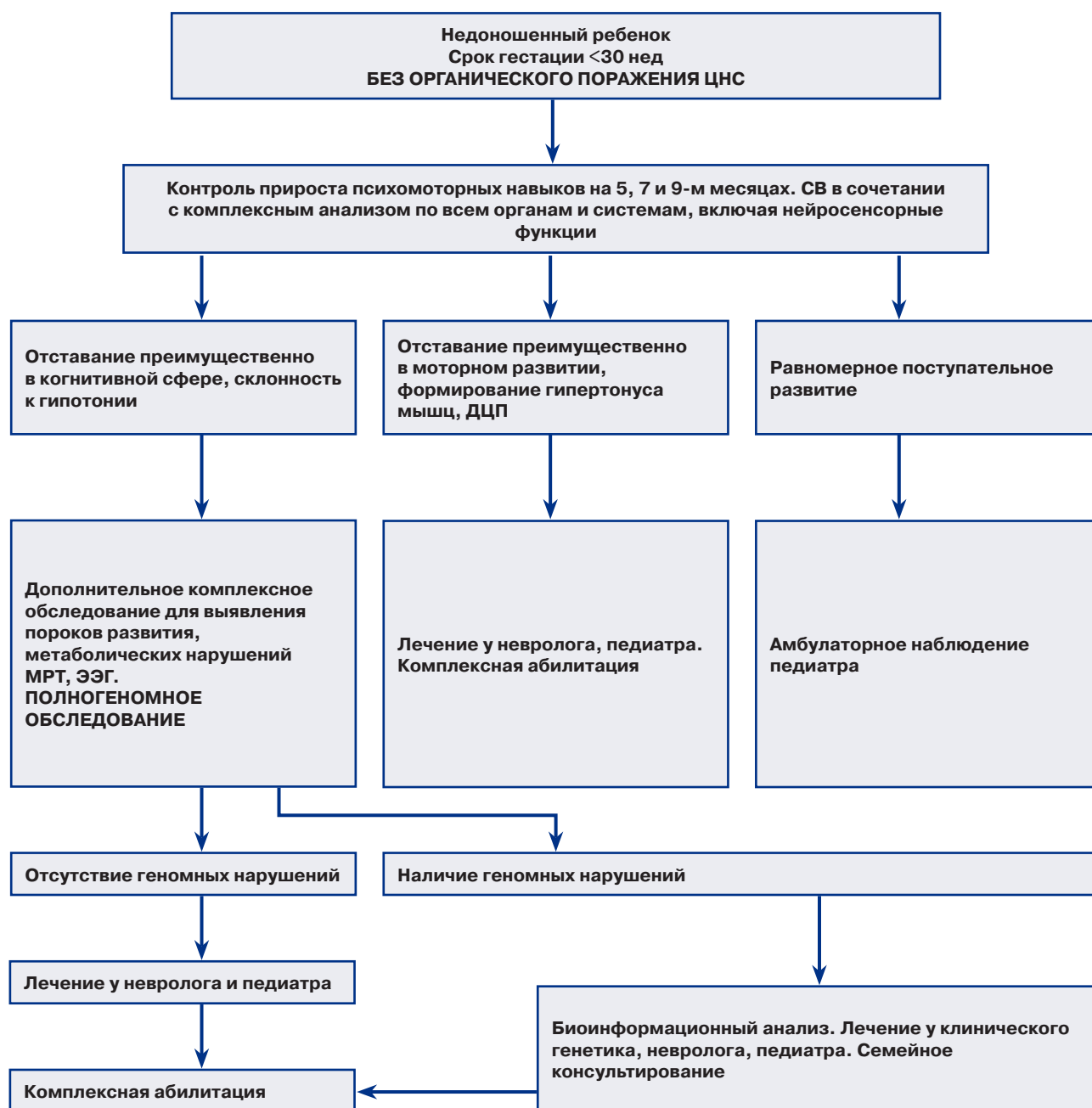


Рисунок. Протокол – алгоритм геномной диагностики нарушений развития у детей, родившихся недоношенными.

ДЦП – детский церебральный паралич; СВ – скорректированный возраст; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭЭГ – электроэнцефалография.

по шкале Апгар составила 6/6 баллов, в родильном зале начата поддерживающая неинвазивная вентиляция легких — СРАР, введен сурфактант. На поддерживающей вентиляции ребенок находился 14 дней, в дальнейшем дышал самостоятельно с поддерживающим дополнительным кислородом через маску до 30 дней. Сосательный рефлекс стал активным с 34-го дня жизни. Ретинопатия купировалась на I стадии. По данным нейросонографии выявлены признаки незрелости мозга и мелкие единичные субэпидимальные эхо-плотные тени в области герминального матрикса.

В динамике наблюдения в неонатальном стационаре отмечались признаки улучшения в виде более четкой дифференциации мозговых структур, в дальнейшем умеренная вентрикуломегалия. Выписан в возрасте 2,5 мес (постконцептуальный возраст 36–37 нед). Таким образом, период адаптации с учетом гестационного возраста и выраженности гестоза протекал достаточно легко — все указывало на возможность благоприятного прогноза развития.

В дальнейшем ребенок наблюдался в Центре коррекции развития детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева. В процессе обследования и тестирования по шкале КАТ / КЛАМС была выявлена задержка формирования когнитивной функции, причем в первые месяцы отставание было неярким, но после 6 мес скорректированного возраста отмечено постоянное снижение коэффициента развития. При этом в двигательной функции после некоторого плато по коэффициенту развития отмечался скачок прироста навыков после 12 мес жизни. Ребенок начал ходить в возрасте 1,5 года по скорректированному возрасту, но выявлялись симптомы аутистического поведения, агрессии, отсутствовало формирование речи. Пороков развития и нарушений органов и систем по данным лабораторной диагностики к возрасту 2 лет не установлено.

При генетическом обследовании были обнаружены делеции в участках 14q32.2q32.33 и 14q31.31q32.33, затрагивающие 6,25 млн п.н. и 4,83 млн п.н. соответственно, мозаичная дупликация 14q32.13q32.2 (4,53 млн п.н.), затрагивающая 38 генов, и регулярная дупликация 14q32.2 (1,87 млн п.н.) с вовлечением 24 генов.

Однако в ситуации, когда у ребенка отсутствуют микроаномалии развития, как в представленном наблюдении, а выявленные нарушения в геноме трактуются как изменения с неясной клинической

значимостью, скорее всего, полученные нами результаты при небольшой выборке могут лишь указывать на предполагаемую роль геномных нарушений в преждевременном рождении и задержке развития детей. Поэтому требуется длительное динамическое клиническое наблюдение за дальнейшим состоянием этих пациентов и продолжение накопления данных по особенностям генома в сопоставлении с клиническими проявлениями. Это даст возможность охарактеризовать механизм заболевания в каждом отдельном случае (персонифицированная геномика).

Полученные данные позволили сформулировать диагностический алгоритм или план отбора кандидатов для молекулярно-цитогенетических исследований у родившихся недоношенными детей с низкой массой тела (см. рисунок). В эту группу, кроме пациентов, которые имеют стандартные показания к осуществлению генетического обследования (множественные пороки развития, системные нарушения, имеющие в своей основе предполагаемый генетический дефект), должны войти дети, у которых выявляется задержка прироста показателей психомоторного развития с учетом скорректированного возраста, в основном за счет когнитивной составляющей, в отсутствие другого неврологического дефицита и микроаномалий развития. Это определяется при динамическом тестировании ребенка по специальным шкалам.

Таким детям показаны не только стандартное кариотипирование, но и цитогенетическое исследование (FISH/array CGH); анализ экспрессии генов (эпигенетические базы данных); изучение межбелковых взаимодействий (интерактомный анализ); идентификация процессов-кандидатов путем объединения данных, полученных в результате эпигенетического, интерактомного и метаболомного анализов *in silico*, определение генофенотипических корреляций для выявления патофизиологических механизмов заболевания [7, 8].

Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные о наличии нарушений в геноме у большинства обследованных недоношенных детей с нарушением развития. Наибольшая практическая сложность заключается в том, что в настоящее время мы можем говорить лишь о периоде научного накопления материала, поскольку для формулировки диагноза, прогноза развития ребенка, объяснения ситуации родителям, проведения семейного консультирования значение получаемых результатов пока недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Байбарина Е.Н. Служба родовспоможения в Российской Федерации: достигнутые результаты и перспективы развития. Заместитель главного врача 2014; 5: 6–14. [Baybarina E.N. Service of obstetric clinic in the Russian Federation: the results and the prospect of development. Zamestitel' glavnogo vracha 2014; 5: 6–14 (in Russ.)]
2. Монтгомери Т. Катамнестическое наблюдение за новорожденными высокого риска с оценкой их неврологического статуса. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского

- ro 1995; 10: 73–76. [Montgomery T. Neurodevelopmental outcomes of high risk preterm babies *Pediatrics*. *Pediatrics*. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (*Pediatrics*. Journal named after G.N. Speransky) 1995; 10: 73–76 (in Russ.)]
3. Nosarti C., Murray R.M., Hack M. Neurodevelopmental outcomes of preterm birth from childhood to adult life. Cambridge University Press, 2010; 277.
 4. Carvill G.L., Mefford H.C. Microdeletion syndromes. *Curr Opin Genet* 2013; 23(3): 232–239. DOI: 10.1016/j.gde.2013.03.004
 5. Kloosterman W.P., Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Mol Cytogenet* 2014; 7(1):100. DOI: 10.1186/s13039-014-0100-9
 6. Riegel M. Human molecular cytogenetics: From cells to nucleotides. *Genet Mol Biol* 2014; 37(1): 194–209.
 7. Jourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogen Gen Res* 2013; 139(3): 181–188. DOI: 10.1159/000347053.
 8. Jourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet* 2014; 7(1): 98. DOI: 10.1186/s13039-014-0098-z

Поступила: 27.08.19

Received on: 2019.08.27

Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Персонализированная геномика недифференцированных форм умственной отсталости у детей» № АААА-А18-118051590122-7

The study was carried out within the framework of state Funding «Personified genomics of undifferentiated forms of mental retardation in children» № АААА-А18-118051590122-7

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Медико-социальная характеристика семей и психологические особенности матерей детей, родившихся с массой тела менее 1500 г

Е.А. Матвеева, А.И. Малышкина, О.М. Филькина, О.Ю. Кочерова, Н.В. Долотова

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

Medical and social characteristics of families and psychological characteristics of mothers of children born with a body weight of less than 1500 g

E.A. Matveeva, A.I. Malysheva, O.M. Filkina, O.Yu. Kocherova, N.V. Dolotova

FSBI Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

С целью изучения медико-социальной характеристики семей проведен анализ биологического и социального анамнеза матерей и отцов детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Для выявления психологических особенностей проведено тестирование матерей.

Установлено, что социальная характеристика семей детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, являлась благоприятной — большинство семей были полными, имели удовлетворительные материально-бытовые условия, матери и отцы этих детей были работающими и имели образование не ниже среднего специального. Большинство (80%) отцов считали себя здоровыми, состояние здоровья матерей характеризовалось высокой частотой соматической патологии, здоровыми были только 27% женщин. Большинство отцов и матерей отмечали воздействие профессиональных вредностей, при этом у матерей неблагоприятные факторы были связаны в основном с интеллектуальной деятельностью, а у отцов — с физическим трудом. Относились к возрастной группе 30 лет и старше 50% матерей и 70% отцов. Несмотря на благоприятные характеристики репродуктивного поведения на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности, матери, родившие детей с массой тела менее 1500 г, характеризовались неблагоприятным акушерско-гинекологическим анамнезом и высокой частотой акушерско-гинекологической патологии. Психологические особенности матерей заключались в высокой частоте акцентуации гипертимных черт характера, стремления подчеркнуть решительность и мужественность, состояния тревоги, импульсивности, что может свидетельствовать о компенсаторной реакции на стрессовую ситуацию — рождение недоношенного ребенка. Об этом же свидетельствует высокая частота психосоматического (45,9%) и авторитарного (29,5%) типа отношения к проблемам ребенка. В связи с этим только у 62,2% матерей установился оптимальный эмоциональный контакт с ребенком к концу неонатального периода. Выявленные психологические особенности матерей требуют ранней психологической и психотерапевтической коррекции для успешного преодоления стресса рождения недоношенного ребенка и консолидации всех усилий женщины на его реабилитацию.

Ключевые слова: дети, масса тела при рождении менее 1500 г, медико-биологическая характеристика семьи, психологические особенности матерей.

Для цитирования: Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Филькина О.М., Кочерова О.Ю., Долотова Н.В. Медико-социальная характеристика семей и психологические особенности матерей детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(6): 45–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-45-52

In order to study the medical and social characteristics of families, an analysis of the biological and social history of mothers and fathers of children born with a body weight less than 1500 g was carried out. To identify the psychological characteristics, mothers were tested. It has been established that the social characteristics of the families of children born with a body weight of less than 1500 g was favorable — most families were two-parent, had satisfactory living conditions, mothers and fathers of these children were working and had education not lower than secondary special. The majority of fathers (80%) considered themselves healthy, the state of health of mothers was characterized by a high frequency of somatic pathology, only 27% of women were healthy. The majority of fathers and mothers noted the impact of occupational hazards, while the mothers' adverse factors were mainly associated with intellectual activity, and the fathers — with physical labor. Half of mothers and 70% of fathers belonged to the age group of 30 years and older. Despite the favorable characteristics of reproductive behavior at the stage of pregravid preparation and in the first trimester of pregnancy, mothers who gave birth to children weighing less than 1500 g were characterized by an unfavorable obstetric gynecological history and a high incidence of gynecological pathology. Psychological features of mothers consisted in a high frequency of accentuation of hyperthymic character traits, a desire to emphasize determination and masculinity, anxiety, impulsivity, which may indicate a compensatory reaction to a stressful situation — the birth of a premature baby. This is also indicated by the high frequency of psychosomatic (45.9%) and authoritarian (29.5%) types of attitude to the problems of the child. In this regard, only 62.2% of mothers established optimal emotional contact with the child by the end of the neonatal period. The revealed psychological characteristics of mothers require early psychological and psychotherapeutic correction to successfully overcome the stress of giving birth to a premature baby and consolidate all the efforts of a woman for habilitation.

Key words: children with birth weight less than 1500 g, medical and biological characteristics of the family, psychological characteristics of mothers.

For citation: Matveeva E.A., Malysheva A.I., Filkina O.M., Kocherova O.Yu., Dolotova N.V. Medical and social characteristics of families and the psychological characteristics of mothers of children born with a body weight of less than 1500 g. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(6): 45–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-45-52

Недоношенность — одна из остро стоящих медико-социальных проблем современного общества, так как, несмотря на предпринимаемые усилия, частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению, а недоношенные дети, особенно с массой тела менее 1500 г, входят в группу высокого риска смерти и формирования инвалидности. Рождение глубоконедоношенного ребенка, жизнеспособность которого зависит от высоких технологий перинатальной медицины — тяжелый психоэмоциональный стресс не только для матери, но и для семьи в целом [1, 2]. Медико-социальные и психологические аспекты могут выступать, с одной стороны, как факторы риска преждевременных родов, с другой — как факторы, влияющие на состояние здоровья недоношенных детей и на успешность их реабилитации.

Цель исследования: изучение медико-социальной характеристики семей и психологических особенностей матерей, воспитывающих детей, родившихся с массой тела менее 1500 г.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» — единственном для Ивановской области учреждением родовспоможения III уровня, располагающим отделением реанимации и интенсивной терапии для детей с массой тела при рождении менее 1500 г. На антенатальном этапе в институте концентрируются беременные с высокой степенью риска преждевременных родов — 90% детей с экстремально низкой и 95% детей с очень низкой массой тела рождаются в указанном учреждении.

Путем анализа данных из первичной медицинской документации были изучены соматическая патология, акушерско-гинекологический анамнез, течение данной беременности и родов у матерей 791 ребенка с массой тела при рождении менее 1500 г (228 детей с массой тела менее 1000 г и 563 ребенка с массой тела от 1000 до 1500 г). Все дети прошли лечение в отделении реанимации и интенсивной

терапии для новорожденных и отделении патологии новорожденных и недоношенных детей.

Для оценки социальной характеристики семей была разработана анкета и проведено анкетирование и интервьюирование 170 матерей и 134 отцов. Для оценки состояния здоровья отцов разработана анкета и проведено анкетирование 134 мужчин. У 37 матерей проводилось изучение психологических особенностей с использованием тестирования, которое осуществлялось перед выпиской из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей. Психологические особенности матерей оценивались с использованием теста Мини-СМИЛ [3]. Отношение матерей к детям изучалось с помощью методики Е.С. Шеффер и Р.К. Белл, адаптированной Т.Б. Нещерет [4]. Для определения психологических типов матерей применялась методика В.В. Ткачевой [4].

Статистическая обработка полученных данных с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 6.0. Данные представлены в формате среднего арифметического (mean), интерквартильный размах [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Результаты и обсуждение

Средний возраст матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г, составил 29 [26,0; 34,0] лет, средний возраст отцов — 32 [29,0; 36,0] года. Возрастная структура матерей распределена следующим образом: моложе 19 лет — 2,3%, от 20 до 24 лет — 12,4%, 25–29 лет — 35,3%, 30–39 лет — 45,9%, 40 лет и старше — 4,6%. Среди отцов в возрасте от 20 до 24 лет были 8,7% мужчин, от 25 до 29 лет — 19,8%, от 30 до 39 лет — 58,7%, 40 лет и старше — 12,8%. Состояли в официальном браке 80,2% матерей, 17,6% женщин жили в гражданском браке, лишь 2,2% были матерями-одиночками.

Высшее образование имели 45% матерей и 39,3% отцов, незаконченное высшее — 4,6% и 2,3% соответственно, среднее специальное — 39,7% и 46,2%, среднее — 7,6% и 11,4%, незаконченное среднее — 3,1% и 0,8% соответственно. До наступления и во время беременности не работали 13,6% матерей, 52,3% женщин были служащими и 34,1% заняты на рабочих специальностях. Среди отцов 57,1% имели рабочие специальности, 40,6% были служащими, 2,3% — безработными. Воздействие неблагоприятных факторов во время трудовой деятельности отмечали 92,5% матерей и 94,7% отцов (табл. 1). Из профессиональных вредностей матери чаще всего отмечали работу за компьютером, гиподинамию, стресс, шум, запыленность; отцы — запыленность, холодное помещение, тяжелый физический труд, шум, загазованность. Число неблагоприятных производственных факторов составила 200 на 100 матерей и 288 на 100 отцов.

Результаты самооценки своего здоровья отцами приведены в табл. 2. Большинство отцов считали

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Матвеева Екатерина Александровна — к.м.н., ученый секретарь Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID ID: 0000-002-3266-610X, e-mail: ivniidet@mail.ru,

Малышкина Анна Ивановна — д.м.н., проф., директор Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID ID: 0000-0002-1145-0563
Филькина Ольга Михайловна — д.м.н., проф., зав. отделом охраны здоровья детей Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID ID: 0000-0003-2228-748X

Кочерова Ольга Юрьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела охраны здоровья детей Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID ID: 0000-0002-2473-8339

Долотова Наталья Васильевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела охраны здоровья детей Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID ID: 0000-0002-2449-0580

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

себя здоровыми. С наибольшей частотой у них встречались болезни системы кровообращения, болезни органов пищеварения и болезни мочеполовой системы. Признавались в курении 45,8% отцов.

В отдельных квартирах проживали 65% семей, 24% — в собственном доме с удобствами, 5% — в квартире родителей, 3% — в собственном доме без удобств или в общежитии. В 65% семей на одного члена семьи приходилась сумма выше прожиточного минимума, в 35% семей доходы на одного члена семьи были меньше прожиточного минимума. Личный автомобиль имелся в 76% семей.

В результате исследования установлено, что в 84% семей до рождения недоношенного ребенка взаимоотношения между членами семьи носили дружелюбный характер. В 16% семей отмечался изменчивый, противоречивый характер отношений.

При изучении репродуктивного поведения женщин на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности выявлено, что для 72,4% женщин, родивших детей с массой тела менее 1500 г, данная беременность являлась планируемой и желанной, для 18,7% — случайной, но желанной и лишь для 2,9% женщин случайной и нежеланной. Узнали о беременности до 9 нед 93,3% женщин и 89,6% встали на учет в женской консультации до 12 нед. Не состояли на учете по беременности в женской консультации только 0,7% женщин.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что по поводу бесплодия лечились 11,86% женщин, у 0,97% были перинатальные потери в анамнезе. Паритет беременности был равен паритету родов только у 56,7% матерей (рис. 1). Структура причин потери предыдущих беременностей выгля-

Таблица 1. Профессиональные вредные факторы у родителей детей, родившихся с массой тела менее 1500 г

Table 1. Occupational hazards of parents of children born with a body weight less than 1500 g

Профессиональные вредные факторы	Матери (n=170), %	Отцы (n=134), %
Тяжелый физический труд	6,7	29,8
Вибрация	6,0	26,9
Загазованность	1,5	28,3
Запыленность	12,7	43,3
Шум	14,2	28,3
Низкая температура окружающей среды	2,2	31,3
Высокая температура окружающей среды	1,5	6,7
Эмоциональное напряжение	29,1	22,4
Гиподинамия	42,5	18,7
Работа за компьютером	50,7	23,9
Контакт с инфекционными больными	3,0	2,2
Работа с животными	1,5	3,0
Другие вредности	9,7	17,2
Отсутствие вредностей	7,5	5,3

Таблица 2. Самооценка состояния здоровья отцов детей, родившихся с массой тела менее 1500 г

Table 2. Self-assessment of the health status of fathers of children born with a body weight of less than 1500 g

Состояние здоровья отцов (n=134)	Число, %
Здоровы	80,6
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	0,7
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	0
Болезни нервной системы	0
Болезни глаза и его придаточного аппарата	3,0
Болезни системы кровообращения	6,7
Болезни органов дыхания	2,2
Болезни органов пищеварения	6,0
Болезни костно-мышечной системы	0,7
Болезни мочеполовой системы	4,5

дела следующим образом: медицинские аборт — 58,8%, самопроизвольные выкидыши — 24,5%, неразвивающаяся беременность — 14,1%, анэмбриония — 7,3%, эктопическая беременность — 3,3%.

Однодетными были 44% семей, по 2 детей было в 41,8% семей, по 3 — в 11,2%, по 4 — в 3%. Процент однодетных семей и процент первых родов у матерей не совпадают, так как первые роды у женщин могли быть при многоплодной беременности, в семьях воспитывались приемные дети или дети мужей от предыдущих браков.

Соматически здоровы были только 27,2% матерей. Наиболее часто у них диагностировались болезни системы кровообращения, мочеполовой системы, органов пищеварения, нервной системы, эндокринной системы и нарушения обмена веществ (рис. 2). Признались в курении 13,4% женщин.

Беременность, закончившаяся преждевременными родами, часто протекала с осложнениями (острые респираторные инфекции, преэклампсия, кольпит), что приводило к плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии и задержке роста плода (рис. 3). Путем операции кесарева сечения родились 73,2% детей, через естественные родовые пути — 26,8%. Наиболее частыми осложнениями родов были раннее излитие околоплодных вод (21,7%) и длительный безводный промежуток (20,7%). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты диагностирована у 4% женщин, отслойка плаценты при ее предлежании — у 0,5%. У 1% женщин имелось плотное приращение последа, у 0,3% — вращение плаценты.

Известно, что психологическое благополучие матери служит одним из условий успешного выхаживания недоношенных детей [6, 7]. Первой ступенью вхождения в социальную среду ребенка

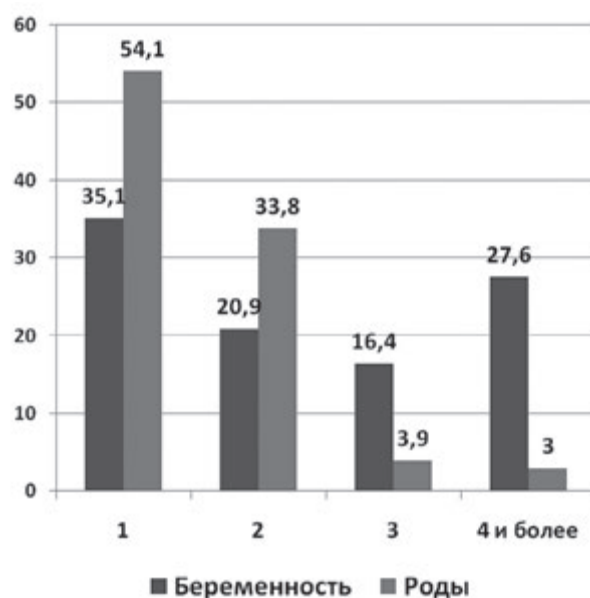


Рис. 1. Паритет настоящей беременности и родов (%).

Fig. 1. Parity of present pregnancy and childbirth (%).

с особенностями развития (у глубоко недоношенных детей это более позднее, чем у доношенных, формирование различных навыков и умений) является его адаптация в семье. Успешность этого процесса во многом зависит от того, насколько адекватно реагирует мать на проблемы ребенка и как ему помогает их преодолевать [8]. Преждевременные роды представляют собой стрессовую ситуацию и оказывают психогенное, фрустрирующее воздействие на психику родителей и опосредствованно негативно влияют на их отношение к ребенку. Одни родители переносят воздействие этого стресса очень тяжело, другие находят в себе силы противостоять возникшей проблеме [1, 2].



Рис. 2. Частота хронической соматической патологии матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г (%).

Fig. 2. The frequency of chronic somatic pathology of mothers who have given birth to children weighing less than 1500 g (%).

Таблица 3. Личностные характеристики матерей детей с низкой и экстремально низкой массой тела методика Мини-СМИЛ
Table 3. Personal characteristics of mothers of children with low and extremely low birth weight method Mini-SMIL

Шкалы	Median	25,000th	75,000th
1. Шкала «сверхконтроля»	2,0	1,0	2,0
2. Шкала «пессимистичности»	1,0	1,0	2,0
3. Шкала «эмоциональной лабильности»	2,0	2,0	3,0
4. Шкала «импульсивности»	2,0	2,0	3,0
5. Шкала «мужественности—женственности»	2,0	1,0	2,0
6. Шкала «ригидности»	3,0	1,0	3,0
7. Шкала «тревожности»	2,0	1,0	3,0
8. Шкала «индивидуалистичности»	1,0	0,0	2,0
9. Шкала «оптимистичности»	4,0	3,0	4,0
0. Шкала «интроверсии»	1,0	0,0	2,0

Для изучения личностных особенностей матерей был использован тест Мини-СМИЛ, разработанный Л.Н. Собчик на основе Стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) [3]. Опросник выявляет субъективную оценку обследуемым своего психологического состояния. Оценки ниже 3 баллов расцениваются как отсутствие отклонений от нормы по той или иной шкале. Результаты тестирования 31 матери представлены в табл. 3.

При оценке личностных особенностей матерей установлено, что средние балльные оценки по основным

шкалам находились в пределах нормальных значений (от 0 до 2 баллов), за исключением 6-й и 9-й шкал. По 6-й шкале «ригидности» средняя балльная оценка выходила за пределы нормы, что свидетельствовало об акцентуации таких черт характера, как ригидность, упрямство, подозрительность, конфликтность. Средняя балльная оценка по 9-й шкале выше нормы свидетельствует о выраженности гипертимных черт характера, эмоциональной незрелости, отсутствия критики к своему состоянию или гипомании. Частота личностных характеристик у матерей представлена в табл. 4.



Рис. 3. Патология беременности у матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г (%).

Fig. 3. Pathology of pregnancy of mothers who have given birth to children weighing less than 1500 g (%).

Таблица 4. Частота личностных характеристик матерей (методика Мини-СМИЛ)
 Table 4. Frequency of occurrence personal characteristics of mothers (method Mini-SMIL)

Шкалы	Оценка, баллы	Матери детей (n=31)	
1. Шкала «сверхконтроля»		абс.	%
норма	0–2	22	80
сосредоточенность на плохом самочувствии	3	9	20
ипохондричность	>3	0	0
2. Шкала «пессимистичности»			
норма	0–2	28	90,3
сниженный фон настроения	3	3	9,7
депрессия	>3	0	0
3. Шкала «эмоциональной лабильности»			
норма	0–2	26	83,9
эмоционально-вегетативная неустойчивость, демонстративность	3	5	16,1
выраженная эмоционально-вегетативная неустойчивость, истероидные черты	>3	0	0
4. Шкала «импульсивности»			
норма	0–2	21	67,7
амбициозность	3	8	25,8
импульсивность, возбудимые черты	>3	2	6,5
5. Шкала «мужественности—женственности»			
норма	0–1	14	45,2
стремление подчеркнуть решительность и мужественность	2–3	16	51,6
трудность межличностного общения и сексуальной адаптации	>3	1	3,2
6. Шкала «ригидности»			
норма	0–2	23	74,2
ригидность, упрямство	3	5	16,1
подозрительность, конфликтность,	4	3	9,7
паранойяльность	5	0	0
7. Шкала «тревожности»			
норма	0–2	18	58,1
повышенная тревожность	3	8	25,8
состояние тревоги	>3	5	16,1
8. Шкала «индивидуалистичности»			
норма	0–2	29	93,5
оригинальность и своеобразие	3	2	6,5
шизотимные черты	>3	0	0
9. Шкала «оптимистичности»			
норма	0–2	3	9,7
гипертимные черты	3	5	16,1
эмоциональная незрелость, отсутствие критики к своему состоянию или гипомания	>3	23	74,2
0. Шкала «интроверсии»			
норма	0–2	26	83,9
замкнутость	3	4	12,9
аутичность	>3	1	3,2

В результате исследования выявлены следующие оценки выше нормы: по 9-й шкале «оптимистичности» у 90,3% матерей, по 5-й шкале «мужественности–женственности» — у 54,8%, по 7-й шкале «тревожности» — у 41,9%, по 4-й шкале «импульсивности» — у 32,3%, по 6-й шкале «ригидности» — у 25,8%, по 1-й шкале «сверхконтроля» — у 20%, по 0-й шкале «интроверсии» и 3-й шкале «эмоциональной лабильности» — у 16,1%, по 8-й шкале «индивидуальности» — у 6,5% матерей. Высокая частота у матерей акцентуации по гипертимному или экзальтированному типу свидетельствует о повышенной самооценке, легкости принятия решений, эмоциональных всплесках, переменчивости настроения и суждений, т.е. о характеристиках, свойственных юношескому возрасту, которые во взрослой жизни считаются признаками инфантильности. Заострение гипертимных черт характера в сочетании со стремлением подчеркнуть решительность и мужественность, состоянием тревоги, импульсивностью могут свидетельствовать о компенсаторной реакции на стрессовую ситуацию (рождение недоношенного ребенка) в виде отрицания проблемы, объективно сложной, угрожающей тяжелыми последствиями [3].

В.В. Ткачева [3] в результате своих исследований, направленных на изучение психологических особенностей родителей детей с ограниченными возможностями здоровья, выделяет три психологических типа: авторитарный, невротичный, психосоматический. Нами выявлено, что у 29,2% матерей детей с массой тела менее 1500 г при рождении определялся авторитарный тип. Родителям этого типа свойственно стремление преодолевать проблемы, возникающие у ребенка, и облегчать его участь. Однако родителям данной категории свойственно неумение сдерживать свой гнев и раздражение в отношениях с ребенком, ряд родителей отказываются замечать особенности в развитии ребенка.

Невротичный тип выявлен у 5,4% матерей. Портрет родителя невротичного типа характеризуется пассивной личностной позицией, отсутствием способности к принятию проблемы ребенка и стремления к ее преодолению, воспитательной и педагогической бездеятельностью в отношении развития ребенка.

Наиболее часто (45,9%) среди матерей встречался психосоматический тип. В портрете родителей психосоматического типа содержатся черты, присущие родителям как авторитарного, так и невротичного типа. Для этих родителей характерно стремление любым способом помочь своему ребенку. Проблема ребенка, часто скрываемая от посторонних взглядов, переживается ими изнутри. Канал отреагирования на проблему родителей данной категории переведен во внутренний план переживаний, в то время как у родителей первых двух типов он проявляется во внешнем плане. Это оказывается причиной нарушений, возникающих в психосоматической сфере.

У 19% матерей психологический тип не выделялся, т.е. их эмоциональная реакция на недоношенность ребенка лежала в плоскости нормативного отношения к проблеме.

При изучении отношения матерей к детям с использованием методики Е.С. Шеффер и Р.К. Белл, адаптированной Т.Б. Нешерет, выявлено, что у 62,2% матерей установился оптимальный эмоциональный контакт с ребенком, у 29,5% определялась излишняя концентрация на ребенке и у 8,1% — излишняя эмоциональная дистанция с ребенком.

Заключение

В результате проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы.

1. Социальная характеристика семей детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, являлась благоприятной: большинство семей были полными, имели удовлетворительные материально-бытовые условия, матери и отцы этих детей работали и имели образование не ниже среднего специального.

2. В возрасте 30 лет и старше были 50% матерей и 70% отцов. Состояние здоровья матерей характеризовалось высокой частотой соматической патологии, с наибольшей частотой выявлялись болезни системы кровообращения, мочеполовой системы, органов пищеварения, нервной системы, эндокринной системы и нарушения обмена веществ. Здоровыми были только 27% женщин. Считали себя здоровыми 80% отцов. Чаще всего они отмечали наличие болезней системы кровообращения, болезней органов пищеварения и болезней мочеполовой системы. Большинство отцов и матерей указывали на воздействие профессиональных вредных факторов, при этом у матерей неблагоприятные факторы были связаны в основном с интеллектуальной деятельностью, а у отцов — с физическим трудом.

3. Несмотря на благоприятные характеристики репродуктивного поведения на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности, матери, родившие детей с массой тела менее 1500 г, характеризовались неблагоприятным акушерско-гинекологическим анамнезом и высокой частотой акушерско-гинекологической патологии, угрожающей жизни как матери, так и ребенка, что приводило к высокой частоте оперативного родоразрешения.

4. Психологические особенности матерей, родивших детей с массой тела менее 1500 г, заключались в высокой частоте акцентуации гипертимных черт характера, стремлении подчеркнуть решительность и мужественность, состоянии тревоги, импульсивности, что может свидетельствовать о компенсаторной реакции на стрессовую ситуацию — рождение недоношенного ребенка. Об этом же свидетельствует высокая частота психосоматического (45,9%) и авторитарного (29,5%) типа отношения к проблемам ребенка. В связи с этим только

у 62,2% матерей установился оптимальный эмоциональный контакт с ребенком к концу неонатального периода. Выявленные психологические особенности матерей требуют ранней психологической

и психотерапевтической помощи для успешного преодоления стресса (рождение недоношенного ребенка) и консолидации всех усилий на абилитацию ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мальгина Г.Б., Шафиева К.А., Шихова Е.П. Сверхранние преждевременные роды как предиктор послеродовой депрессии. *Акушерство и гинекология* 2017; 2: 39–44. [Malgina G.B., Shafieva K.A., Shikhova E.P. Super early preterm labor as a predictor of postpartum depression. *Obstetrics and Gynecology* 2017; 2: 39–44 (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2017.2.39-44
2. Зиборова М.И., Кешисьян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности психологического статуса семей с глубоконедоношенными детьми. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(2): 12–16. [Ziborova M.I., Keshishyan E.S., Sakharova E.S. Peculiarities of the psychological status of families with very low-born children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 12–16 (in Russ.)].
3. Собчик Л.Н. Психодиагностика в медицине: практическое руководство. Москва: Боргес, 2007: 416. [Sobchik L.N. Psychodiagnostics in medicine: a practical guide. Moscow: Borges, 2007; 416 (in Russ.)]
4. Шапарь В.Б. Практическая психология. Психодиагностика отношений между родителями и детьми. Ростов-на-Дону: Феникс, 2006; 480. [Shapar' V.B. Practical psychology. Psychodiagnostics of relations between parents and children. Rostov-on-Don: Feniks, 2006; 480 (in Russ.)]
5. Ткачева В.В. Семья ребенка с ограниченными возможностями здоровья, диагностика и консультирование. Москва: Национальный книжный центр, 2014; 160. [Tkacheva V.V. Family of the child with disabilities, diagnosis and counseling. Moscow: Natsional'nyi knizhnyi tsentr, 2014; 160 (in Russ.)]
6. Partridge J.C., Martinez A.M., Nishida H., Boo N.Y., Tan K.W., Yeung C.Y. et al. International comparison of care for very low birth weight infants: parents' perceptions of counseling and decision-making. *Pediatrics* 2005; 116(2): 263–271.
7. Nadroo A.M. Ethical dilemmas in decision making at limits of neonatal viability. *J IMA* 2011; 43(3): 188–92. DOI: 10.5915/43-3-8972
8. Ткачева В.В. Технологии психологического изучения семей, воспитывающих детей с отклонениями в развитии. Москва: Психология, 2006; 320. [Tkacheva V.V. Technologies for the psychological study of families raising children with developmental disabilities. Moscow: Psikhologiya, 2006; 320 (in Russ.)]

Поступила: 21.05.19

Received on: 2019.05.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клиническое значение содержания микроэлементов у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию

С.Ш. Гасанов, Ш.А. Садыгова, Б.А. Бабаева

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

The clinical relevance of the microelements content in newborns after perinatal asphyxia

S.Sh. Gasanov, Sh.A. Sadigova, B.A. Babaeva

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Цель исследования. Выявление корреляции между клиническими признаками неонатальной адаптации в динамике и содержанием микроэлементов в сыворотке крови новорожденных разных гестационных возрастов, перенесших перинатальную асфиксию. **Характеристика детей и методы исследования.** В исследование были включены 68 новорожденных детей, перенесших перинатальную асфиксию (основная группа): 41 недоношенный ребенок и 27 доношенных детей.

Результаты. У недоношенных детей в период острой адаптации (3–5-й день) наблюдалась прямая достоверная корреляция между содержанием микроэлементов (Mg, Fe, Cu, Zn), гестационным возрастом и оценками по шкале Апгар (на 5-й минуте). Между клиническими признаками постгипоксического поражения ЦНС, синдромом угнетения и содержанием Fe, Mg и Zn, а также ослаблением мышечного тонуса и содержанием Zn и Mg установлена достоверная обратная связь. У доношенных детей корреляция между содержанием в сыворотке крови Fe, Zn, Mg и клиническими показателями выражалась более отчетливо. У этих детей между содержанием Ca в крови и синдромом нервно-рефлекторной возбудимости наблюдалась достоверная положительная корреляция.

Заключение. Определение микроэлементов в сыворотке крови у детей в динамике неонатального периода (3–5-й и 21–28-й дни жизни) дает возможность прогнозировать течение и осложнения гипоксического-ишемического поражения ЦНС.

Ключевые слова: новорожденные, перинатальная асфиксия, микроэлементы, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu.

Для цитирования: Гасанов С.Ш., Садыгова Ш.А., Бабаева Б.А. Клиническое значение содержания микроэлементов у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64:(6): 53–56. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-53-56

Research purpose. To identify the correlation between the clinical signs of neonatal adaptation in the dynamics and the content of trace elements in the serum of newborns of different gestational ages who underwent perinatal asphyxia (main group): 41 premature infants and 27 full-term children.

Results. It was found that there was a direct significant correlation between the concentration of trace elements (Mg, Fe, Zn, Cu), gestational age and Apgar grades (5th minute) in n prematurely born babies during the period of acute adaptation (3-5 days). Reliable feedback was established between the clinical signs of posthypoxic damage to the central nervous system, suppression syndrome and the content of Fe, Mg and Zn, as well as a weakening of muscle tone and the content of Zn and Mg. In full-term babies, the correlation between the content of Fe, Zn, Mg in the blood serum and clinical indicators was expressed more clearly. In these children, a significant positive correlation was observed between the Ca content in the blood and the syndrome of neuro-reflex excitability.

Conclusion. The determination of trace elements in blood serum in newborns in the dynamics of the neonatal period (3-5th and 21-28th days of life) makes it possible to predict the course and severity of hypoxic-ischemic damage to the Central nervous system.

Key words: newborn, perinatal asphyxia, trace elements, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu.

For citation: Hasanov S.Sh., Sadigova Sh.A., Babayeva B.A. The clinical relevance of the microelements content in newborns after perinatal asphyxia. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2019; 64:(6): 53–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-53-56

Перинатальная асфиксия — одна из проблем современной неонатологии. Эта патология, характеризующаяся высоким удельным весом в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, считается существенным фактором риска формирования инвалидности у детей [1–3]. Механизм поражений, возникших в организме при перинатальной асфиксии, состоит из сложных патофизиологических процессов, завершающихся гибелью нейронов [4–6].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Гасанов Сефиан Шамиль-оглы — проф., зав. 1-й кафедрой детских болезней Азербайджанского медицинского университета
Садыгова Шовкет Азер-кызы — ст. лаборант 2-й кафедры детских болезней Азербайджанского медицинского университета
Бабаева Баяз Асеф-кызы — асс. 1-й кафедры детских болезней Азербайджанского медицинского университета
AZ 1000 Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, д. 23

В последнее время появился интерес к исследовательским работам, посвященным развивающимся в результате перинатальной асфиксии апоптозным и некротическим процессам в нервных клетках. Установлено, что при тяжелой перинатальной асфиксии некроз клеток сопровождается увеличением концентрации внутриклеточных ионов Ca, а также активацией различных повреждающих факторов, в том числе с участием механизмов неспецифического протеонуклеозиса [2, 6]. Считается, что значительная часть клеток подвергается апоптозу и широкое проявление этого процесса зависит от интенсивности внутриклеточных патофизиологических и морфологических изменений [7, 8].

В последние годы в литературе появляются сведения о клинико-биохимических критериях апоптоза у новорожденных, перенесших перинатальную

асфиксию. Одновременное изучение ионного гомеостаза представляет особый интерес с точки зрения критериев апоптоза; кроме того, заслуживает внимания нейротрофическая роль макро- и микроэлементов. Имеются единичные сведения об участии ионов Zn и Mg в процессе апоптоза наряду с ионами Ca [9]. У новорожденных разного гестационного возраста, перенесших перинатальную асфиксию, изучение статуса микроэлементов остается актуальной проблемой.

Цель исследования: определение корреляции между клиническими признаками неонатальной адаптации и содержанием микроэлементов в сыворотке крови у новорожденных разного гестационного возраста, перенесших перинатальную асфиксию.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 68 новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию (основная группа). Все дети были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу был включен 41 недоношенный ребенок, во 2-ю группу — 27 доношенных детей (37–40 нед гестации). Контрольная группа состояла из 29 детей, гестационный возраст и масса тела, которых были сопоставимы с аналогичными показателями основной группы. У всех обследуемых детей клинические, нейросонографические и биохимические обследования были проведены в динамике неонатального периода (3–5-й и 21–28-й дни жизни). Масса тела у детей колебалась от 930 до 3890 г. При формировании основных и контрольной групп были исключены дети с вирусно-бактериальными инфекциями, генетическими болезнями, врожденными пороками развития. Содержание микроэлементов в крови определялось с помощью эмиссионно-спектрального анализа.

Таблица 1. Корреляция между клиническими признаками адаптации новорожденных и содержанием микроэлементов в сыворотке крови у недоношенных детей

Table 1. Correlation between clinical signs of neonatal adaptation and microelements level in premature infant's serum

Дни жизни	Микро-элемент	гестационный возраст	масса	длина	Клинические показатели			
					оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	синдром нервно-рефлекторной возбудимости	синдром угнетения	снижение мышечного тонуса
3–5-й	Ca	+0,35*	+0,36*	+0,39*	+0,38*	—	—0,34*	
	Mg	+0,59**	—	—	+0,5**	—	—0,46*	
	Fe	+0,52**	—	—	+0,56**	—	—0,36*	
	Zn	+0,43*	—	—	+0,51**	—	—0,41*	
	Cu	+0,41*	—	+0,48**	+0,39*	—	—	
21–28-й	Ca	+0,31	+0,28	+0,27	+0,32	+0,29	—0,31*	—0,30
	Mg	+0,40	—	—	+0,48	—	—0,52*	—0,54**
	Fe	+0,41*	—	—	+0,42*	—0,31	—0,32*	—
	Zn	+0,44**	+0,38*	+0,40*	+0,55**	—	—0,27*	—0,32
	Cu	+0,30	+0,31**	+0,34*	+0,34	—	—	

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Полученные данные обрабатывали статистически с применением пакета программ STATGRAPHICS for Windows («Statgraphics Technologies, Inc.», США, 2017), предназначенного для статистической обработки данных параметрическими и непараметрическими способами. Вычисляли среднюю и ошибку средней ($M \pm m$), U-критерий Манна–Уитни, проводили корреляционный анализ Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Корреляции между клиническими признаками адаптации и содержанием микроэлементов в сыворотке крови у новорожденных представлены в табл. 1 и 2. Согласно данным табл. 1 у недоношенных детей в период острой адаптации (3–5-й день) наблюдалась прямая достоверная корреляция между содержанием микроэлементов (Mg, Fe, Cu, Zn), гестационным возрастом и оценками по шкале Апгар (на 5-й минуте).

Кроме того, между клиническими признаками постгипоксического поражения ЦНС, синдромом угнетения и содержанием Fe, Mg и Zn ($r = -0,36$; $r = -0,46$; $r = -0,41$; $p < 0,01$), а также ослаблением мышечного тонуса и содержанием Zn ($r = -0,32$; $p < 0,05$) и Mg ($r = -0,54$; $p < 0,01$) отмечалась достоверная обратная связь (см. табл. 1). Эти корреляции наблюдались у глубоко недоношенных детей при значительном дефиците микроэлементов, указывая на тяжелое течение гипоксическо-ишемического поражения ЦНС у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию. К концу неонатального периода, на 21–28-й день жизни у обследованных детей наблюдалась достоверная обратная связь между содержанием Ca, Fe, Cu, Zn, Mg и синдромом угнетения. Важно отметить, что в раннем неонатальном

Таблица 2. Корреляция между клиническими признаками неонатальной адаптации и содержанием микроэлементов в сыворотке у доношенных детей

Table 2. Correlation between clinical signs of neonatal adaptation and microelements level in full-term children's serum

Дни жизни	Микро-элементы	Клинические показатели						
		гестационный возраст	масса тела	рост	оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	синдром нервно-рефлекторной возбудимости	синдром угнетения	снижение мышечного тонуса
3–5-й	Ca	+0,44*	+0,51*	+0,54**	+0,42*	+0,41*	–0,30	–0,34
	Mg	+0,61**	–	–	+0,46*	–	–0,35	–0,31
	Fe	+0,46*	–	–	+0,41*	–	–0,40*	–
	Zn	0,51*	+0,32	–	+0,60**	–	–0,29	–0,32*
	Cu	+0,29	–	+0,41*	+0,38	–	–	–
21–28-й	Ca	+0,45*	+0,52*	+0,58**	+0,34	+0,52*	–0,26	–0,28
	Mg	+0,52*	+0,31	+0,39	+0,45*	–0,21	–0,25	–
	Fe	+0,32	–	–	+0,36	–0,21	–0,38	–
	Zn	+0,55**	+0,41*	+0,32	+0,64**	–	–	–0,36*
	Cu	+0,21	–	+0,30	+0,36	–	–	–

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

периоде низкая концентрация микроэлементов в сыворотке крови является серьезным фактором, осложняющим гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС. Обнаруженная у недоношенных детей корреляция отмечалась и у доношенных детей, причем у последних корреляция между содержанием в сыворотке крови Fe, Zn и Mg и клиническими показателями выражалась более отчетливо. В отличие от недоношенных, у доношенных детей в динамике неонатального периода между содержанием Ca в крови и синдромом нервно-рефлекторной возбудимости наблюдалась достоверная положительная корреляция связь (см. табл. 2).

Таким образом, было установлено, что у недоношенных детей на 21–28-й день неонатального периода между концентрацией Mg в сыворотке крови и перинатальными повреждениями ЦНС наблюдалась достоверная обратная связь ($r \geq -0,52$; $p < 0,01$). В ранний неонатальный период (3–5-й день) у младенцев с тяжелым поражением ЦНС (внутричерепное кровоизлияние II–III степени) и концентрацией Mg выявлялась обратная корреляция ($r = -0,56$; $p < 0,01$). Последнее предположительно связано с участием магнийсодержащих ферментов в энергетическом обмене клеток и выполнением различных антиоксидантных функций. Нарушение внутриклеточного энергетического обмена становится причиной уско-

рения перекисидации липидов и развития некроза или апоптоза в нервных клетках.

На 3–5-й день жизни детей между концентрацией Fe в сыворотке крови и перивентрикулярной лейкомаляцией наблюдалась достоверная обратная связь ($r = -0,58$; $p < 0,01$). Видимо, это связано с наличием железа в составе гемоглобина и ферментов дыхательной цепи. Установлена также тесная корреляция между содержанием Mg и Cu в конце неонатального периода и тяжелым поражением ЦНС (соответственно $r = -0,68$; $p < 0,01$; $r = -0,51$; $p < 0,01$). Это, вероятно, объясняется наличием микроэлементов в составе антиоксидантных защитных ферментов (супероксиддисмутаза); соответственно при их дефиците наблюдаются уменьшение ферментативной активности, ускорение перекисидной оксидации липидов и повреждение мембраны нейронов.

Закключение

У новорожденных разного гестационного возраста между уровнем микроэлементов в сыворотке крови и клиническими признаками неонатальной адаптации существует тесная взаимосвязь. Определение этих показателей у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию, дает возможность прогнозировать течение и тяжесть гипоксическо-ишемического поражения ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-X, 2011; 640. [Barashnev Yu.I. Perinatal neurology. Moscow: Triada-X, 2011; 640 (in Russ.)]
2. Клименко Т.М., Тарасов И.В. Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС: современный взгляд на проблему. Вопросы практической педиатрии 2013; 1(4): 40–45. [Klimenko T.M., Tarasov I.V. Perinatal hypoxic lesion of the Central nervous system: a modern view of the problem. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2013; 1(4): 40–45 (in Russ.)]

3. *Amritanshy K., Smiris S., Kumor V.* Clinical profile and short-term outcome of hypoxic-ischemic encephalopathy among birth asphyxiated babies in Kathi Medical Hospital. *J Clin Neonatal* 2014; 3(4): 195–199.
4. *Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Буштырева И.О.* Патогенетические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы и особенности неврологического статуса недоношенных детей. Современные проблемы науки образования 2015; 4: 410. [Bryksina E.Yu., Bryksin V.S., Bushtyeva I.O. Pathogenetic aspects of perinatal lesions of the Central nervous system and features of the neurological status of premature infants. *Sovremennye problemy nauki obrazovaniya* 2015; 4: 410 (in Russ.)]
5. *Володин Н.Н., Медведев М.Н., Горбунов А.В.* Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2010; 19(2): 101–107. [Volodin N.N., Medvedev M.N., Gorbunov A.V. Early diagnosis of adverse effects of perinatal hypoxic-ischemic brain lesions in premature infants and optimization of their treatment. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatra. Journal named after G.N. Speransky)* 2010; 19(2): 101–107 (in Russ.)]
6. American Academy of Pediatrics, Council on children with Disabilities; Section of Developmental Behavioral Pediatrics. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006; 118: 405–420. DOI: 10.1542/peds.2006-1231
7. *Adebami O.J.* Maternal and fetal determinants of mortality in babies with birth asphyxia. *Glo Ady Res Med Sci* 2015; 4(6): 270–276.
8. *Basu P., Som S., Das H., Choudhuri N.* Electrolyte status in birth asphyxia. *Indian J Pediatr* 2010; 77(5): 259–262. DOI: 10.1007/s12098-010-0034-0
9. *Babu A.B., Davi S.S., Kumar K.B.* Birth asphyxia Incidence and immediate outcome in relation to risk factor and complications. *Int J Res Hith* 2014; 4: 1064–1071.

Поступила: 29.05.19

Received on: 2019.05.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития

С.Ю. Захарова, Л.Г. Левина

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Humoral markers of endothelial dysfunction in children of the first year of life born with intrauterine growth retardation syndrome

S.Yu. Zakharova, L.G. Levina

FSBI Ural Research Institute of Maternity and Infant Protection of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

В статье представлены данные о функциональном состоянии эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с разными вариантами синдрома задержки внутриутробного развития. Основную группу составили 60 доношенных новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим вариантами синдрома задержки внутриутробного развития. В группу сравнения включены 20 доношенных новорожденных с нормальными антропометрическими показателями. Обследование проводилось на 7–10-е сутки жизни и в возрасте 1 года жизни. Новорожденные основной группы имели отклонения в состоянии здоровья: перинатальное поражение ЦНС, анемию, нарушения колонизации микрофлоры кишечника, гипербилирубинемия. Нарушения функционального состояния эндотелия проявлялось изменением соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, в частности сниженным содержанием в крови эндотелина-1 и оксида азота и повышенным содержанием ренина и фактора роста эндотелия сосудов. На протяжении первого года жизни у наблюдаемых детей выявлено отставание в физическом развитии. Нарушение функционального состояния эндотелия проявлялось повышением уровня эндотелина-1, являющегося вазоконстриктором. Полученные результаты позволяют предположить, что выявленные изменения способствуют нарушению кровообращения и газообмена в органах и системах, обеспечивающих рост и развитие детей.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, синдром задержки внутриутробного развития, физическое развитие, дисфункция эндотелия, оксид азота, эндотелин-1.

Для цитирования: Захарова С.Ю., Левина Л.Г. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 57–61. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-57-61

The article presents data on the functional state of endothelium in children of the first year of life, born with different variants of intrauterine growth retardation syndrome. The main group consisted of 60 full-term newborns with hypotrophic and hypoplastic variants of intrauterine growth retardation syndrome. The comparison group included 20 full-term newborns with normal anthropometric indicators. The examination was conducted on 7–10 days of life and at the age of 1 year of life. Newborns of the main group had deviations in health status: perinatal damage to the central nervous system, anemia, irregular colonization of the intestinal microflora, hyperbilirubinemia. Violations of the functional state of the endothelium was manifested by a change in the ratio of vasoconstrictors and vasodilators, in particular, a reduced content of endothelin-1 and nitric oxide in the blood and an increased content of renin and vascular endothelial growth factor. During the first year of life, all children were diagnosed with physical underdevelopment. Violation of the functional state of the endothelium was manifested by an increase in the level of endothelin-1, which is a vasoconstrictor. The results obtained allow to suggest that the identified changes contribute to the disruption of blood circulation and gas exchange in the organs and systems that ensure the growth and development of children.

Key words: children, young age, intrauterine growth retardation syndrome, physical development, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin-1.

For citation: Zakharova S.Yu., Levina L.G. Humoral markers of endothelial dysfunction in children of the first year of life born with intrauterine growth retardation syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(6): 57–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-57-61

Сосудистый эндотелий — уникальное «эндоскринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью

и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ. Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. Сбалансированное выделение биологически активных веществ способствует поддержанию гомеостаза [1].

Доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, адгезии тромбоцитов, росте гладкомышечных клеток сосудов. Функция эндотелия — это баланс противопо-

© Захарова С.Ю., Левина Л.Г., 2019

Адрес для корреспонденции: Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., вед. науч. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Левина Лилия Геннадьевна — м.н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

e-mail: vic585@yandex.ru

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(6)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(6)

ложно действующих начал — релаксирующих и констрикторных, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [2]. Изменение показателей функций эндотелия идентифицируется при помощи многих маркеров, одними из которых являются оксид азота (NO), эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др.

Оксид азота высвобождается эндотелиальными клетками и представляет собой химически нестабильное соединение, существующее несколько секунд. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает оксид азота важным регулятором локального сосудистого тонуса. Нарушение или отсутствие синтеза NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области. Известно, что из большого количества биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно NO регулирует активность других медиаторов [3].

Эндотелин-1 образуется не только в эндотелии, но и в гладкомышечных клетках, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почки, эндометрии, гепатоцитах и эпителиоцитах молочной железы. Основными стимулами образования эндотелина-1 служат гипоксия, ишемия и острый стресс. До 75% эндотелина-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудистой стенки. При этом эндотелин связывается с рецепторами на их мембране, что приводит к их констрикции.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — основной индуктор ангиогенеза. VEGF продуцируется клетками (например, миокарда), находящимися в тесной близости к эндотелиальным клеткам, в период активного ангиогенеза капилляров, во время развития и неонатального роста. VEGF осуществляет свои эффекты через рецепторы эндотелиальных клеток, такие как VEGFR-1, VEGFR-2, нейрофилин-1 и нейрофилин-2. Экспрессия VEGF регулируется гипоксией, он индуцирует плейотропные реакции, позволяющие эндотелиальным клеткам пролиферировать, мигрировать, собираться в трубки, формировать связанную сеть (морфоген), выживать и усиливать свою проницаемость.

Под действием гипоксии, инфекции и прочих повреждающих факторов нарушается функционирование эндотелия, что сопровождается патологическими изменениями органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой [4]. Дисфункция эндотелиальная — одно из универсальных звеньев патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы [5], сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронических воспалительных заболеваний кишечника и др.

Цель исследования: изучить особенности функционального состояния эндотелия у новорожденных и детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития.

Характеристика детей и методы исследования

Для решения поставленных задач нами было проведено клиничко-лабораторное обследование и наблюдение новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития на протяжении первого года жизни. Критерии включения: доношенные дети с отставанием в массе и длине тела или только в массе на 2 сигмальных отклонения и более от должностных значений для конкретного гестационного возраста согласно оценочным таблицам и регрессионным шкалам оценки физического развития.

Критерии исключения: недоношенность, многоплодная беременность, внутриутробные TORH-ассоциированные инфекции, болезни обмена веществ, врожденные пороки развития, генетические заболевания.

Основную группу составили 60 новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим вариантом синдрома задержки внутриутробного развития. Гипотрофический вариант имел 31 (52,5%) ребенок, а гипопластический — 29 детей (47,5%). Группу сравнения составили 20 новорожденных с нормальными антропометрическими показателями, родившихся при сроке гестации 38–40 нед. Достоверных различий по половому признаку между группами не было ($p > 0,05$).

Физическое развитие оценивали с использованием центильных таблиц и регрессионных шкал физического развития [6]. Верификацию неврологической патологии осуществляли в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005).

У всех детей определяли уровень эндотелина-1, оксида азота и VEGF в пуповинной крови и сыворотке крови в возрасте 7–10 сут и 1 года жизни. Исследование выполняли методом иммуноферментного анализа на анализаторах Multiskan MCC-320 («LabSystem», Финляндия) и TECAN («SUNRISE», Австрия) с использованием электрохемилуминесцентной технологии на базе клиничко-диагностической лаборатории «МИРА-плюс». Результаты лабораторных исследований представлены в единицах международной системы СИ.

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, Statistica 6.0. На предварительном этапе оценивали нормальность распределения сравниваемых параметров по критерию Колмогорова–Смирнова и равенство генеральных дисперсий в группах по F-критерию Фишера. Значимость различий определяли по параметрическим кри-

териям проверки гипотез и дисперсий по *t*-критерию Стьюдента. Если характер распределения отличался от нормального, применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) использовали непараметрический критерий χ -квадрат, а в случае малой численности вариантов в группе — точный критерий Фишера. Для выявления взаимосвязи между качественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Данные в тексте и таблицах для выборок с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — стандартное отклонение; для выборок с распределением, отличающимся от нормального, определяли медиану (Me) и интерквартильный размах [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез равен 0,05.

Результаты и обсуждение

Средние антропометрические показатели наблюдаемых детей при рождении отражены в табл. 1. Представленные данные демонстрируют достоверные различия по исходным антропометрическим показателям детей основной группы и группы сравнения.

При анализе структуры заболеваний в неонатальном периоде установлено, что все дети, родившиеся с синдромом задержки внутриутробного развития независимо от его клинического варианта, имели проявления перинатального поражения ЦНС. В группе сравнения перинатальное поражение ЦНС регистрировалось у 29% новорожденных ($p=0,001$). В структуре патологии преобладало гипоксически-ишемическое поражение в виде церебральной ишемии I–II степени. При этом у детей с гипопла-

стическим вариантом частота перинатальной ишемии II степени была достоверно выше, чем при гипотрофическом варианте ($p=0,001$). В единичных наблюдениях в обеих подгруппах регистрировались внутрижелудочковые кровоизлияния I степени. По остальным заболеваниям неонатального периода, таким как анемия, гипербилирубинемия, нарушения колонизации кишечника, достоверных различий в подгруппах найдено не было.

Нами исследовано содержание маркеров дисфункции эндотелия и фактора роста эндотелия сосудов в крови у новорожденных в динамике раннего неонатального периода (табл. 2). Содержание эндотелина-1 при гипопластическом варианте синдрома задержки внутриутробного развития было ниже, чем в группе сравнения; при гипотрофическом варианте достоверных различий с группой сравнения не обнаружено. Содержание оксида азота было достоверно сниженным только при гипотрофическом варианте синдрома. Содержание VEGF оказалось достоверно низким при обоих вариантах синдрома задержки внутриутробного развития. На 7-е сутки жизни картина изменялась. Уровень эндотелина-1 оставался сниженным. Происходило повышение содержания оксида азота, хотя его уровень оставался достоверно более низким, чем у детей группы сравнения. Наблюдалось значительное возрастание уровня VEGF. Полученные нами результаты характерны для длительного воздействия гипоксии, на фоне которой происходит истощение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. В результате преимущественным ответом эндотелиальных клеток служит пролиферация, о чем свидетельствует значительное повышение уровня VEGF к 7-м суткам жизни.

Нами проанализированы показатели физического развития, структура неврологической патологии

Таблица 1. Средние антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей

Table 1. Average anthropometric indicators at birth in observed children

Показатель	Гипопластический вариант ($n=31$)	Гипотрофический вариант ($n=29$)	Группа сравнения ($n=20$)	p
Масса, г	$2299 \pm 87,3$	$2397 \pm 86,9$	3470 ± 280	$p_1=0,001$ $p_2=0,02$ $p_3=0,01$
Длина, см	$45,9 \pm 1,04$	$47,7 \pm 0,20$	$50,7 \pm 0,42$	$p_1=0,022$ $p_2=0,04$ $p_3=0,05$
Окружность головы, см	$31,8 \pm 0,10$	$32,5 \pm 0,33$	$34,7 \pm 0,8$	$p_1=0,002$ $p_2=0,05$ $p_3=0,003$
Окружность груди, см	$30,5 \pm 1,5$	$31,3 \pm 0,24$	$34,3 \pm 0,64$	$p_1=0,001$ $p_2=0,03$ $p_3=0,0004$

Примечание. p_1 — для различий между показателями гипопластического варианта синдрома задержки внутриутробного развития и группы сравнения; p_2 — для различий между показателями гипотрофического варианта синдрома задержки внутриутробного развития и группы сравнения; p_3 — для различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов синдрома задержки внутриутробного развития.

и других заболеваний, а также функциональное состояние эндотелия на протяжении первого года жизни детей. Достоверных различий этих показателей у детей, родившихся с гипопластическим и гипотрофическим вариантами синдрома задержки внутриутробного развития, не получено, в связи с чем они объединены в общую группу.

Установлено, что показатели физического развития у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, на протяжении пер-

вого года жизни достоверно отличались от показателей физического развития детей группы сравнения. Так, в возрасте 12 мес у детей с синдромом задержки внутриутробного развития масса тела составила 9606 ± 448 г, у детей группы сравнения — $10\,633 \pm 169,9$ г ($p=0,01$); длина тела $72,6 \pm 1,9$ см, в группе сравнения $75 \pm 0,81$ см ($p=0,015$); окружность головы $45,1 \pm 1,5$ см, в группе сравнения $47,3 \pm 1,24$ см ($p=0,002$); окружность груди $46,5 \pm 1,5$ см, в группе сравнения $50,1 \pm 0,47$ см ($p=0,001$).

Таблица 2. Содержание маркеров дисфункции эндотелия и фактора роста эндотелия сосудов у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, в динамике раннего неонатального периода

Table 2. The content of markers of endothelial dysfunction and vascular endothelial growth factor in children born with intrauterine growth retardation syndrome in the dynamics of the early neonatal period

Основные показатели	Гипопластический вариант (n=31)	Гипотрофический вариант (n=29)	Группа сравнения (n=20)	p
1-е сутки				
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,58 \pm 0,0002$ [0,36; 1,12]	$0,99 \pm 0,001$ [0,86; 1,56]	$1,17 \pm 0,86$ [0,44; 3,30]	$p_1=0,001$ $p_2=0,16$ $p_3=0,015$
Оксид азота, мкмоль/мл	$21,8 \pm 0,01$ [14,63; 38,25]	$18,61 \pm 0,019$ [14,36; 23,50]	$35,67 \pm 11,91$ [21,88; 53,1]	$p_1=0,184$ $p_2=0,001$ $p_3=0,02$
VEGF, нг/мл	130 ± 62 [86,32; 150,64]	$193,3 \pm 85$ [174,6; 201,3]	$884,2 \pm 490$ [22,74; 1222,2]	$p_1=0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,001$
7-е сутки				
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,43 \pm 0,0002$ [0,32; 0,78]	$0,14 \pm 0,002$ [0,08; 0,42]	$1,08 \pm 4,94$ [0,53; 1,57]	$p_1=0,001$ $p_2=0,15$ $p_3=0,01$
Оксид азота, мкмоль/мл	$31,88 \pm 0,005$ [20,15; 44,23]	$32,23 \pm 0,004$ [24,69; 35,89]	$50,3 \pm 22,7$ [34,88; 89,64]	$p_1=0,005$ $p_2=0,001$ $p_3=0,002$
VEGF, нг/мл	$696,4 \pm 0,02$ [458,2; 789,5]	$883,9 \pm 0,006$ [745,6; 943,3]	$598,4 \pm 0,01$ [275,2; 967,6]	$p_1=0,001$ $p_2=0,015$ $p_3=0,03$

Примечание: p_1 — Для различий между показателями гипопластического варианта синдрома задержки внутриутробного развития и группы сравнения; p_2 — для различий между показателями гипотрофического варианта синдрома задержки внутриутробного развития и группы сравнения, p_3 — для различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов синдрома задержки внутриутробного развития.

Таблица 3. Результаты определения содержания в крови оксида азота, эндотелина-1 и VEGF у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, в возрасте 12 мес

Table 3. Results determination of nitric oxide, endothelin-1 and VEGF in the blood of children born with intrauterine growth retardation syndrome at the age of 12 months

Показатель	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=20)	p
Эндотелин-1, фмоль/мл	$1,45 \pm 1,14$ [1,26; 1,69]	$0,58 \pm 0,26$ [0,33; 0,69]	0,01
Оксид азота, мкмоль/мл	$39,08 \pm 11,55$ [32,6; 45,6]	$32,06 \pm 3,74$ [29,8; 35,8]	0,04
VEGF, нг/мл	$460,6 \pm 139,9$ [358,9; 493,2]	$400,8 \pm 81,1$ [325,6; 444,6]	0,001

Примечание: p — Для различий между показателями детей основной группы и группы сравнения.

При анализе структуры заболеваний установлено, что в возрасте 12 мес среди детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, практически не было здоровых, тогда как в группе сравнения их было 61,9%. У всех пациентов основной группы имелись резидуальные явления перинатального поражения ЦНС в виде резидуальной цереброорганической недостаточности (65%), синдрома гиперактивности и дефицита внимания (35%). В группе сравнения эти нарушения регистрировались у 47,6% детей ($p=0,003$). Среди других заболеваний в основной группе с наибольшей частотой выявлялись функциональное нарушение кишечника (100%), рецидивирующие ОРЗ (75%), нарушения ритма сердца (28,3%) и анемия (20%).

Результаты определения содержания метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и VEGF у детей основной группы в возрасте 12 мес представлены в табл. 3. Приведенные данные показывают, что на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, сохранялись признаки дисфункции эндотелия в виде нарушения соотношения вазодилататоров и вазоконстрикторов в крови с преобладанием содержания последних. По нашему мнению, это может быть обусловлено наличием резидуальных явлений перенесенного перинатального поражения ЦНС, сопровождающихся вегетососудистыми нарушениями и расстройствами регуляции тонуса сосудов. Возможно, это приводит к нарушению кровоснабжения и газообмена в органах и системах, обеспечивающих рост и развитие детей.

Выводы

1. Дети с синдромом задержки внутриутробного развития рождаются с отклонениями в состоянии здоровья в виде перинатального поражения ЦНС, анемии, нарушением колонизации кишечника и т.д.

2. На протяжении раннего неонатального периода у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, выявляются нарушения функционального состояния эндотелия: изменение соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, снижение содержания в крови эндотелина-1 и оксида азота и повышение содержания ренина и фактора роста эндотелия сосудов.

3. На протяжении первого года жизни у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, наблюдается отставание в физическом развитии. В структуре заболеваний ведущее место занимают последствия перинатального поражения ЦНС, сопровождающиеся вегетососудистой дисфункцией и нарушением регуляции тонуса сосудов.

4. На протяжении первого года жизни у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, сохраняются признаки нарушения функционального состояния эндотелия в виде повышения уровня эндотелина-1, являющегося вазоконстриктором, и повышения уровня фактора роста эндотелия сосудов. Возможно, выявленные изменения способствуют нарушению кровоснабжения и газообмена в органах и системах, обеспечивающих рост и развитие детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал 2015; 96: 659–665. [Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a Central link in the pathogenesis of chronic diseases. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2015; 96: 659–665 (in Russ.)]
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал 2001; 3: 202–208. [Buval'tsev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of cardiovascular disease prevention and treatment. Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal 2001; 3: 202–208 (in Russ.)]
3. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Т.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. Российский кардиологический журнал 2005; 54: 94–98. [Martynov A.I., Avetjak N.G., Akatova E.V., Gorohovskaja T.N., Romanovskaja G.A. Endothelial dysfunction and methods of its determination. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2005; 54: 94–98 (in Russ.)]
4. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ 2003; 7: 1–6. [Lupinskaja Z.A. Vascular endothelium is the main regulator of local blood flow. Vestnik KRSU 2003; 7:1–6 (in Russ.)]
5. Борисова Л.Г., Захарова С.Ю., Краева О.А. Особенности функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде. Российский вестник педиатрии и перинатологии 2014; 59(2): 57–60. [Borisova L.G., Zaharova S.Yu., Kraeva O.A. Features of functional parameters of the heart in newborns with fetal growth retardation syndrome in the early neonatal period. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(2): 57–60 (in Russ.)]
6. Бабина Р.Г., Санникова Н.Е., Вахлова И.В. Оценка физического развития детей в Свердловской области от 0 до 16 лет. Екатеринбург, 2005; 86. [Babina R.G., Sannikova N.E., Vahlova I.V. Assessment of physical development of children in Sverdlovsk region from 0 to 16 years. Ekaterinburg, 2005; 86 (in Russ.)]

Поступила: 15.05.19

Received on: 2019.05.15

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.

Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте высших достижений (исследование ЭПИЗОД-С)

Л.М. Макаров¹⁻³, В.Н. Комолятова¹⁻³, И.И. Киселева^{1,3}, Н.В. Аксенова¹, Д.А. Беспорточный¹, Л.А. Балыкова^{3,4}, Т.С. Паршина^{3,4}

¹Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

³Региональная общественная организация по предупреждению внезапной аритмической смерти у детей и подростков «Хрустальное сердце», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Медицинский институт Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Epidemiology of the syncope in children and adolescents in elite sport (EPISODE-S research)

L.M. Makarov¹⁻³, V.N. Komolyatova¹⁻³, I.I. Kiseleva^{1,3}, N.V. Aksenova¹, D.A. Besportochnyi¹, L.A. Balykova^{3,4}, T.S. Parshina^{3,4}

¹Center of Syncope and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents, Central Clinical Children's Hospital of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;

²Academy of Postgraduate Education of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;

³Regional Public Noncommercial Organization for the Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Children and Adolescents "Crystal Heart", Moscow, Russia;

⁴Medical Institute of the N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

Цель работы. Попытка изучения распространенности приступов потери сознания у юных атлетов уровня высшего спортивного мастерства.

Материал и методы. В ходе исследования «Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте (ЭПИЗОД-С)*» опрошены 1687 юных элитных атлетов в возрасте 16,3±1,5 года, членов юношеских сборных России из 52 видов спорта. В схожей популяции неспортсменов проведено анкетирование у 1732 детей.

Результаты. У 113 (6,7%) спортсменов имелись приступы потери сознания; в этой группе девушки составили 73,5%. Наиболее часто приступы регистрировались в баскетболе (10,5%), дзюдо (10,3%), художественной гимнастике (9,1%), фигурном катании (8,0%), волейболе (7,4%). По результатам анкетирования в школах приступы потери сознания в анамнезе отмечены у 4,2% учащихся. При дообследовании спортсменов во всех случаях был выявлен нейромедиаторный (рефлекторный) генез приступов. У 4 (0,24%) из 1687 спортсменов был впервые выявлен синдром удлиненного интервала QT, но приступы потери сознания у них отсутствовали.

Выводы. 1. Распространенность приступов потери сознания среди юных элитных спортсменов составляет 6,7% (в популяции неспортсменов – 4,2%), такие приступы у спортсменок встречаются достоверно чаще, чем у спортсменов (11,6% против 3,4%). Наиболее часто приступы потери сознания отмечаются в видах спорта, занятием которыми отбираются высокорослые спортсменки (баскетбол, волейбол) или в которых требуется жесткий контроль массы тела (художественная гимнастика, фигурное катание, дзюдо). Приступы потери сознания у юных спортсменов в большинстве случаев имеют доброкачественный нейромедиаторный генез, не препятствуют занятиям спортом, но в первую очередь требуют исключения заболеваний с высоким риском внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: дети, молодые элитные спортсмены, синкопе, внезапная смерть, синдром удлиненного интервала QT, эпидемиология.

Для цитирования: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Аксенова Н.В., Беспорточный Д.А., Балыкова Л.А., Паршина Т.С. Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте высших достижений (исследование ЭПИЗОД-С). Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(6): 62–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-62-67

Study purpose. To determine the prevalence of syncope among young elite athletes.

Material and methods. In the course of the study "Epidemiology of the syncope in children and adolescents in elite sport (EPISODE-S)" 1687 young elite athletes 16.3±1.5 years old, members of the Russian National teams from 52 sports discipline were surveyed. Control group was 1732 nonathletes the same age and gender.

Results. 113 (6.7%) athletes had syncope (girls – 73.5%). More often, syncope registered in basketball (10.5%), judo (10.3%), rhythmic gymnastics (9.1%), figure skating (8.0%), volleyball (7.4%). According to the results of questioning in schools, syncope was noted in 4.2% of students. In all cases among athletes syncope had neurally mediated (reflex) nature by the results of the additional examination. Four out of 1687 athletes (0.24%) had the long QT syndrome, but they haven't got syncope.

Conclusions. 1. In the young elite athletes prevalence of syncope is 6.7% (4.2% for non-athletes) and significantly more common in girls (11.6% vs. 3.4%). More often, syncope occurs in sports where tall athletes are selected (basketball, volleyball) or strict weight control is required (rhythmic gymnastics, figure skating, judo). The majority of the young athletes has benign neurally mediated nature of syncope and doesn't need restrict for the sport, but the first of all they require the exclusion of diseases with a high risk of sudden cardiac death.

Key words: children, young elite athletes, syncope, sudden cardiac death, long QT syndrome, epidemiology.

For citation: Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kiseleva I.I., Aksenova N.V., Besportochnyi D.A., Balykova L.A., Parshina T.S. Epidemiology of the syncope in children and adolescents in elite sport (EPISODE-S). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(6): 62–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-62-67

* Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте (ЭПИЗОД-С)

** Epidemiology of the syncope in children and adolescents in elite sport (EPISODE-S)

Спорт высших достижений (элитный спорт) — это сфера деятельности, где человек в течение многих лет, начиная с детского и подросткового возраста, подвергается регулярным повышенным физическим нагрузкам. Сердечно-сосудистая система играет ключевую роль в адаптации организма к систематическим физическим нагрузкам [1]. В то же время именно нарушения в работе сердца составляют основную причину наиболее грозного события в спорте — внезапной смерти [2]. Приступы потери сознания входят в постоянный список главных симптомов, формирующих группу риска внезапной смерти [3, 4], изучение причин которой, возможных предвестников и мер профилактики — одна из основных задач как клинической, так и спортивной кардиологии [5–7].

Целью работы: попытка изучения распространенности приступов потери сознания у юных российских спортсменов уровня высшего спортивного мастерства в сравнении с популяцией детей и подростков, не вовлеченных в спорт высших достижений.

Материал и методы исследования

Протокол исследования «Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте (ЭПИЗОД-С)» одобрен локальным этическим комитетом ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» Федерального медико-биологического

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Макаров Леонид Михайлович — д.м.н., проф., рук. Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Центральной детской клинической больницы ФМБА России, проф. кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, научный консультант РОА «Хрустальное сердце», ORCID ID: 0000-0002-0111-3643 e-mail: dr.leonidmakarov@mail.ru

115409 Москва, ул. Москворечье, д. 20.

115682 Москва Ореховый бульвар, д. 28

107150 Москва, ул. Бойцовая, д. 13, корп. 1, оф. 7

Комолятова Вера Николаевна — д.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Центральной детской клинической больницы ФМБА России, проф. кафедры педиатрии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, научный консультант РОА «Хрустальное сердце», ORCID ID: 0000-0002-3691-7449 Киселева Ирина Ивановна — к.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Центральной детской клинической больницы ФМБА России, президент РОА «Хрустальное сердце», ORCID ID: 0000-0003-3285-3211

Аксенова Наталья Валентиновна — зам. гл. врача по спортивной медицине Центральной детской клинической больницы ФМБА России, президент РОА «Хрустальное сердце», ORCID ID: 0000-0003-1525-177X

Беспорточный Дмитрий Алексеевич — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Центральной детской клинической больницы ФМБА России, ORCID ID: 0000-0002-3699-2289

Балькова Лариса Александровна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой педиатрии, директор Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, научный консультант РОА «Хрустальное сердце», ORCID ID: 0000-0002-2290-0013

Паршина Татьяна Сергеевна — клинический ординатор Медицинского института Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, волонтер РОА «Хрустальное сердце», ORCID ID: 0000-0003-4401-8395

430005 Саранск, ул. Большевикская, д. 68

агентства» и ученым советом Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева. Обследованы 1687 юных спортсменов в возрасте $16,3 \pm 1,5$ года, членов юношеских сборных России, проходивших кардиологическую часть углубленного медицинского обследования в 2018 г. в Центре синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков (ЦСССА) ЦДКБ ФМБА России. В процессе обследования системы кровообращения у всех спортсменов собирали анамнез, уделяя особое внимание выявлению приступов потери сознания, наличию в семейном анамнезе случаев внезапной смерти у родственников моложе 50 лет, заболеваний с высоким риском развития аритмий сердца (дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, синдромы удлиненного и короткого интервала QT, Бругада, Марфана, катехоламинергическая желудочковая тахикардия, болезнь Лева—Ленегра).

В целях изучения распространенности приступов потери сознания в популяции неспортсменов была разработана анкета-опросник для родителей детей общеобразовательных школ, включающая те же вопросы. Анкетирование было проведено в 16 из 30 общеобразовательных школ Петушинского района Владимирской области. В подготовке анкет и проведении анкетирования в школах значительную помощь оказали волонтеры региональной общественной организации по предупреждению внезапной аритмической смерти у детей и подростков «Хрустальное сердце — ХС», регистрация Минюст: № 7712016025 от 16 мая 2012 г. (www.crystalheart.ru). Результаты анкетирования анализировали врачи ЦСССА и Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева. Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 7.0 (StatSoft, США).

Результаты

В 2018 г. кардиологическую часть углубленного медицинского обследования прошли 1687 спортсменов в возрасте $16 \pm 1,5$ года из 52 видов спорта (см. рисунок): 806 девушек и 881 юноша, членов юношеских сборных России и ближайшего резерва. Выявлены 113 (6,7%) спортсменов, указавших при опросе на перенесенные ранее приступы потери сознания, из них 83 (73,5%) — девушки. Наиболее часто приступы потери сознания регистрировались в таких видах спорта, как баскетбол — 6 (10,5%), дзюдо — 7 (10,3%), художественная гимнастика — 4 (9,1%), фигурное катание — 4 (8,0%), волейбол — 7 (7,4%). В остальных видах частота приступов не превышала 5% от всех обследованных в данном виде спорта спортсменов.

Анкетирование родителей школьников 6–17 (11 ± 4) лет было проведено в 16 (53%) из 30 школ Петушинского района Владимирской области.

В простой случайной выборке среди родителей школьников было распространено 5728 анкет, возвращено заполненными 1732 (30,2%). Девочки и мальчики в заполненных анкетах были представлены почти поровну — 881 (49,2%) и 851 (50,8%) соответственно. По результатам анкетирования было выявлено 73 (4,2%) ребенка с наличием приступов потери сознания в анамнезе. В этой группе, как и у спортсменов, значительно преобладали девочки — 50 (68,5%) против 23 (31,5%).

Спортсменам с приступами потери сознания в анамнезе проводилось обследование, целью которого было исключение неврологической и психической природы приступов потери сознания, кардиологическое обследование (электрокардиография лежа и стоя, эхокардиография, 24-часовое холтеровское мониторирование электрокардиограммы — ЭКГ, велоэргометрия, тилт-тест — по показаниям). При подозрении на врожденные/семейные заболевания с риском внезапной смерти оценивали ЭКГ родителей и ближайших родственников, проводили молекулярно-генетическую диагностику. При анализе ЭКГ особое внимание уделяли расчету скорректированного интервала QT (QTc), признакам синдрома Бругада, наличию желудочковых тахикардий или опасных брадиаритмий (атриовентрикулярная блокада высокой степени, синдром слабости синусового узла), электро- и эхокардиографическим

признакам кардиомиопатий (гипертрофической, дилатационной, аритмогенной). По результатам углубленного медицинского обследования и дополнительного обследования в группе спортсменов с приступами потери сознания данные заболевания не выявлены. Во всех случаях был определен нейромедиаторный генез приступов. У 4 (0,24% или 2,4 на 1000) из 1687 обследованных спортсменов был впервые выявлен и генетически подтвержден синдром удлиненного интервала QT, однако синкопальные состояния в анамнезе у них отсутствовали.

Всех спортсменов с приступами потери сознания вели по стандартному международному протоколу [8] с проведением обучения профилактическим приемам, рекомендациями по предупреждению ситуаций, провоцирующих синкопе. Медикаментозная терапия не использовалась. После подтверждения нейромедиаторного (рефлекторного) генеза приступов все спортсмены были допущены до спортивно-тренировочной деятельности без ограничений.

Обсуждение

Определение распространенности заболеваний и симптомов лежит в основе понимания актуальности проблем и принятия адекватных мер профилактики и лечения. Существующий в МКБ-10 диагноз «R55 Обморок [синкопе] и коллапс» в России, как пра-

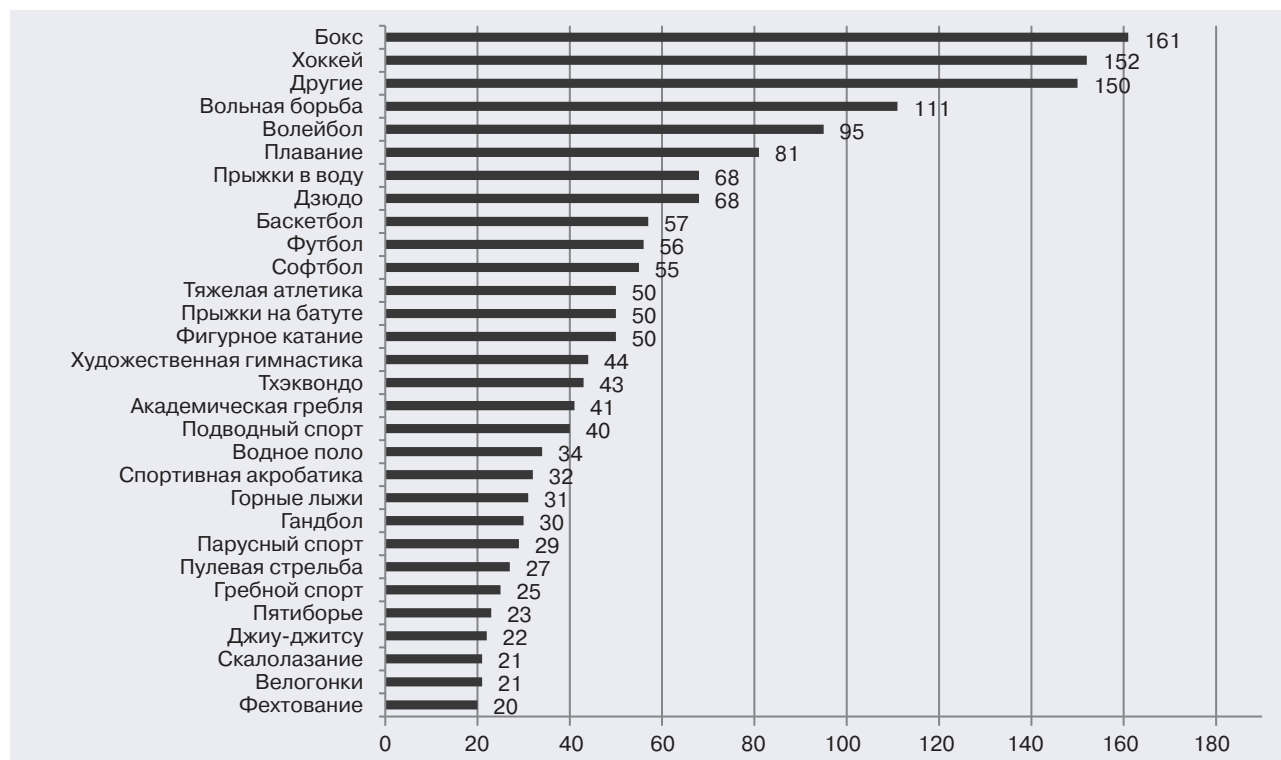


Рисунок. Распределение по видам спорта 1687 юных элитных атлетов, прошедших в 2018 г. обследование в Центре синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Центральной детской клинической больницы ФМБА России.
Figure. Distribution by type of sports among 1687 young elite athletes examined in 2018 at the Center for Syncopal Conditions and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents of the Central Children's Clinical Hospital of Russia.

вило, не входит в окончательный диагноз и, соответственно, в статистику Росстата [9] и Минздрава РФ [10]. Поэтому выяснить распространенность приступов потери сознания из данных официальной статистики невозможно. Согласно рекомендуемому международными сообществами определению [8], «Синкопе — это транзиторный приступ потери сознания вследствие глобальной гипоперфузии мозга, характеризующийся быстрым началом, короткой продолжительностью и спонтанным восстановлением». Приступы потери сознания, развивающиеся по другому механизму (эпилепсия, психические заболевания, гипогликемия, кома и др.), не являются с современной точки зрения «синкопе» [8]. В исследованиях по оценке частоты приступов потери сознания в популяции в мире обычно используют общий термин «синкопе» [11–14], хотя уточнение природы приступов в работах часто не проводилось. Иногда общим термином «синкопе» у детей обозначались не только рефлекторные синкопе, но и неврологические, психические приступы потери сознания [15] и приступы невыясненной этиологии [16].

В настоящее время наиболее крупным исследованием по изучению эпидемиологии распространенности синкопе у спортсменов является работа F. Colivicchi и соавт. [17], в которой была оценена распространенность синкопе среди 7568 юных спортсменов схожей с нашей возрастной группы ($16,2 \pm 2,4$ года). Синкопальные состояния отмечены у 474 (6,2%) спортсменов. Несмотря на то что в целом в группе из 7568 обследованных преобладали спортсмены мужского пола (5132 против 2436 девушек), общая распространенность синкопе у спортсменок была выше, чем у спортсменов (7,3% против 5,7%). В нашем предыдущем исследовании в другой группе из 500 юных элитных спортсменов также чаще синкопе выявлялось у девушек [18]. Настоящее исследование отразило ту же тенденцию — приступы потери сознания в группе из 1687 спортсменов в целом составили 6,7%, а отношение спортсменки/спортсменки было $11,6\%$ к $3,4\%$ ($p < 0,0001$).

В группе, обследованной F. Colivicchi [17], распределение по видам спорта было следующим: 2862 футбол, 1439 баскетбол, 1190 волейбол, 824 плавание, 782 бег и 471 велосипедный спорт. Однако оценки частоты синкопе в зависимости от вида спорта в этой работе не проводилось. В нашем наблюдении приступы потери сознания наиболее часто регистрировались в баскетболе (10,5%), дзюдо (10,3%), художественной гимнастике (9,1%), фигурном катании (8,0%) и волейболе (7,4%). Является ли это распределение закономерным, пока сказать трудно, но предположить его природу возможно. В такие виды спорта, как баскетбол и волейбол, отбираются высокорослые спортсменки. Остальные виды спорта, вошедшие в пятерку наших «лидеров» по представленности синкопе (художественная гимнастика, фигурное катание,

дзюдо) характеризуются жесткими требованиями к контролю массы тела. Это может способствовать развитию гипотензивных и синкопальных состояний. При сравнении группы из 50 хорошо тренированных молодых солдат, имеющих синкопе, с идентичной по возрасту и уровню подготовки группой солдат без таковых, F. Mahmudy и соавт. [19] выявили, что солдаты с синкопе были выше ростом и достоверно с более низкой массой тела. Все перечисленные виды спорта относятся к сложно-координационным и скоростно-силовым, в которых именно у девушек достоверно чаще, чем при тренировках на выносливость, отмечается повышение реактивности тонуса симпатической нервной системы (особенно у фигуристок и баскетболисток), в отличие от видов спорта, в которых тренируется преимущественно выносливость [20]. Истощение или недостаточность адаптивной функции симпатической нервной системы служит одним из механизмов развития синкопальных и пресинкопальных состояний.

На фоне максимального подъема частоты сердечных сокращений в момент выхода из самолета перед прыжком у некоторых опытных парашютистов при холтеровском мониторировании ЭКГ были зарегистрированы внезапно возникающие брадиаритмии, что авторы объясняют именно внезапным превалированием вагусных влияний на фоне максимальной активации симпатического тонуса [21]. Именно такой механизм часто лежит в основе рефлекторных синкопальных состояний [8, 22].

В цитируемой выше работе F. Colivicchi и соавт. [17] только в 2 (0,4%) из 474 случаев обмороки были связаны с состояниями, которые потребовали полной дисквалификации спортсменов (в одном случае была диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия, в другом — устойчивая желудочковая тахикардия). В настоящем, как и в нашем более раннем исследовании [18], у спортсменов с приступами потери сознания не выявлено кардиогенных причин для развития симптомов, все спортсмены после дообследования были допущены к продолжению спортивной деятельности.

Роль синкопе в прогнозе риска внезапной смерти у спортсменов остается неясной. В исследовании R. Northcote и соавт. [23] при анализе 60 случаев внезапной смерти у игроков в сквош синкопе не вошли в перечень возможных продромальных симптомов у погибших спортсменов. В более раннем исследовании F. Colivicchi и соавт. [24], наблюдая за 33 спортсменами с синкопальными состояниями, также не выявили кардиогенного генеза синкопе ни у одного из спортсменов. При этом один из выводов данной работы был о том, что у спортсменов обмороки носят благоприятный характер. Однако S. Firoozi и соавт. [25], комментируя результаты этого исследования, призвали к максимально тщательному обследованию спортсменов с синкопальными состояниями

для исключения у них кардиального генеза приступов потери сознания, так как они представляют наибольшую опасность и тесно сопряжены с риском остановки сердца и внезапной сердечной смерти. Это мнение разделяют и другие эксперты по проблеме [26].

Синкопе — один из основных клинических критериев установления диагноза «синдром удлиненного интервала QT», который служит наиболее частой причиной остановки сердца у детей со структурно нормальным сердцем [27]. При необходимых для постановки диагноза 3 баллах и более по так называемой шкале (критериям) Шварца, синкопе, провоцируемые стрессом, имеют ценность 2 балла, а без стресса — 1 балл [28]. В настоящем исследовании синдром удлиненного интервала QT был впервые выявлен нами у 4 (0,24%) спортсменов, однако синкопальные состояния в анамнезе у них не отмечались. Однако сам факт того, что это заболевание было диагностировано нами впервые у спортсменов, дошедших до уровня юношеских национальных сборных и многократно ранее проходивших электрокардиографическое обследование, свидетельствует, что выявление данного крайне опасного заболевания находится у нас в стране еще на недостаточном уровне.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mitchell J.H., Raven P.B. Cardiovascular adaptation to physical activity. In: Bouchard C., Shephard R., Stephen T., editors. Physical Activity, Fitness, and Health: International Proceedings and Consensus Statement. Champaign, IL: Human Kinetics, 1994: 286–298.
2. Corrado D., Basso C., Pavei A., Michieli P., Schiavon M., Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA 2006; 296(13): 1593–1601. DOI: 10.1001/jama.296.13.1593
3. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2015; 36 (41): 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
4. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 256. [All Russian clinical recommendation for control on the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 256 (in Russ.)]
5. The ESC Textbook of Sport Cardiology. A. Pelliccia, H. Heinbuechel, D. Corrado, S. Sharma (eds). Oxford University Press (UK), 2019; 460.
6. Makarov L., Komoliatova V., Fedina N., Solokhin Y. Prevalence of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Moscow in 2005–2009. Hindawi Publishing Corporation Advances in Epidemiology 2015; 310878: 6. DOI: 10.1155/2015/310878
7. Makarov L. Sudden Cardiac Death in Athletes: Reasons and Prevention. In: Sudden Cardiac Death: Predictors, Prevalence and Clinical Perspectives. I. Vranic (ed.). Nova Science Publishers NY 11788-3619 USA, 2017; 47–61.
8. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., Deharo J.C., Elliott P.M., Fanciulli A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. ESC Scientific Document Group. Eur Heart J 2018; 39(21): 1883–1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037
9. Федеральная служба государственной статистики. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography. [Federal department governmental statistic/ http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography (in Russ.)]
10. Здравоохранение в России. 2017. Росстат. М., 2017; 170. [Healthcare in Russia. 2017. Rosstat. Moscow, 2017; 170 (in Russ.)]
11. Driscoll D.J., Jacobsen S.J., Porter C.J., Wollan P.C. Syncope in children and adolescents. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1039–1045.
12. Lewis D.A., Dhala A. Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. Pediatr Clin North Am 1999; 46: 205–219.
13. Kanjwal K., Calkins H. Syncope in children and adolescents. Cardiol Clin 2015; 33: 397–409. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.04.008
14. McLeod K.A. Syncope in childhood. Arch Dis Child 2003; 88: 350–353.
15. Massin M., Bourguignon A., Coremans C., Comté L., Lepage P., Gérard P. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. J Pediatr 2004; 145: 223–228.
16. Chen L., Wang C., Wang H., Tian H., Tang C., Jin H., Du J. Underlying diseases in syncope of children in China. Med Sci Monit 2011; 17: PH 49–53. DOI: 10.12659/msm.881795

Выводы:

Распространенность приступов потери сознания у юных спортсменов младше 18 лет уровня высшего спортивного мастерства (элитных атлетов) составляет 6,7%, в популяции неспортсменов — 4,2%.

Приступы потери сознания у юных элитных атлетов женского пола встречаются достоверно чаще, чем мужского (11,6% против 3,4%).

Чаще всего приступы потери сознания регистрируются в координационных и скоростно-силовых видах спорта, в которых требуются спортсменки высокого роста (баскетбол, волейбол) или осуществляется жесткий контроль массы тела (художественная гимнастика, фигурное катание, дзюдо).

Приступы потери сознания у юных элитных атлетов в большинстве случаев имеют доброкачественный, нейромедиаторный генез, но во всех случаях в первую очередь требуют исключения заболеваний с высоким риском внезапной сердечной смерти.

После подтверждения нейромедиаторного генеза приступов потери сознания у юных спортсменов, обучения их приемам профилактики они могут быть допущены до спортивно-тренировочной деятельности без ограничений.

17. Colivicchi F., Ammirati F., Santini M. Epidemiology and prognostic implications of syncope in young competing athletes. *Eur Heart J* 2004; 25: 1749–1753.
18. Комятова В.Н., Макаров Л.М., Федина Н.Н., Киселева И.И., Беспоточный Д.А. Синкопальные состояния у юных элитных спортсменов. *Кардиология* 2016; 56(2): 47–51. [Komoliatova V.N., Makarov L.M., Fedina N.N., Kiseleva I.I., Bespotochnyi D.A. Syncope in the young elite athletes. *Kardiologiya* 2016; 56(2): 47–51 (in Russ.)]
19. Mahmudy F., Mousavi S.H., Jouhari-Moghadam A., Mehraabi F. Syncope risk factors among military training soldiers; A case-control study. *ARYA Atheroscler* 2018; 14(6): 242–247. DOI: 10.22122/arya.v14i6.1872
20. Иорданская Ф.А. Мониторинг функциональной подготовленности юных спортсменов — резерва спорта высших достижений. М.: Советский спорт, 2011; 142. [Iordanskaya F.A. Monitoring functional capacity of the young athletes. Moscow: Sovetsky sport, 2011; 142 (in Russ.)]
21. Tak T., Cats V.M., Dunning A.J. Ambulatory ECG recording during competitive parachute jumping in apparently healthy young men: more evidence for intermittent vagal dominance during enhanced sympathetic activity. *Eur Heart J* 1986; 7(2): 110–114.
22. Moya A., Alonso C. Tilt-induced syncope: purely vasodepressor response. In: Syncope cases. R. Garsia-Civera, G. Baron-Esquivas, J. Blanc, A. Moya, R. Ruiz-Granell, W. Wieling (eds). Blackwell publ, 2006; 21–24.
23. Northcote R., Flannigan C., Ballantyne D. Sudden death and vigorous exercise a study of 60 deaths associated with squash. *Br Heart J* 1986; 55: 198–203.
24. Colivicchi F., Ammirati F., Biffi A., Verdile L., Pelliccia A., Santini M. Exercise-related syncope in young competitive athletes without evidence of structural heart disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 1125–1130. DOI: 10.1053/euhj.2001.3042
25. Firoozi S., Behr E., McKenna W. Elite athletes with recurrent ERS. *Eur Heart* 2003; 24(8): 783. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00651-6
26. Vettor G., Zorzi A., Basso C., Thiene G. Syncope as a Warning Symptom of Sudden Cardiac Death in Athletes. *Cardiol Clin* 2015; 33(3): 423–432. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.04.010
27. Meyer L., Stubbs B., Fahrenbruch C., Maeda C., Harmon K., Eisenberg M., Drezner J. Incidence, Causes, and Survival Trends From Cardiovascular-Related Sudden Cardiac Arrest in Children and Young Adults 0 to 35 Years of Age. A 30-Year Review. *Circulation* 2012; 126: 1363–1372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076810.
28. Schwartz P., Moss A., Vincent G., Crampton R. Diagnostic Criteria for Long QTc Syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782–784.

Поступила: 06.08.19

Received on: 2019.08.06

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы

Е.М. Плешкова¹, В.В. Длин²

¹ФГАОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

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

Prognostic value of connective tissue dysplasia in children with urinary tract infection

Е.М. Pleshkova¹, V.V. Dlin²

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Цель исследования. Определение распространенности и степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы для прогнозирования течения заболевания и обоснования объема обследования.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено проспективное исследование в течение 5 лет, включавшее 120 детей с внебольничной инфекцией мочевой системы в возрасте от 1 года до 17 лет. С острым пиелонефритом было 90 детей, с острым циститом — 30. Всем детям проведено клинико-инструментальное обследование с изучением проявлений дисплазии соединительной ткани, оценкой степени ее тяжести.

Результаты. Дисплазия соединительной ткани встречалась у 30% детей с инфекцией мочевой системы и зависела от формы и течения пиелонефрита. При вторичном пиелонефрите ее частота возрастала до 56% с преобладанием I степени тяжести. При проспективном наблюдении только у 2 из 30 девочек с острым циститом заболевание приняло хроническое течение; у одной из них была диагностирована дисплазия соединительной ткани I степени тяжести. Безрецидивное течение пиелонефрита отмечалось у 54 (68%) детей. У 25 (32%) пациентов с вторичным пиелонефритом течение заболевания было рецидивирующим, в этой группе дисплазия соединительной ткани встречалась достоверно чаще и наблюдалась у 23 (92%) из 25 пациентов.

Заключение. При выявлении у детей, заболевших пиелонефритом, 7–10 внешних признаков дисплазии соединительной ткани необходимо обследование не только мочевыделительной системы, но и других систем органов для комплексного лечения.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, инфекция мочевой системы.

Для цитирования: Плешкова Е.М., Длин В.В. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 68–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-68-72

Research purpose. To determine the frequency and severity of connective tissue dysplasia in children with urinary tract infection to predict the course of the disease and justify the scope of the survey.

Characteristics of children and research methods. A prospective study was conducted during 5 years, which included 120 children with community-acquired urinary tract infection at the age of 1 to 17 years. There were 90 children with acute pyelonephritis and 30 patients with acute cystitis. All children underwent a clinical and instrumental examination with a study of the manifestations of connective tissue dysplasia and assessment of its severity.

Results. Connective tissue dysplasia occurred in 30% of children with urinary tract infection and depended on the form and course of pyelonephritis. With secondary pyelonephritis, its frequency increased to 56% with a predominance of the first degree of severity. When prospectively observed, only in 2 out of 30 girls with acute cystitis, the disease took a chronic course; one of them was diagnosed with connective tissue dysplasia of the I degree of severity. A relapse-free course of pyelonephritis was observed in 54 (68%) children. In 25 (32%) patients with secondary pyelonephritis, the course of the disease was recurring; in this group, connective tissue dysplasia was significantly more frequent and was observed in 23 (92%) of 25 patients.

Conclusion. If seven to ten external signs of connective tissue dysplasia are detected in children with pyelonephritis, it is necessary to examine not only the urinary system, but also other systems for complex treatment.

Key words: children, connective tissue dysplasia, urinary tract infection.

For citation: Pleshkova E.M., Dlin V.V. Prognostic value of connective tissue dysplasia in children with urinary tract infection. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 68–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-68-72

В структуре заболеваний органов мочевой системы у детей микробно-воспалительные поражения почек и мочевых путей составляют 70–80% [1, 2].

Проблема прогнозирования течения инфекции мочевой системы у детей остается актуальной. Интерес к обозначенной проблеме связан не столько

© Плешкова Е.М., Длин В.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Плешкова Елена Михайловна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Смоленского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5227-8237

e-mail: el_e_na@mail.ru

214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., и.о. дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек ORCID: 0000-0002-3050-7748

127412 г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

с высокой ее распространенностью, но прежде всего с развитием таких тяжелых осложнений, как нефросклероз и хроническая болезнь почек, приводящих к инвалидизации детей.

В последнее десятилетие интерес к проблеме дисплазии соединительной ткани продолжает расти. Соединительная ткань — самая распространенная в организме, на нее приходится больше половины массы тела человека. Сама она не отвечает за работу систем организма, но оказывает вспомогательное действие во всех органах. В основе развития соединительнотканной дисплазии лежит дефект синтеза или структуры коллагена, белково-углеводных комплексов, структурных белков, а также необходимых ферментов и кофакторов внеклеточных белков соединительной ткани [3]. Меняется не только терминология, относящаяся к дисплазии соединительной ткани (ранее в России использовались такие термины, как «недифференцированная дисплазия соединительной ткани», «синдром дисплазии соединительной ткани», «мезенхимальная недостаточность» и др.), но и критерии ее диагностики. Дисплазия соединительной ткани в детском возрасте проявляется преимущественно тремя основными фенотипами: марфаноподобным, элерсиподобным и неклассифицированным. «В основе формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов» [3]. Соединительнотканное нарушение развивается в наиболее богатых коллагеном органах-мишенях, таких как желудочно-кишечный тракт, нервная, мочевыделительная, бронхолегочная, эндокринная системы [3].

Клиническая картина инфекции мочевой системы у детей в последнее время претерпевает определенный патоморфоз, проявлением которого служит увеличение случаев маломанифестного течения болезни, особенно у детей раннего возраста. Это затрудняет своевременную диагностику и, следовательно, отодвигает начало терапевтических, реабилитационных и профилактических мероприятий, что может привести к росту числа больных с хронической болезнью почек. По мнению авторов, одна из причин такого течения нефропатий — развитие заболевания почек и мочевыводящих путей на фоне дисплазии соединительной ткани [4–6].

Цель исследования: определить частоту и степень выраженности дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы для прогнозирования течения заболевания и обоснования объема обследования.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено проспективное исследование в течение 5 лет, включавшее 120 детей с внебольничной инфекцией мочевой системы в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированных в ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». Девочек было 87 (72,5%), мальчиков — 33 (27,5%). С острым пиелонефритом было 90 детей, с острым циститом — 30. Всем детям проведено клинико-инструментальное обследование с изучением проявлений дисплазии соединительной ткани. Для диагностики инфекции мочевой системы использованы клинические, лабораторные (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, бактериологическое исследование мочи, экскреция солей) и инструментальные (ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, доплерография сосудов почек, рентгеноурологическое исследование по показаниям) методы.

У 37 (41%) из 90 детей был диагностирован первичный острый пиелонефрит, у 53 (59%) — вторичный пиелонефрит. Среди детей с вторичным пиелонефритом аномалии органов мочевой системы выявлены у 32 (60%), обменная нефропатия — у 21 (40%).

Диагностику дисплазии соединительной ткани проводили согласно проекту Российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения» (2014) [3]. Выявление 6 и более малых внешних и/или висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани с проявлениями в 3 и более различных органах из разных систем свидетельствовало о наличии дисплазии соединительной ткани у ребенка. В дальнейшем проводилась оценка степени тяжести соединительнотканной дисплазии в соответствии с балльной шкалой, разработанной Комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов [3]: от 12 до 20 баллов — I степень, от 20 до 30 баллов — II степень, более 30 баллов — III степень тяжести.

При оценке качественных показателей использована описательная статистика, включающая число наблюдений (n), вычисление абсолютных и относительных (%) частот (вероятностей) признака. Для анализа частот качественного бинарного признака в двух независимых группах применялся точный критерий Фишера односторонний (Fisher exact p «one-tailed») для уровня значимости $\alpha=0,05$. Изучена взаимосвязь дисплазии соединительной ткани и инфекции мочевой системы с использованием корреляционного анализа Спирмена; при коэффициенте корреляции (r) до 0,3 оценивалась как слабая связь, 0,3–0,7 — умеренная, 0,7–1,0 — сильная [7].

Результаты и обсуждение

Из 120 детей с инфекцией мочевой системы дисплазия соединительной ткани выявлена у 36 (30,0%), среди них I степень тяжести была у 32 (89%) пациентов, II степень — только у 4 (11%). Дисплазия соединительной ткани у детей с острым пиелонефритом встречалась чаще, чем с острым циститом ($p<0,05$); среди всех больных преобладала дисплазия I степени тяжести (табл. 1).

При вторичном пиелонефрите дисплазия соединительной ткани определялась чаще, чем при первичном ($p<0,05$), преобладала дисплазия I степени тяжести (табл. 2).

У детей с первичным пиелонефритом было 6 внешних малых признаков дисплазии соедини-

тельной ткани, тогда как при вторичном — от 7 до 10. Наиболее часто встречались эпикант, аномалии прорезывания зубов, повышенная растяжимость кожи, видимая венозная сеть, диастаз прямых мышц, деформация грудной клетки, плоскостопие и частичная синдактилия II–III пальцев стоп. Признаки вовлечения соединительной ткани мочевой системы характеризовались пузырно-мочеточниковым рефлюксом II–III степени у 12 детей, среди них сочетание с удвоением чашечно-лоханочной системы справа наблюдалось у 2 детей, с пиелоктазией — у 5, сочетание с удвоением чашечно-лоханочной системы, нефроптозом, мегауретером имели по 2 пациента, с пояснично-тазовой дистопией, гидронефрозом, поликистозом — по 1 пациенту. Из других висцеральных признаков наиболее часто

Таблица 1. Частота и степень тяжести дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы

Table 1. The frequency and severity of connective tissue dysplasia in children with urinary tract infection

Группа пациентов	Число пациентов с ДСТ, абс. (усл. %)		
	всего	I степени тяжести	II степени тяжести
ИМС ($n=120$)	36 (30,0)	32 (89)	4 (11)
Острый пиелонефрит ($n=90$)	31* (34)	27 (87)	4 (13)
Острый цистит ($n=30$)	5 (17)	5 (100)	Нет

Примечание: n — Число детей в группе; ИМС — инфекция мочевой системы; ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

* — $p<0,05$ при сравнении с острым циститом.

Таблица 2. Частота и степень тяжести дисплазии соединительной ткани у детей с острым пиелонефритом

Table 2. The frequency and severity of connective tissue dysplasia in children with acute pyelonephritis

Дисплазия соединительной ткани	Число пациентов с острым пиелонефритом ($n=90$), абс. (усл. %)		
	пиелонефрит первичный ($n=37$)	пиелонефрит вторичный, аномалии органов мочевой системы ($n=32$)	пиелонефрит вторичный, обменная нефропатия ($n=21$)
Имеется	3 (8)	18 (56)	10 (48)
I степени тяжести	3 (8)	14 (78)	10 (100)
II степени тяжести	Нет	4 (12)	Нет

Примечание: n — Число детей в группе.

Таблица 3. Частота дисплазии соединительной ткани у детей при различном течении инфекции мочевой системы

Table 3. The frequency of connective tissue dysplasia in children with a different course of the urinary tract infection

Группа пациентов	Число пациентов с ДСТ, абс. (усл. %)		
	всего	I степени тяжести	II степени тяжести
Острый цистит ($n=30$)	1 (3)	1 (100)	Нет
Пиелонефрит без рецидивов ($n=54$)	6 (11)*	6 (100)	Нет
Первичный пиелонефрит без рецидивов	2 (4)	2 (100)	Нет
Аномалии мочевой системы	1 (2)	1 (100)	Нет
Обменная нефропатия	3 (5)	3 (100)	Нет
Пиелонефрит с рецидивами ($n=25$)	23 (92)	19 (83)	4 (17)
Аномалии мочевой системы	16 (64)	12 (75)	4 (25)
Обменная нефропатия	7 (28%)	7 (100%)	Нет

Примечание. n — Число детей в группе; ДСТ — дисплазия соединительной ткани. * — $p<0,05$ при сравнении с пиелонефритом с рецидивирующим течением.

выявлялись малые аномалии сердца, диагностированные — у 16 детей, аномалия желчного пузыря — у 11 и патология зрения (миопия, астигматизм, дальнорозоркость и косоглазие) — у 4.

При проспективном наблюдении только у 2 (7%) из 30 девочек с острым циститом заболевание приобрело хроническое течение, у одной из них была дисплазия соединительной ткани I степени тяжести; 11 пациентов с пиелонефритом выбыли из исследования. Безрецидивное течение пиелонефрита отмечено у 54 (68%) из 79 детей. У 36 (67%) из 54 пациентов имелась первичная форма, у 18 (33%) — вторичная, из них у 10 детей диагностирована обменная нефропатия, у 8 — аномалии мочевой системы. В этой группе дисплазия соединительной ткани выявлена только у 6 (11%) пациентов. У 25 (32%) из 79 больных отмечено рецидивирующее течение пиелонефрита, у всех этих детей была вторичная форма: у 12 пациентов — пузырно-мочеточниковый рефлюкс, у 6 — аномалии мочевой системы (гидронефроз, нерефлюксирующий мегауретер, удвоение чашечно-лоханочной системы, незавершенный поворот почки, поликистоз), у 7 пациентов — обменная нефропатия. В этой группе дисплазия соединительной ткани встречалась достоверно чаще и выявлена у 23 (92%) из 25 пациентов (табл. 3). Только у 4 детей она была II степени тяжести, из них у 2 пациентов был двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс, у 1 — нерефлюксирующий мегауретер, у 1 — поликистозная болезнь почек.

Проведенный нами корреляционный анализ дисплазии соединительной ткани и вариантов течения инфекции мочевой системы выявил положительную связь между наличием соединительнотканной дисплазии и пиелонефритом с аномалиями мочевой системы ($n=32$; $r=0,62$; $p<0,05$), со вторичным пиелонефритом ($n=53$; $r=0,5$; $p<0,05$)

и с рецидивирующим течением пиелонефрита ($n=23$; $r=0,93$; $p<0,05$). Однако малое число наблюдений не позволяет в настоящее время делать окончательные выводы; для этого необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Дисплазия соединительной ткани в нашем исследовании встречается у 30% детей с инфекцией мочевой системы и может быть связана с уровнем поражения мочевой системы, формой и характером течения заболевания. Так, при вторичном пиелонефрите распространенность дисплазии соединительной ткани среди пациентов составляла 56%, с преобладанием I степени тяжести. При проспективном наблюдении только у 2 из 30 девочек с острым циститом заболевание приняло хроническое течение; у одной из них была диагностирована дисплазия соединительной ткани I степени тяжести. Безрецидивное течение пиелонефрита отмечалось у 54 (68%) детей. У 25 (32%) пациентов с вторичным пиелонефритом течение заболевания было рецидивирующим. В последней группе дисплазия соединительной ткани встречалась достоверно чаще и наблюдалась у 23 (92%) из 25 пациентов. При выявлении у детей, заболевших пиелонефритом, 7–10 внешних признаков дисплазии соединительной ткани необходимо обследование не только мочевыделительной, но и сердечно-сосудистой системы, а также опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, органа зрения и других систем для комплексного лечения. Соединительнотканная дисплазия может способствовать рецидивирующему течению пиелонефрита, вероятно, за счет нарушения функции мочевыделительной системы вследствие наличия соединительной ткани, что необходимо учитывать в программе реабилитации детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Длин В.В., Османов И.М., Чугунова О.Л. Инфекция мочевой системы у детей: руководство для врачей. Москва: М-Арт, 2011; 384. [Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L. Urinary tract infection in children: a guide for physicians. Moscow: M-Art, 2011; 384 (in Russ.)]
2. Чугунова О.Л., Шумихина М.В., Думова С.В. Современные представления об инфекции органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2013; 42(4): 38–45. [Chugunova O.L., Shumikhina M.V., Dumova S.V. Current overview of the urinary system infection in newborns and infants. Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2013; 42(4): 38–45 (in Russ.)]
3. Проект российских рекомендаций по наследственным и многофакторным нарушениям соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Приложение к журналу Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; 93(5): 40. [Project for Russian recommendations on hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children. Diagnostic Algorithms. Management tactics. Prilozhenie k zhurnalu Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2014; 93(5): 40 (in Russ.)]
4. Калдыбекова А.А. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в нефрологической практике. Уральский медицинский журнал 2006; 8: 5–8. [Kaldybekova A.A. Undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in nephrology practice. Ural'skii meditsinskii zhurnal 2006; 8: 5–8 (in Russ.)]
5. Хрущева Н.А., Сафронова Л.Е., Макарова Ю.В., Калдыбекова А.А., Шовкоплас С.В., Ромина И.А. Особенности течения вторичного пиелонефрита на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Уральский медицинский журнал 2007; 9: 67–72. (Hrushcheva N.A., Safronova L.E., Makarova Yu.V., Kaldybekova A.A., Shovkoplyas S.V., Romina I.A. Features of the course of secondary pyelonephritis on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. Ural'skii meditsinskii zhurnal 2007; 9: 67–72 (in Russ.)]

6. Нечаева К.И., Логинова Е.Н., Цуканов А.Ю., Семенкин А.А., Фисун Н.И., Дрокина О.В. Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход. *Лечащий врач* 2016; 1: 54–57. [Nechaeva K.I., Loginova E.N., Cukanov A.Yu., Seminkin A.A., Fisun N.I., Drokina O.V. Kidney diseases and connective tissue dysplasia: interdisciplinary approach. *Lechashchii vrach* 2016; 1: 54–57 (in Russ.)]
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера, 2006; 312. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA. Moscow: MediaSfera, 2006; 312 (in Russ.)]

Поступила: 02.09.19

Received on: 2019.09.02

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.

Маркеры нестабильности генома у больных ювенильным ревматоидным артритом

Т.П. Макарова, М.С. Ильина

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

Markers of genomic instability in patients with juvenile rheumatoid arthritis

T.P. Makarova, M.S. Ilyina

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

Цель исследования. Определение состояния нестабильности генома у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом и оценка его зависимости от биологических (возраст и пол) и клинических (форма, вариант течения, активность, продолжительность, функциональный класс заболевания и серотип больного) параметров.

Материал и методы. Обследованы 95 детей. Из них 68 (39 девочки и 29 мальчиков) — с различными формами ювенильного ревматоидного артрита, 12 — находящихся без лечения (на этапе верификации диагноза). Контрольную группу составили 15 условно-здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет. Для оценки нестабильности генома использовали метод определения микроядер в бинуклеарных лимфоцитах периферической крови в условиях цитохалазинового блока (*in vitro*).

Результаты. У всех обследованных детей в активной форме заболевания независимо от пола выявлено достоверное увеличение уровня бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в лимфоцитах по сравнению с группой условно-здоровых детей. Максимальные значения этого показателя наблюдались в возрастной группе от 5 до 10 лет и у детей с длительностью заболевания менее 1 года. По мере повышения активности процесса уровень бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами увеличивался. После лечения достоверное снижение показателя отмечено у больных со II степенью активности заболевания при обоих вариантах ювенильного ревматоидного артрита.

Заключение. Статистически значимое повышение уровня бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в лимфоцитах периферической крови может свидетельствовать о формировании у детей нестабильности генома как патогенетического звена ювенильного ревматоидного артрита.

Ключевые слова: дети, ювенильный артрит, нестабильность генома, микроядра, бинуклеарные лимфоциты с микронуклеусами, патогенез.

Для цитирования: Макарова Т.П., Ильина М.С. Маркеры нестабильности генома у больных ювенильным ревматоидным артритом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 73–78. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-73-78

Research purpose. To determine the state of the genome instability in patients with juvenile rheumatoid arthritis and to assess its dependence on biological (age and sex) and clinical (form and variant of the flow of juvenile rheumatoid arthritis, its activity, duration, functional class and serotype of the patient) parameters.

Material and methods: 95 children were surveyed. Among them, 68 (39 girls and 29 boys) — with various forms of juvenile rheumatoid arthritis, 12 — without treatment (at the stage of verification of the diagnosis). The control group consisted of 15 conditionally healthy children aged 3 to 16 years. To assess the genome instability, the method of determination of micronuclei in peripheral blood binuclear lymphocytes under the conditions of a cytochalasin block (*in vitro*) was used.

Results: All examined children in the active form of the disease showed a significant increase in the level of binuclear lymphocytes with micronuclei in lymphocytes compared with a group of conditionally healthy children. The maximum values of this indicator were observed in the age group from 5 to 10 years and in children with a disease duration of up to 1 year. As the activity of the process increases, the level of binuclear lymphocytes with micronuclei rises. After treatment, a significant decrease in the indicator content was detected in patients with the II degree of disease activity in both cases of juvenile rheumatoid arthritis.

Conclusion. Statistically significant increase in the level of binuclear lymphocytes with micronuclei in peripheral blood lymphocytes may indicate the formation of genome instability in children as a pathogenetic part in juvenile rheumatoid arthritis.

Key words: children, juvenile arthritis, genome instability, microkernels, binuclear lymphocytes with micronuclei, pathogenesis.

For citation: Makarova T.P., Ilyina M.S. Markers genomic instability in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(6): 73–78 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-73-78

Ювенильный ревматоидный артрит — артрит неустановленной причины, продолжающийся в течение 6 нед и возникший до 16-летнего возраста, при исключении других форм патологии. Заболе-

вание нуждается в ранней диагностике и назначении адекватной терапии [1, 2].

Анализ литературы показал, что спектр исследований, направленных на формирование научно-обоснованной концепции патогенеза ювенильного ревматоидного артрита, за последние годы начинает смещаться в область молекулярно-биологических работ иммуногенетического статуса пациентов: детализируются отклонения в иммунной системе и генетических показателях, определяются алгоритмы их взаимоотношений, оценивается роль последних в механизме становления и развития заболевания [3, 4]. Поя-

© Макарова Т.П., Ильина М.С., 2019

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490 makarova-kgmu@mail.ru

Ильина Мария Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8050-7693

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(6)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(6)

вились сведения, что заболевание инициируется множеством экзо и/или эндогенных активных факторов, которые действуют на фоне генетической предрасположенности, постоянно поддерживая аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки [1, 5].

В патогенезе ювенильного ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний все большее внимание уделяется изучению повреждений генетического аппарата отдельных клеток и механизмов, инициирующих эти нарушения [5]. Стимулом для такого рода исследований явилось обнаружение у больных ювенильным ревматоидным артритом высокого содержания целого ряда метаболитов, обладающих выраженной мутагенной активностью (эндомутагенов): гидроперекисей, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, супероксидного аниона, пероксида водорода, оксида азота, гистамина, серотонина, фактора некроза опухоли, атипичных нуклеотидов — трифосфатов. Их избыточное накопление отмечалось не только в клетках и синовиальной жидкости поврежденных суставов, но и в клетках, дистанцированных от очага воспаления [3].

Все эти процессы при нормальной жизнедеятельности не представляют серьезной опасности для генома клетки. Однако в условиях нарушенного метаболизма они становятся источником повышенной генерации эндомутагенов. Высокое содержание их на фоне дисрегуляторных явлений способствует возникновению у больных ювенильным ревматоидным артритом случайных, ненаправленных мутаций ДНК в различных клетках, провоцируя появление феномена нестабильности генома [4]. В такой ситуации повреждения функционально значимых участков ДНК могут привести к необратимому нарушению экспрессии генов, дестабилизации молекулярных свойств клетки, изменению ее функций, некрозу или апоптозу. Это особенно опасно, если в сферу действия эндомутагенов попадают клетки, формирующие и контролирующее функциональное состояние нейро-, эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной и других систем [5]. При хронизации процесса массивный негативный эффект неминуемо приведет к утяжелению заболевания, снижению эффективности лечения и неблагоприятному прогнозу [6, 7].

Обнаружение у больного ювенильным ревматоидным артритом повреждений ДНК на геномном или хромосомном уровне позволяет ставить вопрос о наличии в патогенезе болезни генетической компоненты в виде нестабильности генома со всеми вытекающими отсюда последствиями. В специальной литературе обсуждается вопрос о формировании нестабильности генома в патогенезе соматических заболеваний, несущих аутоиммунную составляющую: системная красная волчанка, детский церебральный паралич, бронхиальная астма, заболевания вирусной этиологии [8]. Однако публикаций, изучающих повреждения генетического

аппарата клеток больных ювенильным ревматоидным артритом, мы не обнаружили.

Цель исследования: определить состояние нестабильности генома у больных ювенильным ревматоидным артритом и оценить его зависимость от биологических (возраст и пол) и клинических (форма, вариант течения, активность, продолжительность, функциональный класс заболевания и серотип больного) параметров.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 95 детей, из них 68 (39 девочек и 29 мальчиков) — с различными формами ювенильного ревматоидного артрита и 12 детей, находящихся на этапе верификации диагноза и не получающих лечение. Контрольную группу составили 15 условно-здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет.

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливали на основании клинико-анамнестических данных и результатов инструментальных исследований в соответствии с восточноевропейскими диагностическими критериями, разработанными ревматологами стран Восточной Европы и России в конце 70-х годов XX века и рекомендованных Союзом педиатров России практикующим врачам. Исследования проводили дважды — в момент поступления больного в стационар и спустя 2–3 нед после курса лечения.

Все больные были разделены на 3 группы. При классификации заболевания мы придерживались рекомендаций Американской ассоциации ревматологов. Наш выбор основывается также на том, что большинство исследователей-ревматологов едины во мнении, что существенной является триада клинических вариантов дебюта ювенильного ревматоидного артрита: системный, поли- и олигоартикулярный. У 44 (60%) больных диагностирован полиартикулярный вариант, у 20 (25%) — олигоартикулярный, у 4 (5%) — системный вариант. Во всех 3 группах преобладали девочки (56,25%).

При поли- и олигоартикулярном варианте средний возраст больных составил 10 лет, при системном варианте — 9 лет. Самому младшему ребенку было 5 лет, старшему — 16 лет. У большинства больных системным вариантом был поздний ювенильный ревматоидный артрит. Средняя длительность болезни составила 6 лет. По степени активности процесса распределение было следующим: 13 (20,3%) детей с олигоартикулярным вариантом I степени, 7 (10,9%) — с олигоартикулярным вариантом II степени, 16 (25%) — с полиартикулярным вариантом I степени, 28 (43,7%) — с полиартикулярным вариантом II степени.

Все пациенты и/или их родители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена на базе кардиологического отделения ГАУЗ «Детская республикан-

ская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Регистрация нестабильности генома в клетках человека может осуществляться различными путями. В настоящей работе для оценки нестабильности генома использовался метод, рекомендованный Международным протоколом (Human MicroNucleus project: Fenech M., 2003) для изучения особенностей и механизмов формирования индивидуальной чувствительности генома человека в норме и при различных патологиях, — оценка микроядер в бинуклеарных лимфоцитах крови детей (*in vitro*) в условиях цитохалазин-нового блока. Культивирование лимфоцитов проводили по традиционной методике [9]. Анализировали уровень бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами. Уровень двуядерных лимфоцитов, содержащих микроядра, подсчитывали в 1000 просмотренных двуядерных лимфоцитах периферической крови человека. Результаты выражены в промилях.

Количество бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами у больных определяли в момент поступления детей в стационар и после лечения. Индекс пролиферации рассчитывали по формуле: (число одноядерных клеток + 2 • число двуядерных клеток + 3 • число полиядерных клеток) / число проанализированных клеток.

Цитохалазин В вводили в культуру на 44-м часу от начала культивирования фитогемагглютинин — стимулированных лимфоцитов. На 72-м часу клетки фиксировали, отмывали и прокрашивали азуэрозином по Романовскому—Гимзе. Цитохалазин, ковалентно связываясь с оперенным концом актинового филамента клетки, блокирует цитокинез в лимфоцитах, стимулированных к делению фитогемагглютинином.

Особенность представленного метода в том, что он позволяет количественно учитывать много параме-

тров. Для нас важными были два момента. Во-первых, культура лимфоцитов рекомендована Всемирной организацией здравоохранения в качестве тест-системы при оценке влияния на клетку мутагенных факторов. Это позволяет сравнить полученные нами результаты с данными других авторов. Кроме того, регистрация микроядер дает возможность судить не только об интенсивности процесса повреждения хромосом, но и о повреждении митотического аппарата клетки, контролирующего кинетику хромосом.

При обработке данных применяли парный (при анализе изменений в одной и той же группе) или двухвыборочный *t*-тест Стьюдента, тесты Шапиро—Уилкса, Манна—Уитни, Вилкоксона. Использовали программный пакет SAS system version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

Результаты и обсуждение

При суставной форме заболевания (поли- и олигоартикулярный варианты) выделяли группу больных, не получающих базисную терапию на этапе верификации диагноза ($n=12$), и группу пациентов ($n=64$), находящихся на базисной терапии — метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты.

Анализ результатов определения уровня бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в крови у всех обследуемых детей в активной форме заболевания показал достоверное его увеличение независимо от пола по сравнению с группой условно-здоровых детей, $p<0,001$ (см. таблицу). Максимальные значения данного показателя определялись при полиартикулярном варианте, достоверно отличаясь от показателей как контрольной группы ($p<0,001$), так и у больных с олигоартикулярным вариантом ($p<0,001$).

Статистически значимых отличий данного показателя в зависимости от пола не обнаружено ($22,3\pm6,0\%$ — у мальчиков; $20,5\pm6,0\%$ у девочек), соответственно ($p>0,05$).

Таблица. Уровень бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами (%; $M\pm SD$) в лимфоцитах периферической крови у больных ювенильным ревматоидным артритом в зависимости от пола и возраста

Table. The level of binuclear lymphocytes with micronuclei (%; $M\pm SD$) in the peripheral blood lymphocytes of patients with juvenile rheumatoid arthritis depending on gender and age

Параметр	Контрольная группа ($n=15$)	дети, не получающие терапию (на этапе верификации диагноза; $n=12$)	Ювенильный ревматоидный артрит			
			дети с полиартикулярным вариантом ($n=44$)		дети с олигоартикулярным вариантом ($n=20$)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Пол						
мальчики	$8,6\pm2,6$	$16,0\pm4,0^*$	$20,5\pm6,0^*$	$13,9\pm3,5^*$	$17,5\pm6,1^*$	$13,0\pm3,5^*$
девочки	$9,4\pm2,7$	$15,5\pm3,6^*$	$22,3\pm6,0^*$	$13,4\pm3,4^*$	$21,3\pm6,6^*$	$13,6\pm3,7^*$
Возраст, годы						
5—10	$9,3\pm2,5$	$16,2\pm4,5^*$	$21,7\pm5,8^*$	$13,0\pm3,1^*$	$19,9\pm6,3^*$	$12,5\pm3,0^*$
11—16	$8,5\pm2,9$	$14,2\pm2,3^*$	$21,3\pm6,6^*$	$14,6\pm3,7^*$	$19,7\pm7,1^*$	$14,5\pm4,1^*$

Примечание. * Достоверность различий при сравнении с показателями контрольной группы ($p<0,001$).

После лечения через 21 день у детей с полиартикулярным и олигоартикулярным вариантами независимо от пола было выявлено достоверное и более выраженное снижение уровня бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в крови по сравнению с таковым в аналогичной группе без лечения ($p < 0,001$). В то же время этот показатель оставался достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Проведен сравнительный анализ уровня бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами у детей от 5 до 10 лет и от 11 до 16 лет. Группы были разделены по такому принципу в связи дебютом заболевания у большинства детей в возрасте 5 лет. Максимальные значения наблюдались в возрастной группе от 5 до 10 лет (см. таблицу) как при олигоартикулярном, так и при полиартикулярном варианте ($21,7 \pm 5,8$ и $19,9 \pm 6,3\%$ соответственно; $p < 0,001$) и достоверно отличались от показателей в группе детей в возрасте 11–16 лет ($p < 0,001$).

Таким образом, уменьшение количества бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в крови у больных с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита, находящихся на лечении, по нашему мнению, является благоприятным фактором в коррекции анеугенного эффекта (образование микроядер в процессе клеточного деления, возникших при разрыве хромосом в лимфоцитах). Однако эффективность базовой терапии явно недостаточна для полного устранения признаков нестабильности генома у больных с данным заболеванием.

Интересные данные нами получены при анализе результатов по изучению уровня бинуклеарных лим-

фоцитов с микронуклеусами у больных с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита в зависимости от продолжительности заболевания. Максимальное увеличение этого показателя было выявлено в группе детей с длительностью заболевания менее 1 года по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$ (рис. 1). В группе детей с длительностью заболевания больше 1 года этот показатель был достоверно ниже (при олигоартикулярном варианте – 19%, при полиартикулярном варианте – 20,5%; $p < 0,05$). Максимальное увеличение уровня бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами отмечено у больных с полиартикулярным вариантом – $23,1 \pm 6,3\%$ (по сравнению с группой условно-здоровых детей $p < 0,001$). Следовательно, характер выраженности повреждения генома может зависеть от клинических форм и продолжительности течения заболевания.

При анализе содержания бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в крови в зависимости от степени активности заболевания (рис. 2) выявлено, что по мере повышения активности процесса увеличивается уровень бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами по сравнению с показателями как контрольной группы ($p < 0,05$), так и группы больных без терапии ($p < 0,05$), что может демонстрировать тяжесть клинических проявлений. После лечения достоверное снижение содержания бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами выявлено у больных со II степенью активности заболевания при обоих вариантах ювенильного ревматоидного артрита ($p < 0,05$).

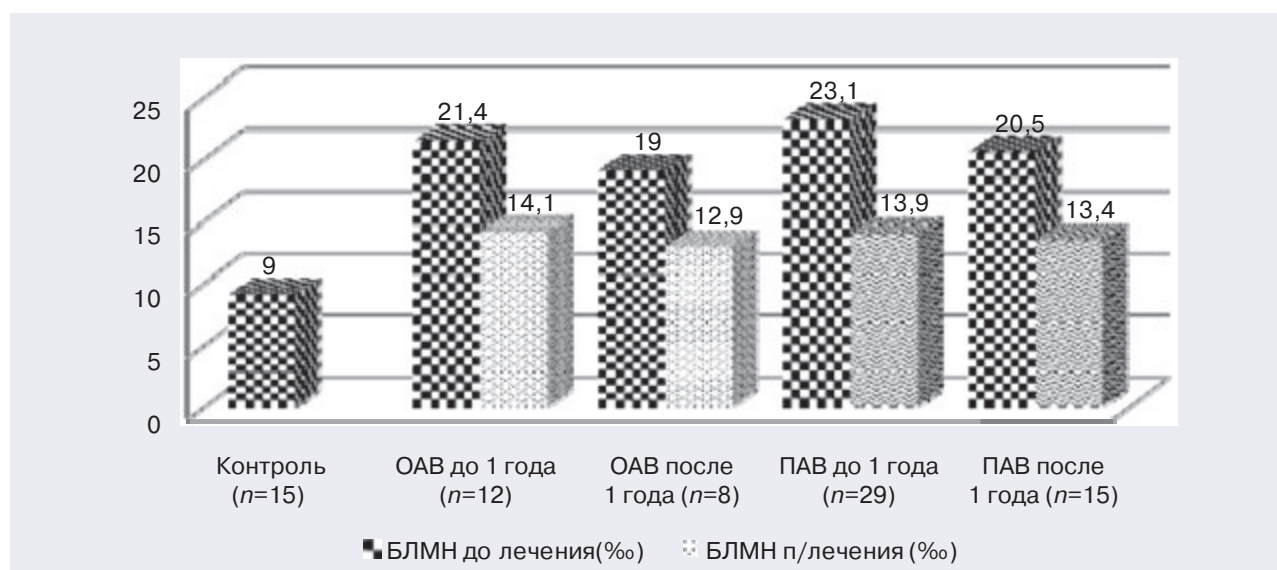


Рис. 1. Уровень бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в лимфоцитах периферической крови при суставной форме ювенильного ревматоидного артрита в зависимости от продолжительности заболевания.

ПАВ – полиартикулярный вариант; ОАВ – олигоартикулярный вариант; БЛМН – бинуклеарные лимфоциты с микронуклеусами.

Fig. 1. The level of binuclear lymphocytes with micronuclei, depending on the duration of the disease with articular form of juvenile rheumatoid arthritis.

ПАВ – polyarticular variant; ОАВ – oligoarticular variant; БЛМН – binuclear lymphocytes with micronuclei.

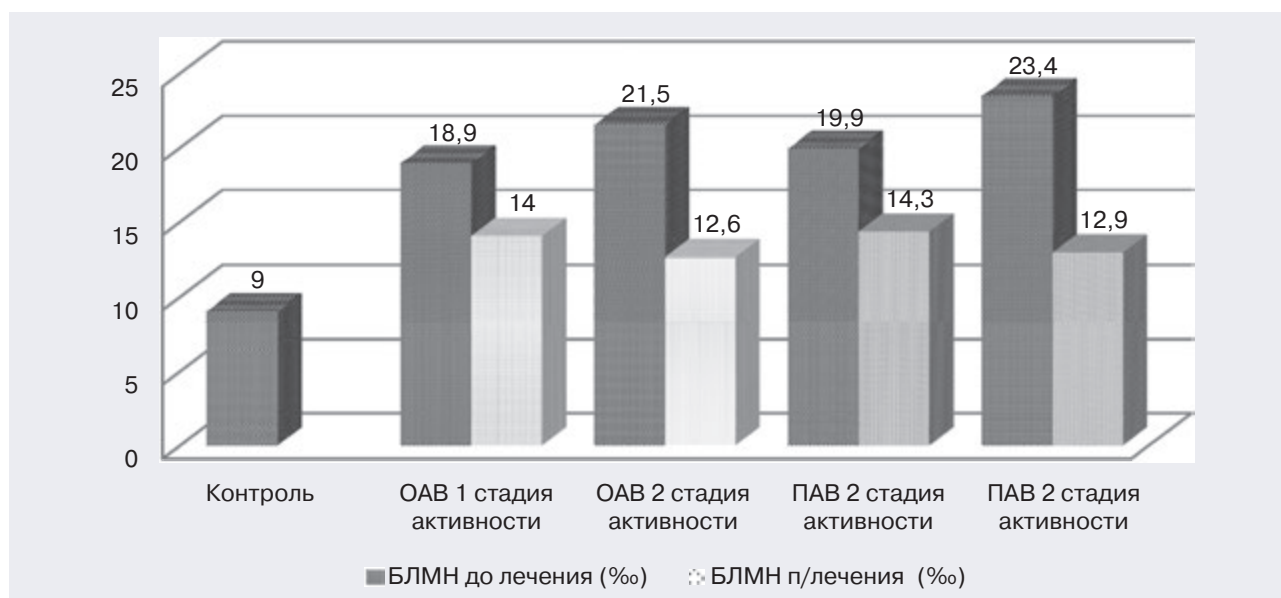


Рис. 2. Уровень бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в зависимости от степени активности заболевания при суставной форме ювенильного ревматоидного артрита.

ПАВ – полиартрикулярный вариант; ОАВ – олигоартрикулярный вариант; БЛМН – бинуклеарные лимфоциты с микронуклеусами.

Fig. 2. Level of binuclear lymphocytes with micronuclei, depending on the degree of activity of the disease with articular form of juvenile rheumatoid arthritis. ПАВ – polyarticular variant; ОАВ – oligoarticular variant; БЛМН – binuclear lymphocytes with micronuclei.

Заключение

Таким образом, изучение состояния генома у больных ювенильным ревматоидным артритом, проведенное цитогенетическим методом, показало, что статистически значимое повышение уровня бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами в периферической крови может свидетельствовать о формировании у детей нового патогенетического звена – нестабильности генома. В свою очередь изучение феномена нестабильности генома при ювенильном ревматоидном артрите позволяет получить новые сведения о патогенезе этого инвалидизирующего заболевания.

Нестабильность генома при ювенильном ревматоидном артрите, тестируемая по уровню бинуклеарных

лимфоцитов с микронуклеусами в крови, не зависит от пола и возраста пациентов, но зависит от формы заболевания, варианта течения, степени активности и наличия иммуносупрессивной терапии. Метод Human MicroNucleus project может применяться для изучения вероятности возникновения ювенильного ревматоидного артрита у детей с отягощенной по ревматическим заболеваниям наследственностью.

Проводимая терапия сопровождается статистически значимым снижением уровня бинуклеарных лимфоцитов с микронуклеусами у детей с ювенильным ревматоидным артритом, что является благоприятным фактором в коррекции анеугенного эффекта. Однако базисная терапия явно недостаточна для полного снятия эффекта нестабильности генома у больных с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ювенильный ревматоидный артрит. Учебное пособие. Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеева, П.Ф. Литвицкого. М.: ВЕДИ, 2017; 368. [Juvenile rheumatoid arthritis. Textbook. A.A. Baranov, E.I. Alekseev, P.F. Litvitsky (eds). Moscow: VEDI, 2017; 368 (in Russ.)]
2. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е. Улыбина О.В. Ювенильный ревматоидный артрит. Руководство по детской ревматологии. Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 162–245. [Zholobova E.S., Shakhbazyan I.E., Ulybina O.V. Juvenile rheumatoid arthritis. Guide to pediatric rheumatology. N.A. Geppe, N.S. Podchernyaeva, G.A. Lyyskina (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 162–245 (in Russ.)]
3. Ramos V.A., Ramos P.A., Dominguez C. The role of oxidative stress inflammation in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Jornal de Pediatria* 2000; 76(2):125–32. DOI: 0.2223/JPED.45
4. Chou P. H., Kageyama S., Matsuda S. Detection of lipid peroxidation – induced DNA adducts caused by 4-oxo-2(E)-nonenal and 4-oxo-2(E)-hexenal in human autopsy tissues. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(9): 1442–1448. DOI: 10.1021 / tx100047d
5. Demirkaya E., Cok I., Durmaz E. Genotoxicity of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 15(62): 73–77. DOI: 10.5935/0004-2749.20150024

6. Рохлина Ф.В., Новик Г.А. Опыт определения концентрации метотрексата в сыворотке крови, у детей больных ювенильным идиопатическим артритом. Сб. материалов I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» 2013; 1: 62–63. [Rokhlina F.V., Novik G.A. Experience in determining serum methotrexate concentration in children of patients with juvenile idiopathic arthritis. Proc. of the 1st All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation “Innovations in the nation’s health” 2013; 1: 62–63 (in Russ.)]
7. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология 2011; 1: 78–93. [Mihel’s Kh., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Salugina S.O. Genetic engineering biological therapy of juvenile arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2011; 1: 78–93 (in Russ.)]
8. Кравченко И.Э., Фазылов В.Х., Семенов В.В. Нестабильность клеточного генома при патологических состояниях инфекционного генеза. Эпидемиология и инфекционные болезни 2010; 4: 47–50. [Kravchenko I.E., Fazylov V.Kh., Semenov V.V. Cellular genome instability in pathological states of infectious genesis. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2010; 4: 47–50 (in Russ.)]
9. Fenech M., Bonassi S., Turner J. Human Micro Nucleus project. Intra- and inter-laboratory variation in the scoring of micronuclei and nucleoplasmic bridges in binucleated human lymphocytes. Results of an international slide-scoring exercise by the HUMN project. Mutat Res 2006; 534(1–2): 45–64.

Поступила: 24.07.19

Received on: 2019.07.24

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Оценка эффективности программы скрининга и мониторинга ранней профилактики ортопедических осложнений у детей с детским церебральным параличом

В.А. Змановская¹, Е.В. Кашуба², Р.И. Валеев², О.Ю. Ежов²

¹ГАУЗ ТО «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда», Тюмень, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Evaluation of the effectiveness of screening and monitoring program for early prevention of orthopedic complications in children with cerebral palsy

V.A. Zmanovskaya¹, E.V. Kashuba², R.I. Valeev², O.Yu. Ezhov²

¹Children Psychoneurological Treatment and Rehabilitation Center «Nadezhda», Tyumen, Russia;

²Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

Нестабильность тазобедренного сустава и следующие за ним вывихи и подвывихи в тазобедренном суставе остаются частой и тяжелой проблемой у детей с детским церебральным параличом (ДЦП). Вывихи и подвывихи в тазобедренном суставе можно избежать при своевременном мониторинге и раннем профилактическом лечении, однако до настоящего времени в России не принята стандартная схема ведения детей с ДЦП. В 2014 г. на территории Тюменской области была введена Европейская программа наблюдения за детьми с ДЦП (CPUP).

Цель исследования. Анализ эффективности программы ранней профилактики ортопедических осложнений у детей с ДЦП. Материал и методы. В исследование включены дети с ДЦП, состоящие в регистре ГАУЗ ТО «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда» с 2010 г. рождения и младше ($n=176$), проходящие наблюдение по Европейской программе (основная группа); группу сравнения составили дети с ДЦП, лечившиеся до принятия программы ($n=642$). Сопоставимость групп достигалась подбором детей с одним уровнем двигательных нарушений по классификации GMFCS. Наличие выраженных ортопедических осложнений констатировали при индексе Реймерса выше 40%, а эффективность программы наблюдения определяли по снижению частоты данного показателя.

Результаты. Установлено, что среди детей основной группы общая частота нестабильности тазобедренного сустава снизилась на 70%: у детей с GMFCS II на 100%, с GMFCS III — на 78%, с GMFCS IV — на 62%, GMFCS V — на 74%.

Заключение. В результате введения Европейской программы наблюдения на территории Тюменской области наблюдается достоверное снижение частоты развития ортопедических осложнений у детей с ДЦП.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, программа наблюдения, перинатальное поражение нервной системы, ортопедические осложнения, вывих в тазобедренном суставе, индекс Реймерса.

Для цитирования: Змановская В.А., Кашуба Е.В., Валеев Р.И., Ежов О.Ю. Оценка эффективности программы скрининга и мониторинга ранней профилактики ортопедических осложнений у детей с детским церебральным параличом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 79–83. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–6–79–83

Hip instability and following hip luxation and subluxations remain common and serious problem among children with cerebral palsy (CP). The hip luxation and subluxations can be avoided using timely monitoring and early preventive treatment. However, standard scheme for patients' management in children with CP is not adopted so far in Russian Federation. In 2014 on the territory of Tyumen region the Europe surveillance program for children with CP (CPUP) was introduced.

Research purpose. To analyze the effectiveness of the early orthopedic complications prevention program in children with CP.

Material and methods. The study included children with CP of the «Child psychoneurological medical-rehabilitation center «Nadezhda» register born in 2010 and earlier ($n=176$), undergoing surveillance under the European Program (main group); the comparison group consisted of children with CP which were treated before the adoption of the program ($n=642$). Group comparability was achieved by selecting children with one level of motor impairment according to the GMFCS classification. The presence of expressed orthopedic complications was exposed at the value of Reimers Index (RI) above 40%, and the effectiveness of the program was determined by a reduction in the frequency of such RI.

Results. It was found that overall incidence of hip dislocation in control group decreased by 70%,: in children with GMFCS II by 100%, GMFCS III — by 78%, GMFCS IV — by 62% and GMFCS V — by 74%.

Conclusion. Due to the introduction of the Europe surveillance program on the territory of Tyumen region there is a significant decrease in orthopedic complications incidence in children with CP.

Key words: children, cerebral palsy, surveillance program, perinatal lesions of the nervous system, orthopedic complications, hip dislocation, Reimers Index.

For citation: Zmanovskaya V.A., Kashuba E.V., Valeev R.I., Ezhov O.Yu. Evaluation of the effectiveness of surveillance and early orthopedic complications prevention program in children with cerebral palsy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 79–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–6–79–83

Детский церебральный паралич (ДЦП) во многих странах мира в структуре хронических заболеваний ЦНС занимает одно из первых мест [1]. Закономерно, что ввиду высокой социальной значимости и широкой распространенности интерес к этой про-

блеме с каждым годом возрастает. ДЦП приводит к нарушениям опорно-двигательного аппарата, задержке умственного развития, речевой недостаточности, патологии органов чувств. Перечисленные расстройства обуславливают инвалидность, тяжесть

которой у 20–35% больных настолько высока, что они теряют возможность самостоятельно себя обслуживать, передвигаться, оказываются необучаемыми [2, 3].

Одни из наиболее грозных осложнений ДЦП, ведущих к инвалидности, — вывих и подвывих в тазобедренном суставе. Данные суставные деформации часто сопровождаются болями, приводящими к ограничению двигательной активности, формированию патологических позных установок и дальнейшей деформации скелета ребенка [4–9].

В отличие от дисплазии тазобедренного сустава вывих и подвывих являются приобретенными состояниями и развиваются постепенно по мере нарастания двигательных ограничений [4, 5]. Эти патологические состояния можно предотвратить при своевременной грамотной профилактике. Несмотря на многочисленные попытки стандартизации диагностики и лечения нестабильности тазобедренного сустава у детей с ДЦП, в России до сих пор не существует единый общепринятый протокол [7].

В Швеции была разработана и принята на государственном уровне с 2005 г. программа наблюдения за детьми с ДЦП — CPUP (Cerebral Palsy uppföljningsprogrammet), к которой затем присоединилось большинство стран Европы [10, 11]. Эта программа доказала свою эффективность на практике: сравнение статистических данных по частоте развития ортопедических осложнений до и после введения программы продемонстрировало значительное сокращение у детей количества контрактур, суставных деформаций и вывихов в тазобедренном суставе [12].

С 2014 г. данная Программа была принята и на территории Тюменской области. В течение четырехлетнего периода было собрано значительное число случаев ведения детей с ДЦП по Европейской программе, что позволяет использовать полученную информацию для оценки ее эффективности в условиях Российского здравоохранения.

Цель исследования: установить эффективность программы скрининга и мониторинга ранней профилактики ортопедических осложнений у детей с ДЦП.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Змановская Вера Анатольевна — к.м.н., гл. врач ГАУЗ ТО «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр "Надежда", гл. внештатный специалист по детской медицинской реабилитации Департамента здравоохранения Тюменской области, ORCID: 0000-0002-1742-1907

e-mail: 9798301@mail.ru

625000 Тюмень, ул. Хохрякова, д. 80

Кашуба Елена Вячеславовна — д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития Тюменского государственного медицинского университета

Валеев Руслан Ильдарович — ординатор Тюменского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7074-4003

Ежов Олег Юрьевич — ординатор Тюменского государственного медицинского университета

625013 Тюмень, ул. Одесская, д. 50

Материал и методы исследования

В качестве материала исследования были использованы данные регистра детей с ДЦП Тюменской области (ГАУЗ ТО «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр "Надежда"), сгруппированные по возрасту и уровню двигательного развития по системе классификации глобальных моторных функций GMFCS — пятиуровневой системе классификации. В этой классификации уровень I соответствует состоянию детей с ДЦП, которые могут ходить без ограничений, тогда как уровень V — состоянию детей, которым требуется коляска для перемещения [13]. Объем выборки составил 818 детей. В основную группу наблюдения вошли дети, родившиеся после 2010 г., которые вступили в программу наблюдения за больными ДЦП CPUP. Таким образом, вся популяция детей с ДЦП Тюменской области была разделена на 2 группы: число детей, вступивших в программу, составило 176, а лечившихся до введения программы — 642.

Критерием эффективности программы был выбран уровень смещения головки бедренной кости — индекс Реймерса. Пороговым значением для исследования стал индекс Реймерса более 40% — как значение, которое свидетельствует о выраженной нестабильности тазобедренного сустава и имеет показания к хирургическому лечению [4].

Обработку исследовательской информации проводили при помощи системы управления базами данных «IBExpert» с использованием методов описательной статистики, сравнения, анализа и синтеза [14]. Для проверки достоверности долей использовали χ^2 -критерий, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе индекса Реймерса во всей популяции детей с ДЦП Тюменской области было выявлено, что дети с GMFCS I не имели проблем с тазобедренными суставами, дети с GMFCS II имели таковые в 11% случаев (17 детей), дети с GMFCS III — в 18% (34 ребенка), дети с GMFCS IV — в 42% (65 детей) и дети с GMFCS V — в 68% (105 детей). На основе полученных данных был рассчитан средний риск вывиха в тазобедренном суставе для всей популяции детей с ДЦП Тюменской области. Он составил 27%.

В результате ведения детей с ДЦП по Программе наблюдения в течение 4 лет были получены следующие результаты: у детей с ДЦП с GMFCS I–II отсутствовали нарушения тазобедренного сустава, дети с GMFCS III имели смещение головки бедренной кости в 4% случаев (7 детей), дети с GMFCS IV–V — соответственно в 16% (28 детей) и 18% (32 ребенка) случаев (рис. 1). Полученные показатели смещения головки бедренной кости у детей с ДЦП после вступ-

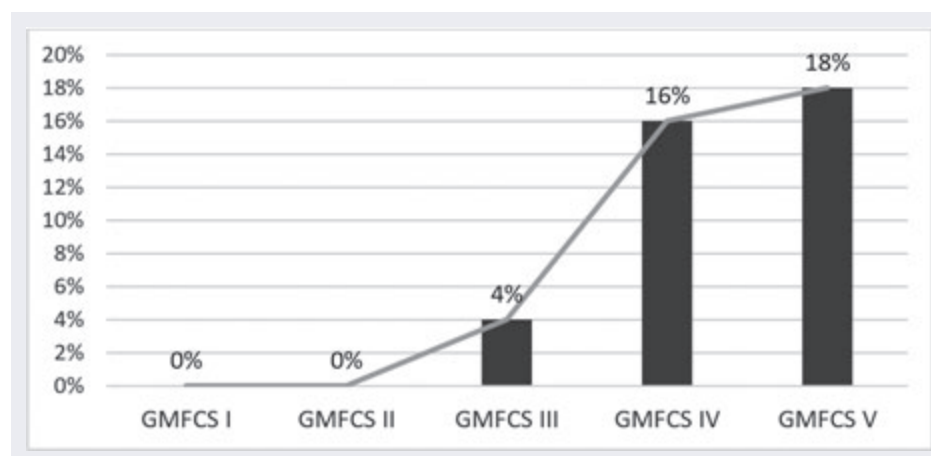


Рис. 1. Число детей (%) Тюменской области с ДЦП и индексом Реймерса более 40%, вступивших в Программу наблюдения. Составлено авторами.

Fig. 1. The proportion of children (%) of the Tyumen region with cerebral palsy and Reimers index is more than 40% who entered the monitoring Program. Compiled by the authors

ления в Программу были значительно меньше, чем у детей, лечившихся по старой модели (рис. 2).

Согласно полученным данным, среди пациентов с GMFCS II частота выраженной нестабильности тазобедренного сустава снизилась на 100% ($p=0,002$), у детей с GMFCS III – на 78% ($p=0,002$). Наиболее важный результат внедрения этой программы заключался в снижении частоты критической миграции головки бедренной кости у детей с GMFCS IV–V, так как они подвержены наибольшему риску крайних форм нестабильности тазобедренного сустава – вывиху и подвывиху [8]. У больных с GMFCS IV и V показатель достоверно снизился на 62% ($p=0,001$) и 74% ($p=0,001$) соответственно. Таким образом, суммарный индекс Реймерса 40% и более у детей с ДЦП после вступления

в Программу составил 8%, что на 70% (или в 3,3 раза) ниже, чем аналогичный показатель до начала наблюдения детей по Европейской модели.

Обсуждение

Детский церебральный паралич остается малоизученным заболеванием. Отсутствие единого подхода в диагностике двигательных нарушений приводит к нераспознаванию возникших ортопедических осложнений, несвоевременной или нерезультативной их профилактике, вызывает скептицизм по отношению к врачу у родителей больного ребенка.

Для выбора наиболее рациональной программы ведения детей с ДЦП было решено использовать зарубежный опыт. Разработанная в 1994 г. в Швеции программа CPUP показала отличные результаты



Рис. 2. Число детей (%) с ДЦП и индексом Реймерса более 40% в Тюменской области до и после вступления в Программу наблюдения. Составлено авторами.

Fig. 2. The proportion of children (%) with cerebral palsy and Reimers index more than 40% in the Tyumen region before and after entering the monitoring Program. Compiled by the authors

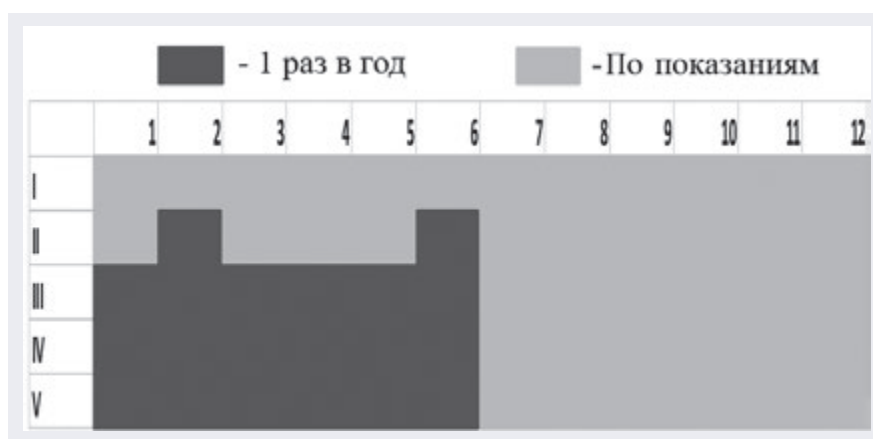


Рис. 3. Частота проведения рентгенологического исследования тазобедренных суставов в зависимости от возраста (от 1 до 12 лет) и уровня двигательного развития детей с ДЦП. Составлено авторами.

Fig. 3. The frequency of x-ray examination of hip joint depending on the age and GMFCS level in children with cerebral palsy. Compiled by the authors

и получила широкое распространение — в настоящее время ей уже следуют Норвегия, Дания, Финляндия, Исландия и часть Австралии [10]. Использование одних методик мониторинга и профилактики имеет преимущества, например, открывает широкие возможности для проведения долгосрочных исследований.

Основу программы составляют стандартизированное наблюдение за крупной и мелкой моторикой, клинические исследования и профилактическое лечение. В первую очередь проводится осмотр пациента неврологом и физиотерапевтом с оценкой формы ДЦП, глобальных моторных функций по классификации GMFCS (и дополнительно по шкалам MACS, CFCS, FMS). Затем осуществляются клиническая оценка спастичности и функциональная гониометрия с частотой 2 раза в год для детей младше 6 лет и один раз в год для детей старше 6 лет.

Программа рентгенологического контроля по СРУР зависит от установленного ранее уровня по системе классификации глобальных моторных функций и возраста ребенка (рис. 3). При этом обязательно выполняется рентгенологическое исследование тазобедренных суставов в переднезадней проекции; коленные, голеностопные суставы и позвоночник исследуются только при наличии клинических показаний.

С учетом проведенного клинического и рентгенологического обследования назначается этапное лечение, оценивается его эффективность и определяется дальнейшая тактика ведения пациента. При индексе Реймерса 33–40% за ребенком устанавливается усиленное наблюдение, а индекс Реймерса >40% служит показанием к хирургическому вмешательству. Выбор метода лечения и реабилитации основывается на универсальных рекоменда-

циях, опубликованных в 2010 г. в Европейском журнале детской неврологии в рамках согласительного документа [15].

Европейская система наблюдения действует в Швеции уже 24 года. За это время шведскими специалистами было проведено несколько популяционных исследований по изучению динамики ортопедических осложнений [9, 10, 12]. Частота вывихов и подвывихов в тазобедренном суставе во всей популяции детей с ДЦП в Швеции на момент принятия программы составила 8%. Применение новой схемы наблюдения и ранней профилактики ортопедических осложнений привело к планомерному снижению частоты смещения головки бедренной кости; распространенность этого осложнения составила 0,8% в 2004 г. и 0,5% в 2014 г. [12].

Таким образом, в Швеции за 20 лет применения СРУР частота вывихов и подвывихов в тазобедренном суставе снизилась на 94%. Результаты шведских исследователей несколько превышают показатели по Тюменской области, однако в Швеции Европейская модель наблюдения применяется в течение более длительного периода и в долгосрочной перспективе можно ожидать сопоставимых результатов и для нашего региона.

Заключение

Анализ регистра детей с ДЦП Тюмени и Тюменской области до и после внедрения Европейской программы наблюдения показал, что в результате внедрения СРУР достигнуто достоверное снижение частоты развития ортопедических осложнений у детей с ДЦП: полное устранение нестабильности тазобедренного сустава у детей с GMFCS II, значительное снижение у пациентов с GMFCS III и в группах риска с GMFCS IV–V.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M., Bax M., Damiano D., Jacobsson B. A report: The definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2007; 109(Suppl 109): 8–14.
2. Гилева Н.В., Пахомова Ю.М., Полукарова А.А. Комплексная помощь детям с ДЦП в Уральском федеральном округе. *Инновационная наука* 2016; 53(11): 161–163. [Gileva N.V., Pahomova Yu.M., Polukarova A.A. Comprehensive care for children with cerebral palsy in the Ural Federal district. *Innovatsionnaya nauka* 2016; 53(11): 161–163 (in Russ.)]
3. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Тюрина Е.В., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич — актуальное обозрение. *ДОКТОР.РУ* 2012; 73(5): 40–44. [Batyshova T.T., Bykova O.V., Tyurina E.V., Vinogradov A.V. Up-to-Date Review of Cerebral Palsy in Children. *DOCTOR.RU* 2012; 73(5): 40–44 (in Russ.)]
4. Затравкина Т.Ю., Норкин И.А., Рубашкин С.А., Куркин С.А. Рентгеноанатомические характеристики тазобедренного сустава у детей различных возрастных групп с детским церебральным параличом. *Детская хирургия* 2016; 20(2): 91–96. [Zatravkina T.Y., Norkin I.A., Rubashkin S.A., Kurkin S.A. Roentgeno-anatomical characteristics of the hip in children of different age groups with infantile cerebral palsy. *Detskaya khirurgiya* 2016; 20(2): 91–96 (in Russ.)]
5. Gordon G.S., Simkiss D.E. A systematic review of the evidence for hip surveillance in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88 (11): 1492–1496.
6. Häggglund G., Lauge-Pedersen H., Wagner P. Characteristics of children with hip displacement in cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 101. DOI: 10.1186/1471-2474-8-101
7. Затравкина Т.Ю., Норкин И.А. Формирование нестабильности тазобедренного сустава у детей с детским церебральным параличом. *Фундаментальные исследования* 2014; 7–4: 830–835. [Zatravkina T.U., Norkin I.A. Development of the hip joint instability in children with infantile cerebral palsy. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 7–4: 830–835 (in Russ.)]
8. Зеленецкий И.Б., Ярьеско А.В. Математический анализ условий возникновения нестабильности тазобедренного сустава при различных анатомических отклонениях в строении проксимального отдела бедренной кости и вертлужной впадины. *Ортопедия, травматология и протезирование* 2011; 585(4): 81–85. [Zelenetskii I.B., Jares'ko A.V. Mathematical analysis of the conditions of instability of the hip joint at various anatomical deviations in the structure of the proximal femur and acetabulum. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye* 2011; 585(4): 81–85 (in Russ.)]
9. Soo B., Howard J.J., Boyd R.N., Reid S.M., Lanigan A., Wolfe R. et al. Hip Displacement in Cerebral Palsy. *J. Bone Joint Surg Am* 2006; 88(1): 121–129.
10. Häggglund G., Andersson S., Döppe H., Lauge-Pedersen H., Nordmark E., Westbom L. Prevention of severe contractures might replace multilevel surgery in cerebral palsy: results of a population-based health care programme and new techniques to reduce spasticity. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14(4): 269–273. DOI: 10.1097/01202412-200507000-00007
11. Hermanson M., Häggglund G., Riad J., Rodby-Bousquet E., Wagner P. Prediction of hip displacement in children with cerebral palsy: development of the CPUP hip score. *Bone Joint J* 2015; 97–B(10): 1441–1444. DOI: 10.1302/0301-620X.97B10.35978
12. Häggglund G., Alriksson-Schmidt A., Lauge-Pedersen H., Rodby-Bousquet E., Wagner P., Westbom L. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy: 20-year results of a population-based prevention programme. *Bone Joint J* 2014; 96–B(11): 1546–1552. DOI: 10.1302/0301-620X.96B11.34385
13. Rosenbaum P.L., Walter S.D., Hanna S.E., Palisano R.J., Russell D.J., Raina P. et al. Prognosis for Gross Motor Function in Cerebral Palsy. *JAMA* 2002; 288(18): 1357–1363.
14. Санников А.Г., Коленова З.В. Информатика в медицинском вузе. Высшее образование в России 2001; 37(4): 96–101. [Sannikov A.G., Kolenova Z.V. Informatics at medical University. *Vysshee obrazovanie v Rossii* 2001; 37(4): 96–101 (in Russ.)]
15. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A.S., Berweck S., Borggraeve I., van Campenhout A. et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14(1): 45–66. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005

Поступила: 14.11.19

Received on: 2019.11.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу: результаты внедрения

М.Ю. Рыков^{1,2}, О.А. Манерова², И.А. Турабов³, В.В. Козлов², В.А. Решетников²

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

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

³ФГАОУ ВО «Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск, Россия

Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with pediatric oncologist: results of implementation

M.Yu. Rykov^{1,2}, O.A. Manerova², I.A. Turabov³, V.V. Kozlov², V.A. Reshetnikov²

¹Blockhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

Актуальность. За последние десятилетия продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей, большая часть из них диагностируется на распространенных стадиях. При этом лишь 5,2% пациентов выявляются активно (во время плановых профилактических осмотров).

Материал и методы. С целью выявления онкологических заболеваний у детей на ранних стадиях разработан «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу» (далее — «Алгоритм»), который представляет собой анкету из 20 вопросов. Ответив на вопросы с помощью однозначных ответов (да/нет), участковый педиатр может принять решение о дальнейшей тактике обследования и лечения пациента. С целью анализа результатов внедрения «Алгоритма» разработана «Анкета опроса участкового педиатра для оценки результативности внедрения Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу», которая состоит из 10 вопросов.

Результаты. В медико-социальном исследовании приняли участие 427 участковых педиатров, с учетом стратификации по федеральным округам Российской Федерации: из ЦФО — 101 (23,6%) респондент, из СЗФО — 40 (9,2%), из ЮФО — 47 (10,9%), из СКФО — 32 (7,7%), из ПФО — 92 (21,4%), из УФО — 32 (7,7%), из СФО — 55 (12,9%), из ДВФО — 28 (6,6%). После внедрения «Алгоритма» в клиническую практику число пациентов, направляемых на консультацию к детскому онкологу, увеличилось, что отметили 61,9±2,4% респондентов. При этом используют «Алгоритм» 11,3±1,5% респондентов, используют иногда 12,6±1,6%, используют при подозрении на онкологическое заболевание 21,9±2,0%. Среди тех, кто не применяет «Алгоритм» в клинической практике, 78,1±2,0% указали, что ранее они его не получали.

Заключение. Проведенный опрос показал целесообразность внедрения в клиническую практику «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу».

Ключевые слова: дети, детская онкология, злокачественные новообразования, ранняя выявляемость, алгоритм, анкета-опросник.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А. Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу: результаты внедрения. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 84–88. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-84-88

Actuality. Over the past decades, there has been a steady increase in the number of oncological diseases in children, most of which are detected at common stages. Moreover, only 5.2% of patients are actively detected (during routine preventive examinations).

Material and methods. In order to detect oncological diseases in children in the early stages, an “Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with a pediatric oncologist” (hereinafter referred to as the Algorithm) has been developed, which is a questionnaire of 20 questions. Answering with unambiguous answers (yes / no), a local pediatrician may decide on further tactics of examination and treatment of the patient. In order to analyze the results of the implementation of the Algorithm, a “Questionnaire for a local pediatrician to evaluate the effectiveness of the implementation of the Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for a consultation with a pediatric oncologist” has been developed, which consisted of 10 questions.

Results. 427 district pediatricians took part in the medical and social study, taking into account stratification by federal districts of the Russian Federation: from the Central Federal District — 101 (23.6%) respondents, from the North-West Federal District — 40 (9.2%), from the Southern Federal District — 47 (10.9%), from the North Caucasus Federal District — 32 (7.7%), from the Volga Federal District — 92 (21.4%), from the Ural Federal District — 32 (7.7%), from the Siberian Federal District — 55 (12.9%), from the Far Eastern Federal District — 28 (6.6%). After the implementation of the Algorithm in clinical practice, the number of patients referred for consultation with a pediatric oncologist increased, which was noted by 61.9±2.4% of respondents. In this case, the Algorithm is used by 11.3±1.5% of the respondents, sometimes used by 12.6±1.6%, used if they are suspected of having an oncological disease by 21.9±2.0%. Among those who do not apply the Algorithm in clinical practice, 78.1±2.0% indicated that they had not received it before.

Conclusion. A survey showed the feasibility of introducing into clinical practice the “Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with a pediatric oncologist”.

Key words: children, pediatric oncology, malignant tumors, early detection, algorithm, questionnaire.

For citation: Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with pediatric oncologist: results of implementation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 84–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-84-88

За последние десятилетия продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей, большая часть из которых диагностируется на распространенных стадиях [1–3]. При этом лишь 5,2% пациентов выявляются активно (во время плановых профилактических осмотров). Причина этого не только в орфанности злокачественных новообразований у детей, но и в атипичности клинической картины [4, 5]. Все это существенно затрудняет диагностику злокачественных новообразований у детей на ранних стадиях, а также приводит к низкой онкологической распространенности участков педиатров [6].

Материал и методы

С целью выявления онкологических заболеваний у детей на ранних стадиях разработан «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу» (далее — «Алгоритм»). Он представляет собой анкету из 20 вопросов, ответив на которые с помощью однозначных ответов (да/нет), участковый педиатр может принять решение о дальнейшей тактике обследования и лечения пациента: при двух и более ответах «да» в пп. №1–5 или одного и более ответа «да» в пп. №6–20 рекомендовано направить пациента на консультацию к детскому онкологу. При наличии одного ответа «Да» в пп. №1–5 рекомендовано динамическое наблюдение (см. таблицу). В 2017 г. «Алгоритм» был разослан Министерством здравоохранения РФ в органы исполнительной власти в сфере охраны здоровья 85 субъектов Российской Федерации.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — к.м.н., доц., зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доц. кафедры онкологии Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу,

ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru

115478 Москва, Каширское ш., д. 24

Манерова Ольга Александровна — д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

ORCID: 0000-0002-1660-9414

Козлов Василий Владимирович — к.м.н., доц. кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Решетников Владимир Анатольевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

ORCID: 0000-0002-7853-7356

119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2

Турабов Иван Александрович — д.м.н., доц., зав. кафедрой детской хирургии, декан педиатрического факультета Северного государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист онколог Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу,

ORCID: 0000-0003-4047-406x

163000 Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

С целью анализа результатов внедрения «Алгоритма» была разработана «Анкета опроса врача — участкового педиатра для оценки результативности внедрения Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу». Анкета состояла из 10 вопросов и приложения («Алгоритма»); респондентам предлагалось выбрать один или несколько вариантов ответа для каждого из них или вписать свой вариант ответа. Для объективности анкеты заполнялись респондентами анонимно.

Минимальное число участковых педиатров, необходимых для включения в исследование, рассчитывалось по формуле В.И. Паниотто [7]. Учитывая, что, по данным Федеральной службы государственной статистики (данные предоставлены отделом медицинской статистики Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации), в Российской Федерации 27 593 участковых педиатров, для обеспечения репрезентативности исследования минимальное число участковых педиатров, включенных в исследование, должно быть не менее 400, с учетом стратификации по федеральным округам Российской Федерации: из Центрального федерального округа (ЦФО) — 23,6%, из Северо-Западного федерального округа (СЗФО) — 9,2%, из Южного федерального округа (ЮФО) — 10,9%, из Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) — 7,7%, из Приволжского федерального округа (ПФО) — 21,4%, из Уральского федерального округа (УФО) — 7,7%, из Сибирского федерального округа (СФО) — 12,9%, из Дальневосточного федерального округа (ДВФО) — 6,6%.

Результаты

В медико-социальном исследовании приняли участие 427 участковых педиатров с учетом стратификации по федеральным округам Российской Федерации: из ЦФО — 101 (23,6%) респондент, из СЗФО — 40 (9,2%), из ЮФО — 47 (10,9%), из СКФО — 32 (7,7%), из ПФО — 92 (21,4%), из УФО — 32 (7,7%), из СФО — 55 (12,9%), из ДВФО — 28 (6,6%). Среди респондентов преобладали женщины — 61,3±2,4%. По возрасту респонденты распределились следующим образом: от 25 до 30 лет — 11,3±1,5%, от 31 года до 40 лет — 31,7±2,3%, от 41 года до 50 лет — 43,9±2,4%, от 51 года до 60 лет — 7,4±1,3%, 61 год и старше — 5,7±1,1%. Средний возраст составил 43,1 года. Стаж работы по специальности «педиатрия» менее 5 лет имели 11,3±1,5% респондентов, от 6 до 10 лет — 29,1±2,2%, от 11 до 15 лет — 27,2±2,1%, от 16 до 20 лет — 23,6±2,05%, более 30 лет — 8,8±1,4%.

Отметили, что не используют «Алгоритм» в клинической практике, 54,2±2,4% респондентов, используют «Алгоритм» 11,3±1,5% респондентов, используют иногда 12,6±1,6%, используют при подо-

Таблица. Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу
Table. Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with a pediatric oncologist

№	Симптомы и синдромы	Да/Нет
1	Субфебрильная лихорадка более 3 дней без установленных причин	
2	Снижение массы тела	
3	Вялость, быстрая утомляемость	
4	Врожденные пороки развития, синдромы	
5	Онкологические заболевания у ближайших родственников	
6	Макрогематурия	
7	Болевой синдром	
8	Лейкокория	
9	Увеличенные лимфатические узлы	
10	Симптомы повышенного внутричерепного давления (головная боль, рвота, нарушения зрения)	
11	Повышенный уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови	
12	Повышенный уровень хорионического гонадотропина в сыворотке крови	
13	Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови	
14	Повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови	
15	Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови	
16	Повышенный уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови	
17	Анемический синдром	
18	Лейкоцитоз	
19	Пальпируемое опухолевое образование	
20	Образование, подозрительное на опухолевое, по данным инструментальных методов обследования (ультразвуковых, рентгенологических)	

Примечание. При двух и более ответах «да» в пп. №1–5 или одного и более ответа «да» в пп. №6–20 рекомендовано направить пациента на консультацию к детскому онкологу. При наличии одного ответа «да» в пп. №1–5 рекомендовано динамическое наблюдение.

зрении на онкологическое заболевание $21,9 \pm 2,0\%$. Среди тех респондентов, которые не используют «Алгоритм», $78,1 \pm 2,0\%$ в качестве причины отметили, что ранее не получали его; $17,2 \pm 1,8\%$ сообщили, что это требует дополнительного времени; $4,7 \pm 1,0\%$ указали, что он сложен для восприятия.

В то же время большинство $76,3 \pm 2,0\%$ респондентов считают, что «Алгоритм» прост в использовании и его применение занимает непродолжительное время. При этом $23,7 \pm 2,0\%$ респондентов отметили, что «Алгоритм» прост в применении, но требует значительного времени. Для $71,8 \pm 2,2\%$ респондентов применение «Алгоритма» не являлось дополнительной нагрузкой, затруднились ответить $14,3 \pm 1,7\%$. Респонденты, которые сообщали, что заполнение «Алгоритма» служит для них дополнительной нагрузкой, наиболее часто ($76,4 \pm 2,0\%$) отвечали, что это не входит в их должностные инструкции.

Из числа опрошенных $61,9 \pm 2,4\%$ респондентов, использующих «Алгоритм» в клинической практике, указали, что после его внедрения число пациентов, направляемых на консультацию к детскому онко-

логу, увеличилось. При этом $43,6 \pm 2,4\%$ респондентов отметили (см. рисунок), что внедрение «Алгоритма» приведет к повышению ранней выявляемости злокачественных новообразований, сокращению времени на выбор тактики дальнейшего лечения ($11,7 \pm 1,6\%$), мотивировке к повышению онкологической настороженности и возможности для участковых педиатров участвовать в диагностике злокачественных новообразований ($29,3 \pm 2,2\%$).

В качестве желаемых изменений $50,6 \pm 2,4\%$ респондентов указали необходимость оцифровки «Алгоритма» (разработки электронного приложения) и автоматизацию передачи в электронном виде результатов применения «Алгоритма» в специализированную медицинскую организацию ($27,2 \pm 2,1\%$). Сочетание данных вариантов отметили $22,2 \pm 2,0\%$ респондентов.

В качестве эффективных мер для улучшения ранней диагностики злокачественных новообразований у детей $87,3 \pm 1,6\%$ респондентов указали сочетание следующих вариантов: анализ случаев выявления злокачественных новообразований на диссеминированных (распространенных) стадиях, чтение лекций по детской онкологии для участковых

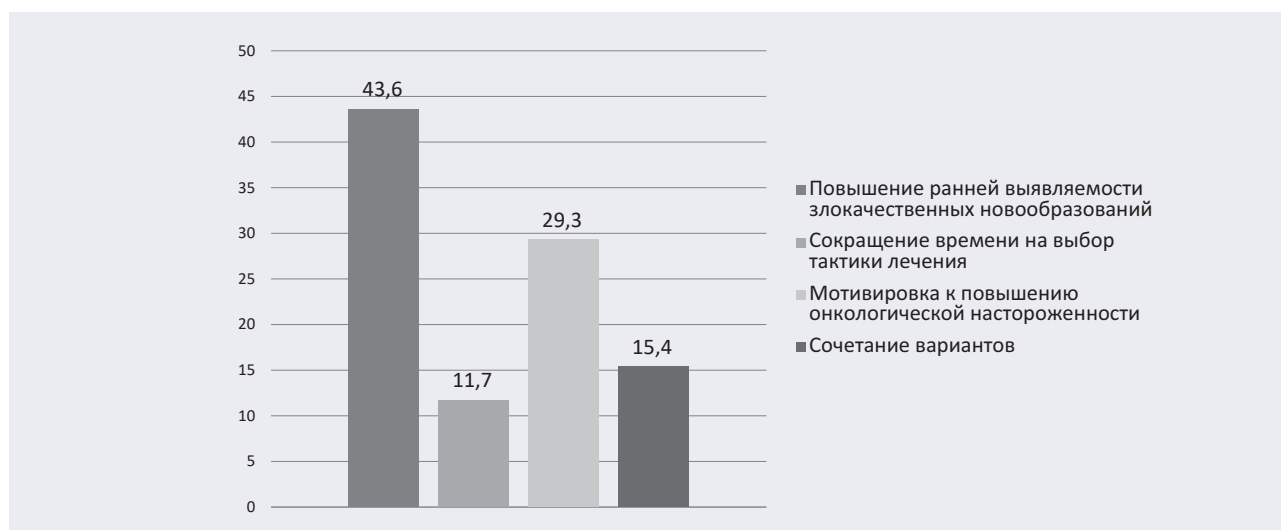


Рисунок. Мнения участковых педиатров об «Алгоритме определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу», %.

Figure. Opinions of district pediatricians about the “Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with a pediatric oncologist”, %.

педиатров, создание возможностей для прохождения тестирования online и самопроверки знаний, разработку и размещение информационных стендов по ранней диагностике для родителей и врачей. Только анализ случаев выявления злокачественных новообразований на диссеминированных (распространенных) стадиях отметили $7,9 \pm 1,3\%$ респондентов, только чтение лекций по детской онкологии для участковых педиатров — $4,8 \pm 1,03\%$.

Обсуждение

В современных условиях развития отечественного здравоохранения особое значение имеет поиск путей совершенствования специализированной медицинской помощи, что особенно важно для таких социально значимых заболеваний, как злокачественные новообразования у детей, поскольку они занимают лидирующие позиции в структуре детской смертности [8, 9]. Специфика медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями предполагает мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению [10, 11]. Совершенствование системы медицинской помощи требует не только интеграции клинических и организационных подходов, но и

активного вовлечения в лечебный процесс пациентов и их родителей [12].

При этом ключевую роль в повышении ранней выявляемости злокачественных новообразований у детей играют участковые педиатры [1]. Однако атипичность клинической картины и редкость заболеваний данной группы в структуре заболеваемости детей не позволяют врачам первичного звена своевременно направлять пациентов на консультацию к детским онкологам. Разработанный «Алгоритм» служит эффективным инструментом решения важнейших задач — повышения выживаемости детей с онкологическими заболеваниями и снижения детской смертности.

Заключение

Проведенный опрос показал целесообразность внедрения в клиническую практику «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу». Призываем всех коллег использовать предложенный «Алгоритм» не только при подозрениях на злокачественные новообразования, но и в ежедневной клинической практике. Помните: чем раньше начато лечение, тем выше вероятность достижения ремиссии!

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Купеева И.А., Караваева Л.В., Поляков В.Г. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Онкопедиатрия 2017; 4(2): 91–104. [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Kупеева I.A., Karavaeva L.V., Polyakov V.G. Improvement of the organizational and methodological approaches to healthcare delivery for children with cancer. Oncopediatriya 2017; 4(2): 91–104 (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703
2. Ferrari A., Albritton K., Osborn M., Barr R., Johnson R.H., Stark D., Whelan J. Cancer in Adolescents and Young Adults. Springer, Cham, 2017, 509. DOI: 10.1007/978-3-319-33679-4
3. Automated childhood cancer information system [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://accis.iarc.fr> (дата обращения: 15.01.2019).

4. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(5): 69–79. [Rykov M.Y., Polyakov V.G. Clinical manifestations and diagnosis of malignant neoplasms in children: what do pediatricians need to know? Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 69–79 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79
5. Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л. Гемобластозы у детей: трудности диагностики. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(6): 81–86. [Rykov M.Yu., Mentkevich G.L. Hemoblastosis in children: difficulties in diagnosis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(6): 81–86 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-81-86
6. Рыков М.Ю. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Центральном федеральном округе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(6): 75–82. [Rykov M.Yu. Medical care for children with cancer in the Central Federal District. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(6): 75–82 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-75-82
7. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М., 1986; 208. [Shigan E.N. Methods of forecasting and modeling in socio-hygienic research. Moscow, 1986; 208 (in Russ.)]
8. Gupta S. Pediatric Oncology as the Next Global Child Health Priority: The Need for National Childhood Cancer Strategies in Low- and Middle-Income Countries. PLoS Med 2014; 11(6): e1001656. [Электронный ресурс] <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001656#references>
9. Lozano R., Wang H., Foreman K.J., Rajaratnam J.K., Naghavi M., Marcus J.R. et al. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis. Lancet 2011; 378: 1139–1165. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61337-8
10. Gupta S., Rivera-Luna R., Ribeiro R.C., Howard S.C. Pediatric oncology as the next global child health priority: The need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. PLoS Med 2014; 6: 1–5. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001656
11. Kellie S.J., Howard S.C. Global child health priorities: What role for pediatric oncologists? Eur J Cancer 2008; 44: 2388–2396. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.022
12. Conklin A., Morris Z., Nolte E. What is the evidence base for public involvement in health-care policy? Results of a systematic scoping review. Health Expect 2015; 18: 153–165. DOI: 10.1111/hex.12038

Поступила: 19.08.19

Received on: 2019.08.19

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции

Н.В. Рогозина^{1,2}, В.В. Васильев^{1,3}, А.А. Гринева¹, А.В. Михайлов^{3,4}, Т.А. Каштанова⁴,
А.Н. Романовский^{3,4}, Р.А. Иванова^{1,5}, Е.С. Романова³, Г.М. Ушакова¹

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия;

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

³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №17», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection

N.V. Rogozina^{1,2}, V.V. Vasilev^{1,3}, A.A. Grineva¹, A.V. Mikhailov^{3,4}, T.A. Kashtanova⁴,
A.N. Romanovskiy^{3,4}, R.A. Ivanova^{1,5}, E.S. Romanova³, G.M. Ushakova¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

²St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

⁴St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Maternity Hospital No. 17, Saint-Petersburg, Russia;

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Своевременная диагностика и терапия цитомегаловирусной инфекции у беременной женщины и новорожденного ребенка позволяют избежать тяжелых последствий, сохранив жизнь и здоровье ребенка. В статье приведен пример антенатальной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у плода (положительный результат полимеразной цепной реакции в пуповинной крови), лечения с применением трансумбиликального переливания донорских эритроцитов, постнатальной терапии противовирусными препаратами, включая ганцикловир и специфический иммуноглобулин. Обсуждаются вопросы оценки риска врожденной цитомегаловирусной инфекции, подходы к ее профилактике и лечению во время беременности.

Ключевые слова: дети, врожденная цитомегаловирусная инфекция, беременность, лечение.

Для цитирования: Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А., Михайлов А.В., Каштанова Т.А., Романовский А.Н., Иванова Р.А., Романова Е.С., Ушакова Г.М. Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 89–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93

Timely diagnostics and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns allow to avoid serious consequences, preserving the life and health of the child. The article provides an example of antenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in the fetus (positive result of polymerase chain reaction in umbilical cord blood), treatment with umbilical transfusion of donor red blood cells, postnatal therapy with antiviral drugs, including ganciclovir and specific immunoglobulin. The issues of assessing the risk of congenital cytomegalovirus infection, approaches to its prevention and treatment during pregnancy are discussed.

Key words: children, congenital cytomegalovirus infection, pregnancy, treatment.

For citation: Rogozina N.V., Vasil'ev V.V., Grineva A.A., Mikhailov A.V., Kashtanova T.A., Romanovskiy A.N., Ivanova R.A., Romanova E.S., Ushakova G.M. Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 89–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93

Цитомегаловирусная инфекция — наиболее распространенная в экономически развитом мире врожденная инфекция; ее частота варьирует от 0,3 до 3,0% (в России — от 0,1 до 2,8%) [1–4]. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди женщин репродуктивного возраста в большинстве стран мира колеблется от 50 до 80%; от 1 до 4% серонегативных женщин инфицируются цитомегаловирусом во время беременности впервые (первичная цитомегалови-

русная инфекция) [1–4]. Первичное инфицирование цитомегаловирусом беременных женщин является наиболее опасной причиной развития неблагоприятных последствий для плода и новорожденного, приводя к самопроизвольным абортam, преждевременным родам, аномалиям развития, фетопатиям и врожденному инфекционному заболеванию [5, 6].

В настоящее время, помимо неоднозначных подходов к оценке риска врожденной цитомегало-

вирусной инфекции, остается недостаточно разработанной терапия ее во время беременности в отсутствие ВИЧ-инфекции. Специфическая профилактика находится на стадии клинических исследований, использование внутривенных специфических иммуноглобулинов у беременных в большинстве стран остается недоступным, а применение препаратов прямого противовирусного действия у беременных с цитомегаловирусной инфекцией ограничено потенциально негативным влиянием на плод [7–12].

В качестве примера ante- и постнатальной диагностики и успешного комплексного лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции у плода и новорожденного приводим собственное наблюдение.

Клинический случай. Первородящая беременная женщина 25 лет, состоит на учете в женской консультации со срока гестации 8–9 нед. При первичном обследовании обнаружены антитела класса IgG

к антигенам вируса краснухи (обследование на другие TORCH-инфекции не проводилось (TORCH – токсоплазмоз (Т), краснуха (R), цитомегаловирусная (С) и герпетическая инфекции (H)). Первый ультразвуковой скрининг, выполненный на 12-й неделе беременности, не выявил патологии развития плода.

На сроке гестации 18–20 нед беременная перенесла «острое респираторное заболевание» (этиологическая верификация не проводилась) в легкой форме с явлениями ринофарингита на фоне субфебрильной лихорадки, после чего пациентка была повторно обследована: обнаружены суммарные антитела класса IgG к антигенам вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов и к антигенам цитомегаловируса.

На сроке беременности 20 нед 4 дней во время планового ультразвукового скрининга плода были впервые выявлены асцит, гиперэхогенность кишечника, долихоцефалическая деформация головы, повышение эхогенности перивентрикулярных зон белого вещества головного мозга с очагом кальцификации в периорбитальной зоне. Пациентка была направлена на консультацию в специализированный родильный дом Санкт-Петербурга, где по данным доплерометрии кровотока в среднемозговой артерии была диагностирована тяжелая анемия плода.

Пациентка экстренно госпитализирована в родовое отделение, где был выполнен трансабдоминальный кордоцентез с забором крови для цитогенетического исследования, лабораторного и вирусологического исследования. В крови плода обнаружены генетический материал цитомегаловируса (методом полимеразной цепной реакции), иммуноглобулины классов IgG и IgM к цитомегаловирусу (качественное исследование, иммуноферментный анализ), подтверждена тяжелая анемия (гематокрит 24,5% при норме не менее 40%), хромосомные аномалии исключены [13]. С терапевтической целью плоду выполнено переливание 23 мл отмытых эритроцитов донора с положительным эффектом.

По данным магнитно-резонансной томографии плода (на 22-й неделе беременности) отмечены уменьшение размеров головного мозга, расширение наружных ликворных пространств, документировано перивентрикулярное поражение белого вещества обеих гемисфер головного мозга. После обсуждения на консилиуме с участием акушеров, неонатологов, инфекционистов и нейрохирурга с учетом положительной динамики состояния плода принято решение о пролонгации беременности.

В динамике через 3 нед по данным магнитно-резонансной томографии грубых внутричерепных изменений не выявлено. Дальнейший ультразвуковой мониторинг с доплерометрией в 27 и 30 нед беременности не выявил достоверных нарушений плодово-плацентарного кровотока и признаков тяжелой анемии плода, однако сохранялось повышение эхогенности в перивентрикулярных зонах,

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Rogozina Natalya Vasilievna — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, доц. кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0968-6291

e-mail: lelekin96@mail.ru

197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

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

Васильев Валерий Викторович — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, рук. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, зам. главного инфекциониста г. Санкт-Петербурга, ORCID — 0000-0002-7336-8805

191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Гринева Александра Александровна — к.м.н., мл. науч. сотр. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, ORCID: 0000-0002-5796-5896
Иванова Регина Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого медицинского университета им. И.П. Павлова, науч. сотр. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра ФМБА России, ORCID: 0000-0003-1809-9443

197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Михайлов Антон Валерьевич — д.м.н., проф., гл. врач родильного дома №17, зав. кафедрой репродуктивного здоровья женщин Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный акушер-гинеколог Санкт-Петербурга, ORCID: 0000-0002-0343-8820

192174 Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4 корп. 1

Каштанова Татьяна Александровна — зав. отделением пренатальной диагностики родильного дома №17, ORCID: 0000-0003-4030-5768

Романовский Артем Николаевич — акушер-гинеколог родильного отделения родильного дома №17, асс. кафедры репродуктивного здоровья женщин Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0001-7413-2645

Романова Елена Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-9887-8561

Ушакова Галина Михайловна — к.м.н., науч. сотр. отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, ORCID: 0000-0002-1055-0917

единичные кальцификаты (не более 3 мм) в печени и мозжечке плода.

Пациентка была родоразрешена в 34 нед гестации в связи с преждевременным излитием околоплодных вод. Родилась девочка с признаками задержки внутриутробного развития (масса 1837 г, рост 46 см, окружность головы 29 см, окружность груди 26 см), оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. Состояние ребенка при рождении расценивалось как средней степени тяжести. В клинической картине доминировали симптомы манифестной цитомегаловирусной инфекции с поражением центральной нервной системы и печени в виде гепатоспленомегалии, мышечной гипотонии, гипорефлексии.

При обследовании, проведенном в первые сутки жизни, у ребенка установлено наличие ДНК вируса цитомегалии в крови и моче, у матери обнаружены иммуноглобулины класса IgG к цитомегаловирусу в крови. Антитела IgM к цитомегаловирусу не были выявлены ни у ребенка, ни у матери. В крови у новорожденной, по данным биохимического исследования, выявлены гипебилирубинемия (общий билирубин 142 мкмоль/л, непрямой билирубин 38 мкмоль/л) и гиперферментемия (аланинаминотрансфераза 128 ед/л). Результаты нейросонографии на 7-е сутки жизни показали наличие гиперэхогенных участков в перивентрикулярных областях белого вещества головного мозга. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости в печени обнаружены кальцификаты диаметром до 0,24 см. При офтальмоскопии выявлены признаки незрелости сетчатки обоих глаз. Аудиотест в родильном доме показал отрицательный результат.

На первом месяце жизни ребенок получил курс внутривенного введения специфического цитомегаловирусного иммуноглобулина. По завершении терапии в возрасте 13 дней девочка была выписана домой с клиническим диагнозом: «врожденная цитомегаловирусная инфекция, субклиническая форма. Сопутствующий диагноз: недоношенность 34 нед».

В возрасте 3 мес ребенок был госпитализирован в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в связи с задержкой физического и психомоторного развития и тугоухостью (по данным аудиотеста). Масса тела при поступлении составляла 4700 г, длина 56 см, что соответствовало средним значениям для ребенка 2 мес. В неврологическом статусе: голова долихоцефалической формы, окружность головы 37 см (ниже среднего, 1–2-й центильный коридор для возраста 2 мес), гипертонус в дистальных отделах конечностей, голову удерживает плохо, заваливается на бок, при тракции за руки не подтягивается. Активно во внутренних органах грубой патологии не выявлено.

Результаты лабораторных исследований: в клиническом анализе крови определялся относительный лимфоцитоз 82%. Сохранялась минимальная гипер-

ферментемия (аланинаминотрансфераза 78 ед/л) при нормальном уровне билирубина в сыворотке крови. Выявлены ДНК цитомегаловируса в крови, слюне и моче ребенка, а также антитела класса IgG к цитомегаловирусу. По данным нейросонографии отмечались признаки вентрикуломегалии, больше слева. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало наличие кальцификатов в правой доле печени диаметром 4,5 и 3,5 мм. Повторный аудиоскрининг был отрицательным. Данные исследования вызванных слуховых потенциалов: справа сигнал отрицательный, слева — слабopоложительный.

С учетом результатов проведенного исследования, после получения разрешения локального независимого этического комитета на использование препарата по жизненным показаниям off-label и оформления матерью информированного согласия, ребенку была проведена противовирусная терапия препаратом ганцикловир из расчета 10 мг/кг в сутки в течение 14 дней. Отмечался положительный эффект от терапии в виде прибавки массы тела ребенка, минимизации ультразвуковых признаков поражения центральной нервной системы и регресса неврологической симптоматики, а также нормализации показателей аудиологического теста и активности трансаминаз печени (уровень аланинаминотрансферазы составил 32 ед/л).

При осмотре в возрасте 5 мес девочка хорошо удерживала голову, переворачивалась на живот. Массо-ростовые показатели соответствовали паспортному возрасту: масса — 6300 г, рост — 63 см, физическое развитие среднее гармоничное. По данным контрольной нейросонографии, сохранялась картина асимметричной вентрикулодилатации (левый боковой желудочек шире правого) легкой степени. При лабораторном исследовании ДНК цитомегаловируса в крови, слюне и моче ребенка не определялась. Девочка получала нейрометаболическую терапию, курсы физиотерапии и лечебного массажа.

В настоящее время ребенку 9 мес, психомоторное развитие полностью соответствует возрасту: девочка самостоятельно сидит с опорой, говорит «мама», «папа», «баба». Полимеразная цепная реакция не выявила ДНК цитомегаловируса в крови, моче, слюне ребенка; в сыворотке крови определяются IgG к цитомегаловирусу (антитела класса IgM отрицательные).

Обсуждение

Данное наблюдение представляет интерес не только с точки зрения спектра клинических проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции и подходов к ее терапии у новорожденных, но и с позиций организации оказания медицинской помощи беременным женщинам с риском развития врожденных инфекций у плода.

В приведенном примере отчетливо видны проблемы в наблюдении беременной, обусловленные как ограниченностью нормативной базы, так и отсутствием отечественных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины.

Отечественные нормативные документы не обязывают обследовать каждую беременную женщину на цитомегаловирусную инфекцию (это не рекомендуется и международными консенсусами). В такой ситуации перенесенное на сроке гестации 18–20 нед «острое респираторное заболевание» должно было привлечь внимание лечащего врача к проведению такого обследования (рекомендуется зарубежными сообществами и отечественными клиническими рекомендациями).

Тактика ведения в случае диагностирования острой цитомегаловирусной инфекции у беременной женщины также неоднозначна. До 22-й недели беременности при подтвержденной манифестной цитомегаловирусной инфекции у плода показано обсуждение прерывания беременности. Однако на практике решение этого вопроса крайне затруднено. Первичная цитомегаловирусная инфекция у матери в первой половине беременности в сочетании с признаками патологии плода требует проведения кордоцентеза и доказательства поражения плода именно цитомегаловирусом [7]. При отказе от прерывания беременности терапия первичной цитомегаловирусной инфекции такими препаратами, как ганцикловир, валганцикловир не рекомендуется, за исключением тяжелых форм заболевания (пневмония, гепатит, миокардит, менингоэнцефалит) у пациенток с ВИЧ-инфекцией [7].

В настоящее время проведено несколько нерандомизированных исследований по применению

цитомегаловирусного гипериммунного иммуноглобулина для предотвращения вертикальной передачи цитомегаловируса у женщин с подтвержденной первичной инфекцией. Результаты этих исследований свидетельствуют о безопасности метода для беременных женщин и плода, о снижении частоты врожденной цитомегаловирусной инфекции [9, 10]. Для получения более значимых данных о клинической эффективности нужны дополнительные, в том числе многоцентровые исследования [7, 11].

Проведенное в описанном клиническом примере заменное переливание крови плоду внутритробно позволило купировать анемию и стабилизировать состояние плода. Однако данный метод пока не рассматривается как альтернатива этиотропной терапии.

Заключение

Несмотря на значительные достижения в области профилактики некоторых врожденных инфекционных заболеваний (краснуха, вирусный гепатит В), остается актуальной проблема методического сопровождения беременности с целью профилактики врожденной цитомегаловирусной инфекции, подходов к этиотропной терапии беременных и антенатальной терапии плода. В условиях ограниченного применения химиопрепаратов прямого противовирусного действия у беременных женщин, вероятно, целесообразно рекомендовать более широкое использование специфического гипериммунного иммуноглобулина. Необходимо продолжать поиск безопасных противовирусных средств и изучать возможности применения принципиально новых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Manicklal S., Emery V.C., Lazzarotto T., Boppana S.B., Gupta R.K. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 86–102. DOI: 10.1128/CMR.00062-12
2. Davis N.L., King C.C., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res* 2017; 109(5): 336–464. DOI: 10.1002/bdra.23601
3. Emery V.C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000Res* 2017; 6: 138. DOI: 10.12688/f1000research.10276.1
4. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(1): 10–18. [Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnostics, treatment and prophylaxis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 10–18 (in Russ.)]
5. Britt W.J. Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol* 2017; 91(15): e02392–16. DOI: 10.1128/JVI.02392-16
6. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y., Aragon D.C. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: “The BraCHS Study”. *J Infect Dis* 2018; 218: 1200. DOI: 10.1093/infdis/jiy321
7. Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B., Kimberlin D.W., Lazzarotto T., Alain S. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(6): e177–e188. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3
8. Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н. и др. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2018; 2(10): 45–50. [Zaplatnikov A.L., Shakhgildyan V.I., Podzolkova N.M., Efimov M.C., Shipulina O.Yu., Karas'eva L.N. et al. Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (the opinion of the obstetrician-gynecologist, neonatologist and infectiologist). *Russkii*

- meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie (RMJ. Medical Review) 2018; 10: 45–50 (in Russ.)]
9. Blázquez-Gamero D., Izquierdo A.G., Del Rosal T., Baquero-Artigao F., Méndez N.I., Soriano-Ramos M. et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(4): 617–625. DOI: 10.1080/14767058.2017.1387890
 10. Kagan K.O., Enders M., Schampers M.S., Baeumel E., Hoopmann M., Geipel A., Berg C. et al. Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin (HIG) administered after a primary maternal CMV infection in early gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(3): 383–389. DOI: 10.1002/uog.19164
 11. Васильев В.В., Иванова Р.А., Ушакова Г.М., Рогозина Н.В. Алгоритмы диспансерного наблюдения детей с врожденными инфекционными заболеваниями в поликлинических условиях. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017; 96(1): 57–62. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-57-62 [Vasiliev V.V., Ivanova R.A., Ushakova G.M., Rogozina N.V. Algorithms for dispensary observation of children with congenital infectious diseases in outpatient conditions. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky)* 2017; 96(1): 57–62. DOI: 10.24110 / 0031-403X-2017-96-1-57-62 (in Russ)]
 12. Диагностика, лечение и профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. Под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор, 2016; 401–417. [Diagnosis, treatment and prevention of congenital cytomegalovirus infection. Clinical recommendations (protocols) on neonatology. Editor D.O. Ivanov SPb.: Inform-Navigator, 2016; 401–417 (in Russ.)]
 13. Анемии новорожденных; диагностика, профилактика, лечение. Под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор, 2016; 11–35. [Anemia of newborns; diagnosis, prevention, treatment. Editor D.O. Ivanov SPb.: Inform-Navigator, 2016; 11–35 (in Russ.)]

Поступила: 05.11.19

Received on: 2019.11.05

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.

Мутация гена *WT1* в 7-м экзоне у мальчика с нарушением формирования пола и двусторонней нефробластомой

Н.Р. Акрамов^{1,2}, И.В. Осипова³, А.М. Закирова², Э.И. Хаертдинов^{2,3}, Э.Л. Рашитова²

¹ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

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

³ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

WT1 gene mutation in exon 7 in boy with disturbance of the sex formation and the bilateral nephroblastoma

N.R. Akramov^{1,2}, I.V. Osipova³, A.M. Zakirova², E.I. Khaertdinov^{2,3}, E.L. Rashitova²

¹Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Представлен случай наблюдения пациента с мутацией в 7-м экзоне гена *WT1* с двусторонней метакриной опухолью Вильмса, нарушением формирования пола в виде мошоночной формы гипоспадии и двустороннего абдоминального крипторхизма, без нефропатии. Ребенку были выполнены хирургические операции: левосторонняя нефрэктомия, резекция нижнего полюса правой почки, двусторонняя орхопексия и двухэтапная коррекция гипоспадии. Через 7 лет от начала лечения и через 3 года после завершающей операции состояние ребенка оценено как удовлетворительное. Представленный случай по результатам проведенного молекулярно-генетического исследования не имеет ранее описанных аналогов и требует дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: дети, мутация гена *WT1*, двусторонняя нефробластома.

Для цитирования: Акрамов Н.Р., Осипова И.В., Закирова А.М., Хаертдинов Э.И., Рашитова Э.Л. Мутация гена *WT1* в экзоне 7 у мальчика с нарушением формирования пола и двусторонней нефробластомой. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(6): 94–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-94-97

The case of observing a patient with *WT1* gene mutation in exon 7 with bilateral Wilms metachronous tumor, disturbance of the sex formation in the form of scrotal hypospadias and bilateral abdominal cryptorchidism, without nephropathy, is presented. The child underwent surgical operations: left-sided nephrectomy, resection of the lower pole of the right kidney, bilateral orchiopexy and two-stage hypospadias correction. 7 years after the start of treatment and 3 years after the final operation, the condition of the child was estimated as satisfactory. The presented case by the results of the molecular genetic study has no previously described analogues and requires further observation.

Key words: children, *WT1* gene mutation, bilateral nephroblastoma.

For citation: Akramov N.R., Osipova I.V., Zakirova A.M., Khaertdinov E.I., Rashitova E.L. *WT1* gene mutation in exon 7 at the boy with disturbance of the sex formation and the double-sided nephroblastoma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(6): 94–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-94-97

С момента выхода в свет монографии «Mischqueschwulste der Niere», которую М. Вильмс опубликовал в 1899 г., наиболее частым солидным ново-

образованием мочевой системы у детей считается опухоль Вильмса — 10–26%, или 3,9–10,9 случая на 1 млн детей [1, 2]. В современной структуре опухолевой патологии заболевание встречается в 9% наблюдений у детей младше 1 года (4-е место) и лишь у 6% больных заболевание носит билатеральный характер [3]. Пик распространенности приходится на возраст младше 5 лет — 75,0% [4]. В настоящее время разработаны протоколы комплексного ведения пациентов с опухолью Вильмса (SIOP, NWTs) и при выявлении заболевания на ранних этапах результаты лечения успешны [5, 6]. Важно, что в этиологии данного онкологического заболевания имеет значение мутация гена *WT1*, расположенного на коротком плече 11-й хромосомы, в локусе 11p13 (позже были выявлены мутации и других генов).

С течением времени были описаны клинические случаи, обусловленные мутацией гена *WT1* и характеризующиеся сочетанием опухоли Вильмса и других

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Акрамов Наиль Рамилович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. Республиканской клинической больницы, проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6076-0181

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

Хаертдинов Эльмир Ильшатovich — асп. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8776-0325

Рашитова Элина Ленаровна — препаратор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1450-8254 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Осипова Илья Вагизовна — зав. отделением онкогематологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9833-5156 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

форм патологии с более тяжелым течением заболевания. В 1967 и в 1970 гг. один из таких синдромов с триадой проявлений: нефропатия, нарушение формирования пола и нефробластома — был представлен двумя специалистами и получил наименование синдром Denys–Drash [7, 8]. Синдром Frasier, также вызванный мутацией гена *WT1*, сочетает в себе нарушение формирования пола, нефротический синдром и гонадобластома [9]. Кроме того, нарушения в локусе 11p13 вызывают синдром WAGR, включающий опухоль Вильмса, анаридию, генитоурологические аномалии и умственную отсталость [10]. Все указанные заболевания имеют особенности клинических проявлений и течения.

Мы представляем клиническое наблюдение мальчика с мутацией гена *WT1*, двусторонней метакриальной опухолью Вильмса, нарушением формирования пола в виде мошоночной формы гипоспадии и двустороннего абдоминального крипторхизма, без нефропатии.

Клинический случай. Пациент родился 1 декабря 2011 г., второй ребенок в семье (первый мальчик не имеет урологического заболевания). После рождения у пробанда была выявлена экстрагенитальная патология в виде двустороннего крипторхизма и мошоночной формы гипоспадии. Ребенок готовился на плановое хирургическое лечение. Однако в возрасте 6 мес во время купания ребенка мама обнаружила опухолевидное образование в животе. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена опухоль брюшной полости.

Ребенок был госпитализирован в Детскую республиканскую клиническую больницу. По результатам обследования установлен диагноз «нефробластома слева T3NXM0. Двусторонняя брюшная ретенция яичек. Гипоспадия, мошоночная форма». 25.06.12 ребенку в возрасте 7 мес жизни произведена операция по удалению опухоли почки с одновременным низведением левого яичка в мошонку. Гистологическое исследование опухоли: смешанная нефробластома. Послеоперационный период протекал без осложнений и было принято решение не проводить послеоперационную полихимиотерапию.

Через 8 мес на контрольной компьютерной томограмме брюшной полости в нижнем полюсе правой почки выявлен очаг округлой формы диаметром 10 мм, в связи с чем проведена коррекция диагноза: «нефробластома двусторонняя метакриальная T4NXM0. Двусторонняя брюшная ретенция яичек. Гипоспадия, мошоночная форма. 17.06.13 проведена вторая операция — резекция нижнего полюса правой почки с опухолью. В дальнейшем были выполнены реконструктивные операции на половых органах: двухэтапная правосторонняя орхопексия и двухэтапная уретропластика.

Ежегодно ребенок проходит диспансерное наблюдение в Республиканском центре детской

урологии-андрологии на базе ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». По состоянию на март 2019 г. по результатам контрольного УЗИ патологии брюшной полости не выявлено, отмечена викарная гипертрофия оставшейся части правой почки. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу: размер полового члена соответствует возрасту, меатус открывается на головке полового члена, мочеиспускание свободное и безболезненное; гонады расположены в мошонке, левое размеры яичко соответствуют возрасту, правое яичко гипоплазировано. Состояние мочевыделительной системы по данным биохимических анализов крови, анализов мочи оценено как удовлетворительное. Протеинурия не выявлена. Уровень мочевины и креатинина в крови в пределах физиологической нормы.

В октябре 2017 г. в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва) у пациента был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями почек, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Анализ ДНК проведен методом парно-концевого чтения (2×125) со средним покрытием не менее 70–100×. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов с известным клиническим значением.

По заключению лаборатории выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 7-м экзоне гена *WT1* (chr11:32417947G>A), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 369-м кодоне (p.Arg369Ter, NM_024426.4). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Поскольку мутация нарушает синтез полноразмерного белка, она расценена как вероятно патогенная.

Обсуждение

Ключевым фактором в развитии синдромов Denys–Drash, Frasier и WAGR являются мутации в гене *WT1*. Важная роль этого гена в формировании мочеполовой системы была доказана в эксперименте на мышах: воздействие на ген приводило к отсутствию гонад и почек. Ген-супрессор *WT1* состоит из 10 экзонов и 9 интронов, имеет две функциональные области: транскрипционно-регулирующую (экзоны с 1-го по 6-й) и домен «цинковых пальцев» (экзоны с 7-го по 10-й).

При синдроме Denys–Drash мутации гена *WT1* чаще регистрируются в 8-м и 9-м экзонах. Реже встречаются мутации в других начальных экзонах локуса 11p13. В литературе представлено немного таких случаев, а классическая триада клинических проявлений неполная. Так, W. Bruening и соавт. [11] в 1992 г. описали случай мутации

в 7-м экзоне у пациента женского рода с нефропатией, но без онкологической патологии и нарушения формирования пола.

Г. Auber и соавт. [12] в 2003 представили несколько наблюдений, в том числе с мутацией в гене *WT1* в 3, 4 и 7-м экзонах. В частности, у одного пациента с кариотипом 46 XY в 7-м экзоне была выявлена точечная мутация, которая привела к формированию стоп кодона. Клинически заболевание проявлялось двусторонним паховым крипторхизмом (при этом в 19-месячном возрасте отмечалась гипоплазия яичек, а в 16 лет — тестикулярная недостаточность), женским строением гениталий в виде влагалища (матка отсутствовала), двусторонней опухолью Вильмса без нефротического синдрома (были выполнены односторонняя нефрэктомия и резекция контралатеральной почки) [12]. А. Takata и соавт. [13] также упоминают в своем исследовании двух пациентов с мутацией в 7-м экзоне: один пациент мужского пола (46 XY) с манифестацией нефротического синдрома в возрасте 2 лет с быстрым прогрессированием до терминальной стадии, но без опухоли Вильмса и нарушения формирования пола; второй (кариотип 46 XY) — с клиническими проявлениями нефропатии, нарушением формирования пола с женскими гениталиями и без опухоли Вильмса [13]. В литературе имеются другие описания мутаций гена *WT1* в нехарактерных экзонах, но имеющих схожую симптоматику с синдромом Denys–Drash [14–17].

Представленные сообщения о клинических случаях, связанных с различными мутациями гена *WT1* и имеющих неклассические проявления, позволяют объединить их термином «неполный синдром Denys–Drash», как предложили N. Bardeesy и соавт. [18]. Авторы в 1994 г. использовали данный термин при описании пациентов с нефропатией, нарушением формирования пола или опухолью Вильмса [13, 18]. Кроме того, имеются публикации случаев неполного синдрома Frasier, но при этом ключевым проявлением служит нефротический синдром как наиболее тяжелый фактор, не поддающийся медикаментозной терапии и купирующийся только после пересадки почки.

В аналитических многоцентровых исследованиях [12–14, 17] четко прослеживаются клинические описания нефропатии с нарушением формирования пола и/или опухолью Вильмса. Во всех случаях ведущим является нефротический синдром. Наблюдение классического синдрома Denys–Drash представили J. Weaver и соавт. [19] из детской больницы Вашингтона. У пациента с кариотипом 46 XY были диагностированы дисгенезия гонад, терми-

нальная стадия болезни почек и двусторонняя опухоль Вильмса. Диагноз подтвержден при выявлении мутации *WT1* в 8-м экзоне в зоне 2 «цинкового пальца»; выполнены билатеральная нефрэктомия и билатеральная гонадэктомия [19].

По сообщениям некоторых авторов, при мутациях в нехарактерных экзонах нефротический синдром может манифестировать позже или не проявляться. К примеру, специалисты из детской больницы Денвера (США) описали случай мутации в 6-м экзоне гена *WT1* у пациента с кариотипом 46 XY, неполным синдромом нечувствительности андрогенов, двусторонней опухолью Вильмса (были выполнены левосторонняя нефрэктомия и правосторонняя резекция почки) без нефротического синдрома [20]. Отсутствие нефропатии также отмечено группой исследователей из Германии [21] — у 3 из 53 больных, вошедших в исследование, отсутствовала протеинурия. У 2 пациентов с кариотипом 46 XY имели мутация в 1-м экзоне и двусторонняя опухоль Вильмса. В одном случае у пациента с мутацией во 2-м экзоне и с нарушением формирования пола (кариотип 46 XY) онкологическая патология отсутствовала.

Сообщается о больном с мутацией в 6-м экзоне гена *WT1* с нестандартной клинической картиной [22]. В связи с выявлением односторонней опухоли Вильмса ему была выполнена нефрэктомия. Позже был обнаружен патологический процесс в единственной оставшейся почке, но после гистологического исследования онкологический процесс был исключен и диагностирована дисплазия почечной ткани. Однако в возрасте 15 лет были установлены признаки нефропатии, которые со временем усилились. Потребовался гемодиализ, затем пересадка почки.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость генетического исследования у больных с опухолью Вильмса и нефропатией. М. J. Finken и соавт. [23] предлагают пересмотреть предложения, высказанные В. Kohler и соавт. [24], и проводить генетические исследования всем пациентам с дисгенезией гонад, даже в отсутствие патологии почек, а не только больным с кариотипом 46 XY, дисгенезией гонад, структурными изменениями почек и/или протеинурией.

Заключение

Представленный нами клинический случай не имеет ранее описанных аналогов и требует дальнейшего наблюдения. Для более полного понимания тактики ведения пациентов с мутациями гена *WT1* необходимо расширение международных баз данных по мутациям указанного гена.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. National Wilms' Tumor Study Committee. Wilms' tumor: status report, 1990. *J Clin Oncol* 1991; 9: 877–887. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.5.877
2. Stefan D.C. Patterns of distribution of childhood cancer in Africa. *J Trop Pediatr* 2015; 61(3): 165–173. DOI: 10.1093/tropej/fmv005
3. Кулева С.А., Имянитов Е.Н. Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика. *Онкопедиатрия* 2017; 4(4): 283–289. [Kulyova S.A., Imyanitov E.N. Wilm's Tumor: Syndrome-based and Molecular Diagnostics. *Onkopediatriya* 2017; 4(4): 283–289 (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v4i4.1814.
4. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *Cancer J Clin* 2014; 64: 83–103. DOI: 10.3322/caac.21219
5. Green D.M. The treatment of stages I–IV favorable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1366–1372. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.008
6. Weirich A., Ludwig R., Graf N., Abel U., Leuschner I., Vujanic G.M. et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol* 2004; 15: 808–820. DOI: 10.1093/annonc/mdh171
7. Denys P., Malvaux P., van den Berghe H., Tanghe W., Proesmans W. Association d'un syndrome anatomo-pathologique de pseudohermaphrodisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Franc Pediatr* 1967; 24: 729–739.
8. Drash A., Sherman F., Hartmann W.H., Blizard R.M. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970; 76: 585–593. DOI: 10.1016/s0022-3476(70)80409-7
9. Frasier S.D., Bashore R.A., Mosier H.D. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins. *J Pediatr* 1964; 64: 740–745. DOI: 10.1016/s0022-2476(64)80622-3
10. Miller R.W., Fraumeni J.F.Jr., Manning M.D. Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *New Eng J Med* 1964; 270: 922–927. DOI: 10.1056/NEJM196404302701802
11. Bruening W., Bardeesy N., Silverman B.L., Cohn R.A., Machin G.A., Aronson A.J. et al. Germline intronic and exonic mutations in the Wilms' tumour gene (*WT1*) affecting urogenital development. *Nat Genet* 1992; 1(2): 144–148. DOI: 10.1038/ng0592-144
12. Auber F., Lortat-Jacob S., Sarnacki S., Jaubert F., Salomon R., Thibaud E. et al. Surgical management and genotype/phenotype correlations in *WT1* gene-related diseases (Drash, Frasier syndromes). *J Pediatr Surg* 2003; 38(1): 124–129. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50025
13. Takata A., Kikuchi H., Fukuzawa R., Ito S., Honda M., Hata J. Constitutional *WT1* correlate with clinical features in children with progressive nephropathy. *J Med Genet* 2000; 37(9): 698–701. DOI: 10.1136/jmg.37.9.698
14. da Silva T.E., Nishi M.Y., Costa E.M., Martin R.M., Carvalho F.M., Mendonça B.B., Domenice S. A novel *WT1* heterozygous nonsense mutation (p.K248X) causing a mild and slightly progressive nephropathy in a 46,XY patient with Denys–Drash syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(8): 1311–1315. DOI: 10.1007/s00467-011-1847-4
15. Fukuzawa R., Sakamoto J., Heathcott R.W., Hata J.I. A necropsy case of Denys–Drash syndrome with a *WT1* mutation in exon 7. *J Med Genet* 2002; 39(8):e48. DOI: 10.1136/jmg.39.8.e48
16. Jeanpierre C., Bérout C., Niaudet P., Junien C. Software and database for the analysis of mutations in the human *WT1* gene. *Nucleic Acids Res* 1998; 26(1): 271–274. DOI: 10.1093/nar/26.1.271
17. Little M., Wells C. A clinical overview of *WT1* gene mutations. *Hum Mutat* 1997; 9(3): 209–225. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:3<209::AID-HUMU2>3.0.CO;2-2
18. Bardeesy N., Zabel B., Schmitt K., Pelletier J. *WT1* mutations associated with incomplete Denys–Drash syndrome define a domain predicted to behave in a dominant-negative fashion. *Genomics* 1994; 21(3): 663–664. DOI: 10.1006/geno.1994.1333
19. Weaver J., Rove K.O., Meenakshi-Sundaram B., Vricella G.J. Genetic testing proves crucial in case of ambiguous genitalia and renal masses. *Urology* 2019; 125: 194–196. DOI: 10.1016/j.urol.2019.03.011
20. Chiang P.W., Aliaga S., Travers S., Spector E., Tsai A.C. Case report: *WT1* exon 6 truncation mutation and ambiguous genitalia in a patient with Denys–Drash syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1): 103–106. DOI: 10.1097/MOP/0b013e-3282f357eb
21. Lehnhardt A., Karnatz C., Ahlenstiel-Grunow T., Benz K., Benz M.R., Budde K. et al. Clinical and molecular characterization of patients with heterozygous mutations in Wilms tumor suppressor gene 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(5): 825–831. DOI: 10.2215/CJN.10141014
22. Dattolo P., Allinovi M., Iatropoulos P., Michelassi S. Atypical clinical presentation of a *WT1*-related syndrome associated with a novel exon 6 gene mutation. *BMJ Case Rep* 2013; 27: 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-009543
23. Finken M.J., Hendriks Y.M., van der Voorn J.P., Veening M.A., Lombardi M.P., Rotteveel J. *WT1* deletion leading to severe 46,XY gonadal dysgenesis, Wilms tumor and gonadoblastoma: case report. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(3): 211–216. DOI: 10.1159/000368964
24. Köhler B., Biebermann H., Friedsam V., Gellermann J., Mäier R.F., Pohl M. et al. Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (*WT1*) in patients 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1131–E1136. DOI: 10.1210/jc.2010-2804

Поступила: 28.10.19

Received on: 2019.10.28

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Острый фокальный бактериальный нефрит

В.И. Кириллов¹, Н.А. Богданова¹, С.Ю. Никитина², А.В. Жуковская¹, М.А. Никитин¹¹ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия;²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Acute focal bacterial nephritis

V.I. Kirillov¹, N.A. Bogdanova¹, S.Yu. Nikitina², A.V. Zhukovskaya¹, M.A. Nikitin¹¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;²Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

Представлено описание 13 клинических случаев острого фокального бактериального нефрита у детей в возрасте от 1 года до 4 лет 8 мес (2,6±1,1 года), составивших 1,61% от госпитализированных пациентов по поводу острой инфекции мочевых путей в соответствии с существующими представлениями о данной патологии.

Острый фокальный бактериальный нефрит — редкий вариант острого пиелонефрита, способный трансформироваться в гнойный процесс, сопровождается неспецифическими признаками острой мочевой инфекции со стойкой лихорадкой и признаками системной воспалительной реакции, который распознается с помощью визуализирующих технологий. При ультразвуковом исследовании в случае острого фокального бактериального нефрита обычно обнаруживаются очаги повышенной эхогенности в одной из почек и/или признаки нефромегалии. Резервным методом диагностики патологии служит компьютерная томография. Адекватная терапия острого фокального бактериального нефрита должна включать обязательное внутривенное введение антибиотиков на протяжении не менее 3 нед, что позволяет добиваться благоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: дети, острый фокальный бактериальный нефрит, острая лобарная нефрония, ультразвуковое исследование почек, гиперэхогенные фокальные изменения, антибиотическое лечение.

Для цитирования: Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю., Жуковская А.В., Никитин М.А. Острый фокальный бактериальный нефрит. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 98–105. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-98-105

A description of 13 clinical cases of acute focal bacterial nephritis in children aged from 1 year to 4 years and 8 months (2.6±1.1 years), made up 1.61% from hospitalized for acute urinary tract infections in accordance with existing ideas about this pathology, is presented.

Acute focal bacterial nephritis is a rare variant of acute pyelonephritis that can transform into a purulent process, accompanied by nonspecific signs of acute urinary infection with persistent fever and signs of a systemic inflammatory response, which is recognized by visualization technologies. Ultrasound investigation in the case of acute focal bacterial nephritis usually reveals focuses of hyperechogenicity of one of the kidneys and/ or signs of nephromegaly. The reserve method for diagnosing pathology is the computerized tomography. Adequate treatment of acute focal bacterial nephritis must include mandatory intravenous administration of antibiotics for at least 3 weeks, which allows for a favorable outcome of the disease.

Key words: children, acute focal bacterial nephritis, acute lobar nephronia, nephrosonography, hyperechogenic focal changes, antibiotic treatment.

For citation: Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Nikitina S.Yu., Zhukovskaya A.V., Nikitin M.A. Acute focal bacterial nephritis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 98–105 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-98-105

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Кириллов Владимир Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, ORCID: 0000-0003-0287-6340 nabogdanova@list.ru

Богданова Наталья Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, ORCID: 0000-0002-8833-9134

Никитина Светлана Юрьевна — к.м.н., зав. нефрологическим отделением Детской городской клинической больницы святого Владимира Департамента здравоохранения Москвы 107014 Москва, ул. Рубцово-Дворцовая, д. 1/3

Жуковская Александра Владимировна — асс. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Никитин Михаил Андреевич — студент лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Острый фокальный бактериальный нефрит, впервые описанный А.Т. Rosenfield и соавт. [1] в 1979 г. — редкое нефрологическое заболевание.

В литературе встречаются единичные описания случаев острого фокального бактериального нефрита, число которых до 2005 г., по сводным данным С.Н. Cheng и соавт. (2006) [2], составило в общей сложности 70. В совокупности с более поздними источниками накоплено 255 наблюдений данной патологии в педиатрической практике [2–4]. Истинную частоту острого фокального бактериального нефрита сложно определить в связи с отсутствием полномасштабных эпидемиологических исследований. Распространенность этого заболевания среди пациентов с инфекцией мочевой системы колеблется от 1,1 до 14,2% [5–8] с широким возрастным диапазоном. Это связано с неоднозначностью пред-

ставлений о диагностических критериях острого фокального бактериального нефрита, и постоянно увеличивающаяся частота его выявления обусловливается прогрессом в визуализирующих технологиях.

По своей сути острый фокальный бактериальный нефрит — вариант острого пиелонефрита, сопровождающегося такими неспецифическими симптомами, как быстрое ухудшение состояния с высокой лихорадкой, поясничный или абдоминальный болевой синдром, признаки системной воспалительной реакции в виде лейкоцитоза, высокий С-реактивный белок, наличие мочевого синдрома в виде пиурии и бактериурии [2–5, 9]. К отличительным особенностям данной нефропатии, дающей основание для отнесения ее к особым вариантам острого пиелонефрита, следует отнести, как правило, односторонние фокальные изменения в почечной паренхиме одной или нескольких долей почки, которые поначалу визуализировались с помощью ультразвукового исследования [1], а впоследствии и по результатам компьютерной томографии [10]. Необходимость выделения данной патологии, не имеющей ярких отличительных признаков, диктуется вероятностью ее трансформации в деструктивный гнойный процесс [4, 11, 12].

Цель исследования: представление собственного опыта ведения детей с острым фокальным бактериальным нефритом в совокупности с анализом сведений литературы о данной патологии.

Характеристика детей и методы исследования.

Диагноз острого фокального бактериального нефрита был установлен у 13 пациентов в возрасте от 1 года до 4 лет 8 мес ($2,6 \pm 1,1$ года) с соотношением полов мальчики:девочки 3:10, что составило 1,61% от 812 детей, госпитализированных по поводу острой инфекции мочевых путей за период с октября 2014 г. по октябрь 2016 г. (табл. 1). У 3 пациентов в прошлом с давностью от 9 мес до 1 года отмечался характерный для инфекции мочевой системы мочевой синдром, нозологию которого по анамнестическим сведениям установить не удалось. В остальных случаях (в том числе, у 1 ребенка после острого респираторного заболевания) указанная нефропатия развилась при ранее нормальных анализах мочи.

Наличие воспалительного процесса в органах мочевой системы определяли на основании результатов обследования, объем которых регламентировался Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевых путей [13], а конкретно данной нефропатии — на основании характерных изменений, устанавливаемых при ультразвуковом исследовании почек. Это исследование проводили на аппарате ACUSON/Sequoia 512 (США), оснащенный мультичастотными датчиками до 4–17 МГц конвексного и линейного сканирования в первый день посту-

пления в стационар, а в дальнейшем — с интервалами, зависящими от клинического статуса (максимальный интервал 2 сут) с обязательным контролем на момент выписки. Во всех случаях использовали режим «серой шкалы» (В-режим) с измерением длины почек при продольном сканировании, их толщины при поперечном исследовании на уровне ворот, которые сравнивали с возрастными нормативами [15], а также определением степени эхогенности фокальных изменений и их поперечных размеров, признаков отека слизистой оболочки лоханки. Для исследования почечного кровотока применяли режимы цветового доплеровского картирования. Из рентгенологических методов проведена микционная цистоуретерография у 3 детей через 1 мес после нормализации анализов мочи. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программ Statistica 5.5. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Согласно данным, приведенным в табл. 1, наиболее ярким и частым проявлением острого фокального бактериального нефрита была фебрильная лихорадка продолжительностью до 14 дней на момент обращения ($5,15 \pm 3,59$ дня), что согласуется с данными С.Н. Спенг и соавт. (2010) [3]. Те же авторы установили, что длительность фебрильной лихорадки при остром фокальном бактериальном нефрите до лечения и на фоне антибактериальной терапии статистически значимо превышала этот показатель у детей с типичным пиелонефритом ($p < 0,001$; $p < 0,001$) и уросепсисом ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

Болевой синдром, включая положительный симптом поколачивания, встретился у 3 пациентов, т.е. реже, чем по данным литературы (до 40%) [4, 5], что может быть связано с более старшим возрастом больных, наблюдаемых этими авторами. Наличие болей в животе и других признаков желудочно-кишечных нарушений (тошнота, рвота) может затруднить своевременную диагностику данной патологии. Признаки воспаления в нижних отделах мочевой системы (дизурия, вульвит, синехии), а также мутная моча отмечались по отдельности сравнительно редко (хотя в совокупности наблюдались у 8 из 13 детей) и не могли быть определяющими в установлении диагноза острого фокального бактериального нефрита.

Заслуживает внимания не встретившаяся нам редкая неврологическая симптоматика, расцениваемая при манифестации как менингеальные проявления, но без воспалительных изменений и роста бактерий в спинномозговой жидкости и с последующей быстрой нормализацией состояния, описанная при остром фокальном бактериальном нефрите в 11 наблюдениях [4, 5, 16–18]. Кроме того,

Таблица 1. Клинические и лабораторные характеристики 13 детей с острым фокальным бактериальным нефритом
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of 13 children with acute focal bacterial nephritis

№	Возраст/ пол	ИМС	Длительность лихорадки (дни)	Клиника		Данные лабораторного исследования						
				Лихорадка (°С)	Другие	СРБ мг/л	Нв г/л	Л *10 ⁹ /л	ЛФ %	СОЭ мм/ч	Белок г/л	Моча Л п/зр.
1	3 г 1 мес/Д	10 мес	3	39	Дизурия	175	122	19,9	↓**	37	0,3	Сплошь
2	2 г 7 мес/Д	Впервые	5	38,5	Боли в животе	76,3	104	29,8	↓	37	Нет	Сплошь
3	4 г 4 мес/М	9 мес	5	40,0	Мутная моча	+	116	16,9	N	55	0,2	5–9
4	1 г 8 мес/Д	Впервые	5	39,2	Вульвит	110	110	11,0	↓	38	0,2	10–12
5	1 г 9 мес/Д	После ОРЗ	3	39,0	Дизурия	45,5	110	13,7	↓	55	0,2	20–25
6	1 г 10 мес/Д	Впервые	3	38,9	Мутная моча	32,6	89	12,3	↓	57	0,61	Сплошь
7	1 год/М	Впервые	3	40,2	Мутная моча	48,3	95	6,5	↓	48	0,2	7–12
8	1 г 10 мес/Д	Впервые	3	39,5	Нет	6,5	99	14,6	↓	62	0,2	19–20
9	1 г 4 мес/Д	1 год	3	38,9	Синехии	165	127	12,6	↓	36	0,28	Сплошь
10	4 г 3 мес/Д	Впервые	2 недели	39,0	(+)СП	Отрица- тельный	133	19,6	↓	47	0,1	10–15
11	2 г 10 мес/М	Впервые	7	39,0	Нет	НО	108	9,4	↓	32	0,1	50–60
12	3 г 4 мес/Д	Впервые	4	40,0	Нет	23,5	128	9,8	↓	52	Нет	Единичные
13	4 г 8 мес/Д	Впервые	2 недели	38,8	Дизурия (+) СП	Отрица- тельный	109	16,1	↓	26	Нет	30–40
Всего: колебания	1 г–4 г 8 мес	–	3–14 дней	38,8–40,2	–	0,5–175 (n=8)	89–133	6,5–29,8	–	26–62	0–0,61	Единичные – Сплошь
M±SD	2,68±1,12	–	5,53±2,98	39,29±0,38	–	75,68±59,64	111,54±13,17	14,78±6,98	12	45,32±10,78	0,18±0,18	–
Откл. от N	–	–	–	13 (1,0)	10 (0,77)–	10 (0,77)–	6 (0,46)	10 (0,77)	(0,92)	13 (1,0)	10 (0,77)	11 (0,85)

Примечание: ИМС – инфекция мочевой системы; СРБ – С-реактивный белок; * – качественная реакция; ** – трактование с учетом возрастных нормативов [14]; ↓ сниженные значения; (+) СП – положительный симптом поколачивания; НО – не определялся; Л – лейкоцитоз; Нв – гемоглобин; ЛФ – лимфоциты; Э – эритроциты; п/зр – поля зрения; N – норма; М – мальчик, Д – девочка.

Y. Fujiwara и соавт. [19] описали 4 случая сопровождающей острый фокальный бактериальный нефрит новой патологии — острой энцефалопатии с обратимыми изменениями селезенки (Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenic lesions — MERS), характеризующейся легким клиническим течением с благоприятным исходом и ассоциированной главным образом с вирусными инфекциями и редко с *Escherichia coli*.

Как видно из табл. 1, характерными для наблюдаемых случаев были, как правило, сочетанные лабораторные признаки системной воспалительной реакции: высокие уровни С-реактивного белка, СОЭ и лейкоцитоз, что соответствует данным литературы [4, 5], а, по сведениям С.Н. Cheng и соавт. (2010) [3], содержание первого из них при остром фокальном бактериальном нефрите статистически значимо ($p < 0,001$) превосходило аналогичные показатели при типичном остром пиелонефрите и было сопоставимо с уросепсисом.

У всех пациентов в клинических анализах крови отмечалась лимфопения не только в процентном отношении, но и в пересчете на абсолютное количество лимфоцитов из-за имевшегося лейкоцитоза (на что уже обращалось внимание в наших предыдущих исследованиях). Лимфопения расценивалась как признак иммунодефицита, сопровождающийся снижением числа Т-лимфоцитов и подавляющим действием аутосыворотки на реакцию бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином [20]. Косвенным подтверждением последнего феномена служит описанный Т. Akiba и соавт. [18] случай острого фокального бактериального нефрита с 20-кратным увеличением концентрации в сыворотке интерферона-гамма, который, как известно, дает антипролиферативный эффект, в том числе по отношению к митоген-стимулированным лимфоцитам [21].

Примерно в половине случаев нами были зарегистрированы низкие уровни гемоглобина, что может быть связано с установленным С.Н. Cheng и соавт. [3] наличием в изолятах *E. coli*, выделенных из образцов мочи у детей с острым фокальным бактериальным нефритом, сидерофор-кодирующих детерминант, ответственных за потребление железа.

В большинстве случаев (за исключением 1 ребенка) нами был отмечен мочевого синдром, чаще в виде лейкоцитурии (>5 лейкоцитов в поле зрения), реже — протеинурии (0,1–0,61 г/л в норме менее 0,033 г/л). В то же время при остром фокальном бактериальном нефрите существует достаточно высокая вероятность (до половины случаев) нормальных анализов мочи, что может создавать в сочетании с неспецифическими клинико-лабораторными признаками этого заболевания трудности в своевременной диагностике данной нефропатии.

При бактериологическом исследовании мочи мы не обнаружили бактериурии, так как все паци-

енты на момент госпитализации получали антибактериальные средства, стерилизующие мочу, по данным А. Hoberman и соавт. [22], в течение 24 ч. Тенденция к снижению частоты высева урофлоры, характерная для всех вариантов инфекции мочевой системы, прослеживается у детей с острым фокальным бактериальным нефритом. Так, по совокупным данным А. Klag и соавт. [5], к 1991 г. за предшествующие 14 лет положительные посевы мочи зарегистрированы в 90% случаев, по результатам собственных наблюдений того же автора в 1996 г. — в 84%, а к 2013 г. частота их снизилась до 55% [4].

В случае положительных результатов посевов мочи доминирующие позиции занимает *E. coli* с частотой обнаружения, по данным С.Н. Cheng и соавт. [3], до 97%, значительно опережая другие такие микроорганизмы, как *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus*, *Citrobacter* [1, 23–25]. Необходимо отметить значительно большую пропорцию *E. coli* при остром фокальном бактериальном нефрите по сравнению традиционным пиелонефритом, при котором вероятность обнаружения микроорганизма находится в пределах 50% [26, 27].

Сравнительный генотипический анализ вирулентных свойств изолятов *E. coli*, выделенных из образцов мочи пациентов с острым фокальным бактериальным нефритом, выявил высокую распространенность ряда генов (*papAH*, *papC*, *papEF*, *papGII*), кодирующих фимбриальные адгезины, по сравнению с типичным острым пиелонефритом, без существенных различий по так называемому суммарному вирулентному показателю между данными нефропатиями. В то же время при указанных вариантах инфекции мочевой системы, а также при уросепсисе отмечена значительно большая, чем при цистите, частота выявления 12 генов *E. coli*, ассоциированных с целым рядом вирулентных характеристик возбудителя: особыми фимбриальными адгезинами, синтезом капсулы, инвазивными свойствами, резистентностью в сыворотке, а также с регионом ингибитора активатора плазминогена, что, по мнению авторов, в дальнейшем может стать основной для профилактических вмешательств против тяжелых почечных инфекций [3].

При микционной цистоуретерографии у одного из 3 детей был диагностирован дилатирующий вариант пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМРЗ). У других авторов частота пузырно-мочеточникового рефлюкса при остром фокальном бактериальном нефрите составила от 3 до 50% [3–5], т.е. явилась сопоставимой с показателями у детей с острым пиелонефритом в общей клинической практике [28]. Это служит основанием для предположения о преимущественно восходящем пути инфицирования, не исключая, по мнению К. Saito и соавт. [4], вероятность гематогенного заноса микроорганизмов

(в частности, из респираторного тракта), подтверждаемого редкими (5–8%) случаями бактериемии, главным образом, с высевом *E. coli* [2, 6, 7]. Приблизительно у 1/3 взрослых пациентов при остром фокальном бактериальном нефрите наблюдается бактериемия [1, 29].

Основным диагностическим методом, позволяющим отличить острый фокальный бактериальный нефрит от типичного пиелонефрита, стало ультразвуковое исследование почек, результаты которого суммированы в табл. 2. К наиболее яркой изобразительной характеристике патологии относились нечетко отграниченные очаги в виде неправильной формы участков, повышенной эхогенности в среднем ($n=8$) и верхнем сегментах ($n=5$) паренхимы одной из почек. У одного ребенка подобные очаги локализовались одновременно в верхней и нижней областях левой почки. Эти участки при цветовом доплеровском картировании выглядели как гипо- или аваскулярные. Размеры фокусов при поперечном сканировании колебались от 15 до 30 мм и в среднем составили 20 мм.

Заслуживает внимания преобладание поражения левой почки (левая почка:правая почка = 2,2:1), что служит косвенным подтверждением наиболее вероятного инфицирования мочевого тракта при остром фокальном бактериальном нефрите ретроградным путем, с учетом того, что сопоста-

вимые показатели соотношения сторон локализации пузырно-мочеточникового рефлюкса 1,7:1 установлены В.В. Длинном и соавт. [30] и 1,6:1 – по собственным наблюдениям [31]. В то же время, как показал статистический анализ, размеры фокусов в правой почке ($25,25 \pm 2,42$ мм) статистически значимо превышали параметры левой ($18,22 \pm 2,69$; $p=0,041$). У 2 пациентов (№ 1 и №3) в пределах указанных очагов отмечались мелкие (2–3 мм) гипоехогенные участки, расцениваемые в качестве жидкостного компонента воспаления, или так называемой предеструктивной фазы острого пиелонефрита [13].

Во всех случаях при ультразвуковом исследовании наблюдалось увеличение длины пораженной почки по сравнению с возрастными нормативами ($M \pm SD$) [15]. При этом у 7 из 13 детей увеличение длины превышало средние возрастные нормативы на 1–2 стандартные отклонения (SD), что в абсолютном выражении составило от 5 до 20 мм. Реже определялось увеличение толщины почек; только у 6 пациентов оно составило более 1 SD по сравнению с нормой. В 6 случаях отмечены признаки пиелита в виде двухконтурности стенок лоханки.

Ультразвуковое исследование почек в режиме «серой шкалы» достаточно надежный метод диагностики острого фокального бактериального нефрита; с помощью этого исследования визуализировали в 70–90% случаев гиперэхогенные участки

Таблица 2. Эхографические изменения почек у детей ($n=13$) при остром фокальном бактериальном нефрите

Table 2. Ultrasonographic renal features in children ($n=13$) with acute focal bacterial nephritis

№	Локализация фокуса повышенной эхогенности	Размер фокуса, мм	Длина почек $M \pm SD^*$, мм	Гипоехогенные очаги	Признаки пиелита
1	П в/с	30	$M+2,94 SD$	+	+
2	П с/с	20	$M+1,23 SD$	–	+
3	П в/с	30	$M+2,05 SD$	+	–
4	П с/с	20	$M+1,20 SD$	–	–
5	Л с/с	18	$M+1,03 SD$	–	–
6	Л с/с	17	$M+1,37 SD$	–	+
7	П с/с	21	$M+1,32 SD$	–	–
8	Л в/с	17	$M+2,83 SD$	–	–
9	Л с/с	23	$M+3,44 SD$	–	+
10	Л с/с	28	$M+1,80 SD$	–	+
11	Л с/с	23	$M+1,71 SD$	–	–
12	Л с/с	15	$M+3,83 SD$	–	–
13	Л н/с в/с	15 15	$M+5,24 SD$	–	++
Всего	Л:П = 9:4 в/с = 5 с/с = 8 н/с = 1	min 15 – max 30 $M \pm SD = 20,38 \pm 4,49$	$>M+1,0-2,0 SD, n=7$ $>M+2,0-3,0 SD, n=3$ $>M+3 SD, n=3$	$n=2 (q=0,15)$	$n=6 (q=0,46)$

Примечание. * – по нормативам размеров почек [16]. П – правая почка; Л – левая почка; в/с – верхний сегмент; с/с – средний сегмент; н/с – нижний сегмент; – – признак отсутствует; + – признак имеется; q – частота.

в почечной ткани, реже — участки со сниженной эхоплотностью [7, 32]. Эхогенность фокальной массы зависит от временной последовательности воспалительных изменений, т.е. ее повышение характерно для ранних стадий острого фокального бактериального нефрита, а гипоехогенные участки появляются позднее [25, 33] в качестве предеструктивной фазы острого пиелонефрита [12].

В еще большей степени диагностическая значимость ультразвукового исследования почек повышается при такой дополнительной характеристике, как нефромегалия, при которой чувствительность метода достигает 95% [6]. Как правило, при использовании режима цветового доплеровского картирования отмечаются признаки снижения почечного кровотока в участках измененной эхогенности [4, 34].

Компьютерная томография выявляет при остром фокальном бактериальном нефрите участки сниженной контрастности паренхимы, имеющие клинообразную форму с так называемой макроисчерченностью [6, 35], что позволило авторам считать этот метод «золотым стандартом» диагностики данной нефропатии. Тем не менее следует отнести компьютерную томографию к методам, альтернативным ультразвуковым исследованиям в педиатрии, вследствие не только опасности лучевой нагрузки, но и вариабельности результатов [8, 25]. Подобное заключение основано прежде всего на том, что в большинстве описанных педиатрических случаев острого фокального бактериального нефрита компьютерная томография, выявляющая указанные признаки, проводилась только у пациентов с сонографическими изменениями: фокальной массой и/или нефромегалией [3–5]. В отсутствие признаков патологии по данным ультразвукового исследования вероятность обнаружения томографических изменений составляет лишь 3% [6]. Указанные обстоятельства позволяют присоединиться к мнению ряда авторов [5, 6] о необходимости компьютерной томографии только в тех случаях, когда ультразвуковое исследование не дает результатов, а сохраняющиеся на фоне антибактериальной терапии клинические признаки (в частности, фебрилитет) свидетельствуют о тяжелой патологии почек. В собственном исследовании, базирующемся на ультразвуковой диагностике с мониторингом фокальных изменений в почках, продемонстрировано на фоне адекватной терапии благоприятное течение острого фокального бактериального нефрита, не потребовавшее применения компьютерной томографии.

Лечение пациентов с острым фокальным бактериальным нефритом включало внутривенное применение антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов третьего поколения с последующим

переходом на пероральный прием и одновременным назначением метронидазола общей продолжительностью 3 нед. В качестве поддерживающей терапии использовали нитрофурановые и хинолоновые препараты, а также ко-тримоксазол. Этиотропные средства сочетали с инфузионной терапией глюкозо-новокаиновой смесью на протяжении 3–5 дней.

Течение заболевания характеризовалось нормализацией клинического статуса (купирование лихорадки и болевого синдрома) в течение 2–10 дней ($3,62 \pm 2,39$), а также постепенным исчезновением мочевого синдрома на протяжении максимально до 3 нед ($11,24 \pm 2,39$ нед). Ультразвуковой мониторинг через 10–20 дней ($13,77 \pm 2,99$ дня) с момента госпитализации позволил установить сокращение размеров почек в 9 из 13 случаев без их нормализации, размывание контуров без явного снижения плотности гиперэхогенных фокусов, сохранения признаков пиелита и отсутствие динамики гипоехогенных участков. При контрольном обследовании 8 детей через 3–6 мес фокальные массы и признаки нефромегалии исчезли и произошло восстановление почечного кровотока.

Используемая нами тактика антибактериальной терапии с необходимостью внутривенного введения препаратов расценивается во многих исследованиях как наиболее эффективное мероприятие при остром фокальном бактериальном нефрите, надежно купирующее проявления заболевания [2, 4, 5, 8, 25]. Считается целесообразным заменять парентеральные инфузии антибиотиков их таблетированными формами через 2–3 дня после ликвидации лихорадки.

С.Н. Cheng и соавт. [2] показали стойкое купирование признаков острого фокального бактериального нефрита со стерилизацией мочи при 3-недельном использовании антибиотиков в отличие от 2-недельных курсов, на фоне которых у 17% детей отмечено обострение заболевания с персистенцией возбудителей. Это позволило авторам считать первую схему лечения наиболее эффективной ($p=0,01$). Статистически доказанными причинами неудач 2-недельных курсов были значительно большая длительность лихорадки в анамнезе ($p=0,04$) и частота высева *E. coli* ($p=0,03$).

Трехнедельной продолжительности лечения антибиотиками мы придерживались в собственных наблюдениях, показавших надежность данной схемы, в том числе у 10 из 13 детей с исходной длительностью лихорадки 3 дня и более. Необходимость длительных курсов препаратов — отличительная особенность лечения при данной нефропатии по сравнению с 7, 10 и 14-дневными курсами уросептиков, достаточными для купирования острого пиелонефрита в общей клинической практике [2, 13, 22], тем более что при этой терапии практически у всех детей фебрилитет купируется в течение 72 ч [35].

Закключение

Приведенные клинические случаи характеризуют острый фокальный бактериальный нефрит, редкий вариант острого пиелонефрита с быстрым развертыванием симптоматики воспалительного процесса в почечной ткани, проявляющейся фебрильной лихорадкой и ухудшением общего состояния в отсутствие специфических проявлений поражения почек. Сопутствующие изменения в анализах мочи имеют

мало отличий от наблюдаемых при других вариантах инфекции мочевой системы. Патогномичным для данной нефропатии является визуализируемый очаг воспалительного инфильтрата в одной из почек, который обуславливает необходимость ультразвукового мониторинга для исключения трансформации в деструктивный процесс. Активное антибактериальное лечение и инфузионная терапия позволяют добиваться благоприятного исхода заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rosenfield A.T., Glickman M.G., Taylor K.J., Grade M., Hodson J. Acute focal bacterial nephritis (acute lobar nephronia). *Radiology* 1979; 132(3): 553–561.
2. Cheng C.H., Tsau Y.K., Lin T.Y. Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia. *Pediatrics* 2006; 117(1): c84–c89. DOI: 10.1542/peds.2005-0917
3. Cheng C.H., Tsau Y.K., Kuo C.Y., Su L.H., Lin T.Y. Comparison of extended virulence genotypes for bacteria isolated from pediatric patients with urosepsis, acute pyelonephritis and acute lobar nephronia. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (8): 736–740. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181dab249
4. Saito K., Fuchigami T., Hasegawa M., Kawamura Y., Hashimoto K., Fujita Y. et al. Clinical features of acute focal bacterial nephritis in children. *Int J Clin Pediatr* 2013; 2(2): 68–73.
5. Klar A., Hurvitz H., Berkun Y., Nadjari M., Binder G., Israeli T. et al. Focal bacterial nephritis (lobar nephronia) in children. *J Pediatr* 1996; 128(6): 850–853.
6. Cheng C.H., Tsau Y.K., Hsu S.Y., Lee T.L. Effective ultrasonographic predictor for the diagnosis of acute lobar nephronia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (1): 11–14. DOI: 10.1097/01.inf.0000105202.57991.3e
7. Rathaus V., Werner M. Acute focal nephritis: its true sonographic face. *IMAJ* 2007; 9(10): 729–731.
8. Uehling D.T., Hahnfeld L.E., Scanlan K.A. Urinary tract abnormalities in children with acute focal bacterial nephritis. *BJU Int* 2000; 85(8): 885–888. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00622.x
9. Shinoda G., Haruta T., Maeda H., Kobayashi K., Kuroki S., Kubota M., Nishio T. A pediatric case of acute focal bacterial nephritis; comparison with the reports in Japanese child cases. *Kansenshogaku Lasshi* 2001; 75(11): 981–988. (Japanese) DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.75.981
10. Lee J.K.T., McClennan B.L., Melson G.L., Stanley R.J. Acute focal bacterial nephritis: emphasis on gray scale sonography and computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135(1): 87–92. DOI: 10.2214/ajr.135.1.87
11. Levin R., Kevina B., Abramson S., Berdon W.E., Hensle T.W. The diagnosis and management of renal inflammatory processes in children. *J Urology* 1984; 132(5): 718–721. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)49839-9
12. Быковский В.А., Кисляков А.Н., Руненко В.И. Морфологические основы эхографической оценки острого пиелонефрита у детей. *Клиническая нефрология* 2013; 3: 42–52. [Bykovskiy V.A., Kislyakov A.N., Runenko V.I. Morphological basis of ultrasonographic estimation for acute pyelonephritis in children. *Klinicheskaya nefrologiya* (Clinical Nephrology) 2013; 3: 42–52 (in Russ.)]
13. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медикаментозной помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. М., 2018; 10. [Federal clinical recommendation about rendering of medical support for children with urinary tract infection. Moscow, 2018; 10 (in Russ.)]
14. Тур А.Ф., Шабалов Н.П. Кровь здоровых детей разных возрастов. М: Медицина, 1970; 192. [Tur A.F., Shabalov N.P. Blood of healthy children in different ages. Moscow: Meditsina, 1970; 192 (in Russ.)]
15. Размеры почек по М.И. Пыкову [Sizes of kidney from M.I. Pykov (in Russ)] <http://diagnoster.ru/uzi/normy/normy/>
16. Komatsu H., Yutara N., Kinoghita O., Kudon N., Kotani M., Yoshiada M., Asazuma Y. Report of two elder children with acute focal bacterial nephritis initially suspected of meningitis due to severe extrarenal symptoms. *Japanese J Pediatr* 2003; 56(7): 1534–1538.
17. Yamamoto S., Miura Y., Iseki K. A case of acute focal bacterial nephritis associated with bladder diverticula presenting with meningeal irritation sign. *J Clin Pdiatr Sapporo* 2005; 53(1–2): 15–18.
18. Akiba T., Ikeda H., Kanai M., Sasa S., Toriyable M., Sakamoto M., Ichiyama T. A child of acute focal bacterial nephritis associated with acute encephalitis/ Encephalopathy. *Japanese J Pediatr* 2005; 58 (5): 839–842.
19. Fujiwara Y., Tanaka F., Wakamiya T., Kobori T., Hashiguchi K., Sato M., Arai C. Four cases of mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) accompanying acute focal bacterial nephritis (AFBN). *J Jpn Pediatr Soc* 2012; 116(12): 1880–1885.
20. Кириллов В.И., Алексеев Е.Б., Быковский В.А., Рудин Ю.Э., Горицкий М.И., Руненко В.И. Клинико-диагностические особенности и лечебная тактика при острых гнойных заболеваниях почек у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 1996; 4: 110–112. [Kirillov V.I., Alekseev E.B., Bykovskiy V.A., Rudin Yu.E., Goritskiy M.I., Runenko V.I. Clinical and diagnostic features and treatment for acute purulent kidney diseases in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 1996; 4: 110–112 (in Russ.)]
21. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторические и современные аспекты. Природные препараты альфа-интерферона и цитокинов в практике врача-фтизиатра (реферативный обзор). Москва: 1999; 5–26. [Kuznetsov V.P. Interferons in cascade of cytokines: historical and contemporary aspects. Natural drugs of alpha-interferon and cytokines in phthisical practice (Abstract review). Moscow: 1999; 5–26 (in Russ.)]
22. Hoberman A., Wald E.R. Treatment of urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(11): 1020–1021.
23. Lawson G.R., White F.E., Alexander F.W. Acute focal bacterial nephritis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 475–477.
24. Mark W., Kline M.D., Sheldon L., Kaplan M.D., Baker C.J. Acute focal bacterial nephritis: diverse clinical presentations in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(5): 346–349.

25. Rathore M.H., Barton L.L., Luisin A. Acute lobar nephronia: a review. *Pediatrics* 1991; 87(7): 728–734.
26. Добрик Д.С. Современные этиопатогенетические особенности инфекции мочевой системы. Материалы IV Конгресса ассоциации нефрологов новых независимых государств. Минск, 2016; 128–129. [Dobrik D.S. Current etiopathogenetic aspects of urinary tract infection. Materials of the IV Congress of the Association of Nephrologists of the Newly Independent States. Minsk, 2016; 128–129 (in Russ.)]
27. Вялкова А.А., Длин В.В., Османов И.М., Морозов С.Л. Инфекция верхних отделов мочевой системы. Пиелонефрит. Инфекция мочевой системы у детей. Руководство для врачей. Под ред. В.В.Длина, И.М. Османова, О.Л.Чугуновой. М: Оверлей, 2017; 45–188. [Vyalkova A.A., Dlin V.V., Osmanov I.M., Morozov S.L. Infection of upper urinary system. Urinary tract infection in children: Guidebook for medical practitioners. Editors Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L. M: Overley, 2017; 145–188 (in Russ.)]
28. Ilyas M., Mastin S.T., Richard G.A. Age-related radiological imaging in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(1): 30–34.
29. Zaontz M.R., Pahira J.J., Wolfman M., Gargurevich A.J., Zeman R.K. Acute focal bacterial nephritis: a systematic approach to diagnosis and treatment. *J Urol* 1985; 133(5): 752–757.
30. Длин В.В., Махачев Б.М., Лепашева Т.В., Османов И.М. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия у детей. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. Коколиной В.Ф., Румянцев А.Г. М: Медпрактика-М, 2010; 241–255. [Dlin V.V., Mahachev B.M., Lepaeva T.V., Osmanov I.M. Vesicoureter reflux and reflux nephropathy in children. A practical guide to childhood illnesses. Editors Kokolina V.F., Rumyantsev A.G. M: Medpraktika-M, 2010; 241–255 (in Russ.)]
31. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор хронических заболеваний почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52(4): 42–49. [Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Urodynamics disorders as a pathogenetic factor in chronic kidney diseases in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2007; 52(4): 42–49 (in Russ.)]
32. Farmer K.D., Gellet L.R., Dubbins P.A. The sonographic appearance of acute focal pyelonephritis 8 years experience. *Clin Radiol* 2002; 57(4): 483–487. DOI: 10.1053/crad.2002.0935
33. Boam W.D., Miser W.F. Acute focal bacterial pyelonephritis. *Am Fam Physician* 1995; 52(3): 919–924.
34. Halevy R., Smolkin V., Bykov S., Chervinsky L., Sakran W., Koten A. Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute childhood pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(11): 987–991.
35. Soulen M.C., Fishman E.K., Goldman S.M., Gatewood O.M. Bacterial renal infection: role of CT. *Radiology* 1989; 171(3): 703–707.

Поступила: 29.04.19

Received on: 2019.04.29

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Редкий клинический случай атрезии пищевода у новорожденного

В.И. Морозов¹, А.А. Подшивалин², Г.Е. Чигвинцев², М.А. Зыкова², Л.И. Батыршина¹,
Е.В. Бобылева²

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

²ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Rare clinical case of esophageal atresia in a newborn

V.I. Morozov¹, A.A. Podshivalin², G.E. Chigvinsev², M.A. Zyкова², L.I. Batyrshina¹, E.V. Bobyleva²

¹Kazan State Medical University Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Атрезия пищевода — порок развития, при котором верхний и нижний сегменты пищевода разобщены. При этом один или оба сегмента могут иметь сообщение с трахеей.

Цель: ознакомить врачей практического здравоохранения с редким клиническим случаем атрезии пищевода.

Представленный в публикации клинический вариант атрезии пищевода до настоящего времени не описан в медицинской литературе, по клиническим характеристикам он наиболее соответствует типу 3В по классификации E. Vogt. Диагностика и лечение данного порока развития проводятся по ранее разработанному стандартному протоколу диагностики и лечения. Ключевым методом диагностики служит торакоскопия, во многих случаях порок выявляется интраоперационно (основной метод диагностики).

Приводятся сведения анамнеза больного ребенка, характеристика клинической симптоматики, данные параклинических методов исследования, методы и благоприятные результаты лечения.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, торакоскопия, хирургическое лечение.

Для цитирования: Морозов В.И., Подшивалин А.А., Чигвинцев Г.Е., Зыкова М.А., Батыршина Л.И., Бобылева Е.В. Редкий клинический случай атрезии пищевода у новорожденного. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 106–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-106-109

Esophageal atresia is a malformation in which the upper and lower segments of the esophagus are separated. In this case, one or both segments may have a connection with the trachea.

Purpose: to familiarize medical practitioners with a rare clinical case of esophageal atresia.

The clinical variant of esophageal atresia presented in the publication has not yet been described in the medical literature; according to the clinical characteristics, it is most consistent with type 3B according to the classification of E. Vogt. Diagnosis and treatment of this malformation is carried out according to the previously developed standard protocol for diagnosis and treatment. The key diagnostic method is thoracoscopy, in many cases the malformation is detected intraoperatively (the main diagnostic method).

The history of a sick child, a characteristic of clinical symptoms, data of paraclinical research methods, methods and favorable treatment results are provided.

Key words: newborn child, esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, thoracoscopy, surgical treatment.

For citation: Morozov V.I., Podshivalin A.A., Chigvinsev G.E., Zyкова M.A., Batyrshina L.I., Bobyleva E.V. Rare clinical case of esophageal atresia in a newborn. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 106–109 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-106-109

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Морозов Валерий Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5020-1343

e-mail: morozov.valer@rambler.ru

Батыршина Лилия Илсуровна — ординатор кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2170-554X

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Подшивалин Андрей Александрович — зав. хирургическим отделением для детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-4296-824X

Зыкова Мария Александровна — детский хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1237-3547

Чигвинцев Григорий Евгеньевич — детский хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-5294-472X

Бобылева Елена Валентиновна — врач-неонатолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4128-1668

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Атрезия пищевода — порок развития, при котором верхний и нижний сегменты пищевода разобщены. При этом один или оба сегмента могут иметь сообщение с трахеей. Наиболее частый тип аномалии — атрезия пищевода с дистальным трахеопищеводным свищем. Второй по частоте тип — изолированная, или «чистая» форма атрезии пищевода без трахеопищеводного свища. При данном варианте проксимальный и дистальный сегменты пищевода заканчиваются слепо в заднем средостении. Третий тип порока — Н-тип трахеопищеводной фистулы без атрезии пищевода [1–5] (см. таблицу).

Представленный в статье клинический случай согласно приведенной классификации по анатомическому описанию наиболее соответствует типу 3В. В зарубежной и отечественной литературе нам не встретились сходные клинические случаи.

Ребенок поступил в отделение реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы на 2-е сутки жизни с клинической симптоматикой атрезии пищевода. На основании проведенного обследования установлен клинический диагноз: «врожденный порок развития. Атрезия пищевода с нижним трахеопищеводным свищем. Аспирационный синдром. Ателектазы легких. Дыхательная недостаточность II степени. Транзиторная ишемия миокарда. Открытое овальное окно. Нарушение мозгового кровообращения I степени. Недостаточность кровообращения 0 степени. Церебральная ишемия II степени, синдром диффузной мышечной гипотонии, гипертензионный синдром. Пиелозектазия слева. Задержка внутриутробного развития по типу гипотонии II степени». Врожденный порок развития пищевода антенатально не был диагностирован.

Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности, 3-х срочных родов на 39-й неделе гестации. Масса при рождении 2860 г, длина тела 50 см. Оценка по шкале Апгар — 4, 6 и 7 баллов.

Объективно: при поступлении состояние стабильно тяжелое за счет врожденного порока развития. Кожные покровы розовые, чистые. Дыхание самостоятельное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, умеренно вздут.

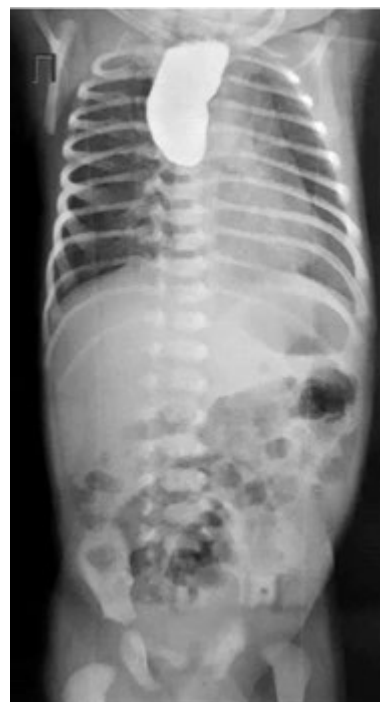


Рис. 1. Данные эзофагографии с контрастированием верхнего атрезированного сегмента пищевода. Объяснения в тексте. Составлено авторами.

Fig. 1. Esophagography with contrasting of the upper incised segment of the esophagus. Explanations in the text. Composed by the authors.

Таблица. Наиболее принятые классификации атрезии пищевода, предложенные R. Gross (1953), E. Vogt (1923) и W. Ladd (1944)
Table. The most popular classifications of esophageal atresia proposed by R. Gross (1953), E. Vogt (1923) and W. Ladd (1944)

Тип атрезии пищевода по авторам			Название	Описание	Доля в структуре атрезии пищевода
R. Gross	E. Vogt	W. Ladd			
	Тип 1		Агенезия пищевода	Очень редкая аномалия пищевода, не включенная в классификации R. Gross и W. Ladd	Неизвестна
Тип А	Тип 2		Изолированная («чистая») атрезия пищевода или атрезия пищевода с большим диастазом	Характеризуется большим расстоянием между сегментами и отсутствием трахеопищеводной фистулы	7%
Тип В	Тип 3А	I	Атрезия пищевода с проксимальной трахеопищеводной фистулой	Верхний сегмент пищевода соединяется с трахеей, а нижний сегмент заканчивается слепо	1%
Тип С	Тип 3В	II, IV	Атрезия пищевода с дистальной трахеопищеводной фистулой	Нижний сегмент пищевода соединяется с трахеей, а верхний сегмент заканчивается слепо	86%
4 %			Только трахеопищеводная фистула без атрезии пищевода, Н-тип	Аномальное соединение пищевода и трахеи, хотя пищевод имеет нормальный просвет и хорошую функцию. Редкая аномалия, не включенная в классификацию W. Ladd	4%
Тип F			Врожденный стеноз пищевода	Врожденное сужение пищевода, который соединен с желудком и частично проходим, не включенное в классификацию E. Vogt и W. Ladd	Неизвестна

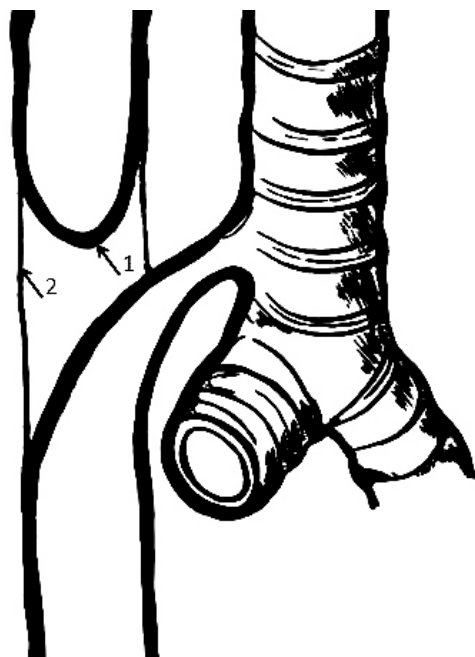


Рис. 2. Схематическое изображение атрезии пищевода в данном клиническом случае.

1 – верхний сегмент пищевода; 2 – циркулярный мышечный слой. Составлено авторами.

Fig. 2. Schematic representation of esophageal atresia in this clinical case.

1 – the upper segment of the esophagus; 2 – circular muscle layer. Composed by the authors.

Проведена эзофагография с контрастированием верхнего атрезированного сегмента пищевода, на котором визуализируется атрезированный верхний сегмент пищевода (рис. 1). Газ в кишечнике свидетельствует о наличии нижнего трахеопищеводного свища.

На 2-й день жизни выполнена операция: торакоскопия справа; резекция нижнего трахеопищеводного свища, пластика пищевода. При этом макроскопически интраоперационно обнаружен нетипичный вариант анатомии атрезии пищевода (рис. 2).

Протокол операции. Пищевод представлен цельным органом. При этом имеется внутреннее разделение пищевода как при стандартной атрезии 3-го типа. Выделен трахеопищеводный свищ диаметром 0,3 см, который расположен в средней трети трахеи. Произведены перевязка и последующее отсечение свища. Дистальный отдел пищевода диаметром 0,5 см.

Обнажен проксимальный отдел пищевода диаметром 1,5 см, расположен на уровне ThIV. Диастаз между проксимальным и дистальным отделом около 1 см. Мобилизация орального конца пищевода до глотки. Эзофагопластика конец в конец узловыми швами №8 Monoplus 5,0 на назогастральном зонде №8. Натяжение умеренное. Назогастральный зонд заведен в желудок (рис. 3).

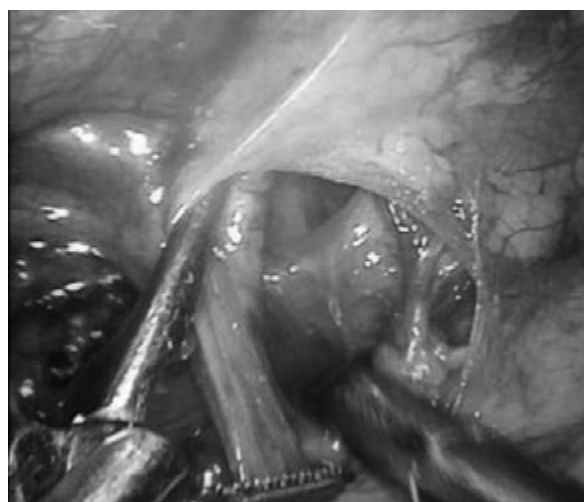


Рис. 3. Интраоперационная картина. Объяснения в тексте. Составлено авторами.

Fig. 3. Intraoperative picture. Explanations in the text. Composed by the authors.

Послеоперационный период протекал на фоне аспирационной пневмонии. На 6-е сутки после операции начато энтеральное зондовое кормление. После купирования явлений воспаления, дыхательной недостаточности и пневмонии, проведения контрольной фиброэзофагоскопии ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии на 22-е сутки после операции. При выписке ребенок получал питание через соску без зонда *per os*. Объем разового питания составлял 90 мл.

Атрезия пищевода – один из самых тяжелых врожденных пороков периода новорожденности. Торакоскопические операции при данной патологии в настоящее время являются вариантом выбора («золотым стандартом») лечения. Наблюдавшийся нами клинический вариант атрезии пищевода до настоящего времени не описан в медицинской литературе. Диагностика и лечение данного порока развития проводились по ранее разработанному стандартному протоколу. Ключевым методом диагностики представленного варианта атрезии пищевода служит торакоскопия (оценка анатомии органа снаружи, при этом обнаруживается трахеопищеводный свищ и видна целостность наружного мышечного слоя без атрезии) в сочетании с контрастной эзофагографией (внутренняя визуализация органа, которая позволяет выявить полную мембранозную атрезию слизистой оболочки органа изнутри) и фиброэзофагоскопией, дающей возможность сразу диагностировать мембранозную атрезию слизистой оболочки пищевода. Именно сочетание всех перечисленных методов диагностики позволяет поставить правильный клинический диагноз до оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Атрезия пищевода у детей. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2016; 38. [Atresia of the esophagus in children. Federal clinical guidelines. Moscow, 2016; 38 (in Russ.)]
2. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. Москва, 1997; 278–297. [Ashkraft K.U., Holder T.M. Pediatric surgery. Moscow, 1997; 278–297 (in Russ.)]
3. Исаков Ю.Ф. Хирургические болезни детского возраста. Москва, 2004; 217–221. [Isakov Yu.F. Surgical diseases of childhood. Moscow, 2004; 217–221 (in Russ.)]
4. Козлова Ю.А., Подкаменова В.В., Новожилова В.А. Атрезия пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 125–134. [Kozlova Yu.A., Podkamenova V.V., Novozhilova V.A. Atresia of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 125–134 (in Russ.)]
5. Исаков Ю.Ф., Володин Н.Н., Гераськина А.В. Неонатальная хирургия. М., 2011; 369–390. [Isakov Yu.F., Volodin N.N., Geras'kina A.V. Neonatal surgery. Moscow, 2011; 369–390 (in Russ.)]

Поступила: 12.06.19

Received on: 2019.06.12

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Новые возможности препаратов элиминационно-ирригационной терапии в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом

Е.Ю. Радциг

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

New possibilities of elimination-irrigation therapy drugs during the seasonal rise in the incidence of acute respiratory viral infections and influenza

E.Yu. Radtsig

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Различные методы и способы орошения полости носа — одни из самых древних в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей. При выборе средства для элиминационно-ирригационной терапии предпочтение отдается препаратам на основе морской воды, содержащим в своем составе минералы и микроэлементы, обуславливающие дополнительный терапевтический эффект. Новым направлением в данном виде терапии является использование препаратов, содержащих фукоиданы (получаемые из экстракта бурых водорослей). Их иммуностимулирующее и противовоспалительное действие позволяет повысить эффективность элиминационно-ирригационной терапии при симптоматическом лечении ОРВИ/гриппа и их осложнений (синусит, аденоидит).

Ключевые слова: дети, грипп, ОРВИ, ринит, синусит, аденоидит, лечение, растворы морской воды, фукоиданы.

Для цитирования: Радциг Е.Ю. Новые возможности препаратов элиминационно-ирригационной терапии в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 110–113. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-110-113

Various methods and variants of nasal cavity irrigation are one of the most ancient in the treatment and prevention of diseases of the upper respiratory tract. When choosing a remedy for elimination and irrigation therapy, preference is given to preparations based on sea water, containing in its composition minerals and trace elements that cause additional therapeutic effect. A new direction in this type of therapy is the use of drugs containing fucoidans (obtained from brown algae extract). Their immunostimulatory and anti-inflammatory effect can improve the effectiveness of elimination and irrigation therapy in symptomatic treatment of ARVI / influenza and their complications (sinusitis, adenoiditis).

Key words: children, influenza, ARVI, rhinitis, sinusitis, adenoiditis, treatment, seawater solutions, fucoidans.

For citation: Radtsig E.Yu. New possibilities of elimination-irrigation therapy drugs during the seasonal rise in the incidence of acute respiratory viral infections and influenza. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 110–113 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-110-113

Важным аспектом лечения острых респираторных заболеваний является элиминационно-ирригационная терапия, направленная на снижение количества разнообразных патогенов (вирусных, бактериальных, грибковых), а также аллергенов и поллютантов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей [1], особенно в эпидемически опасные периоды и/или у детей, у которых часто наблюдается патология полости носа, околоносовых пазух и носоглотки (ринит, аденоидит, синусит). Данный вид терапии отражен в международных согласительных документах [2–4] и отечественных национальных руководствах и клинических рекомендациях [5, 6].

© Радциг Е.Ю., 2019

Адрес для корреспонденции: Радциг Елена Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID 0000-0003-4613-922X

e-mail: radtsig_e@rsmu.ru

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

При выборе препаратов для элиминационно-ирригационной терапии предпочтение отдается препаратам на основе морской воды, содержащим в своем составе минералы и микроэлементы, обуславливающие дополнительный терапевтический эффект. Из препаратов морской воды наиболее широко известны (как среди врачей, так и среди пациентов) средства для интраназального применения с различной формой подачи раствора (капли, мягкий душ, струя), не требующие специальных дополнительных приспособлений и визитов в лечебное учреждение.

Растворы морской воды делятся на гипо-, изо- и гипертонические. Действие последних основано на формировании градиента осмотического давления между назальным секретом и межклеточным пространством слизистой оболочки дыхательных путей, в результате чего уменьшается объем межклеточной жидкости за счет выпота ее в просвет полости носа. Таким образом, гипертонические препараты морской воды рассматриваются как альтернатива топическим деконгестантам.

Помимо механического устранения патогенов-поллютантов-аллергенов-триггеров и осмотического (противоотечного) эффекта, в сезон повышенной заболеваемости ОРВИ и гриппом крайне желательно повышение местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей как в профилактических, так и в терапевтических целях. Это достигается введением в состав препарата дополнительных веществ, оказывающих иные (помимо механического удаления и увлажнения) воздействия на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, например влияющих на формирование клетками мерцательного эпителия иммунного ответа [7, 8].

Эпителий дыхательных путей (как верхних, так и нижних) формирует первую линию защиты от ингаляционных патогенов. В сочетании с системой мукоцилиарного клиренса он вносит значительный вклад в защиту дыхательных путей от вдыхаемых потенциально вредных физических, химических и биологических веществ [8]. Из последних наибольшее значение в структуре патогенов, вызывающих воспаление дыхательных путей, имеют вирусы, особенно негриппозные, респираторные. Целый ряд работ показывает их роль в развитии как ОРВИ, так и ее осложнений таких, как синусит [9], средний отит [10], аденоидит [11]. Во всех ситуациях различные респираторные вирусы поражают клетки эпителия дыхательных путей, играющего важную роль в местной регуляции воспалительного ответа посредством выделения цитокинов (IL-1 и IL-6) и хемокинов (CCL5, CCL20, CXCL1, CXCL8 и CXCL10), что активирует воспалительные клетки (нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки, лимфоциты и естественные клетки-киллеры) [12]. Не стоит забывать и о роли Toll-подобных рецепторов (Toll-like-receptor, TLR) в распознавании вдыхаемых патогенов и участии в регуляции врожденного ответа эпителиальных клеток дыхательных путей [13].

Поэтому перспективным считается использование для элиминационно-ирригационной терапии растворов морской воды с добавлением в их состав вспомогательных компонентов, оказывающих дополнительное воздействие при лечении воспаления верхних дыхательных путей. Мы знаем растворы морской воды с декспантенолом (показанным при суб- и атрофическом ринитах), эктоином (средство барьерной терапии для всех видов аллергического ринита), ромашкой и алоэ вера (противовоспалительный эффект). Сейчас на наш фармацевтический рынок выходит новый раствор морской воды — гипертонический (15 г/л) с фукоиданами.

Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей (*Chordariales*, *Laminariales*, *Fucales*), являются лигандами фагоцитарных рецепторов класса А (ФРА), относящихся к семейству Toll-подобных рецепторов [13]. Морские

водоросли давно и широко используются в традиционной китайской медицине. В последние десятилетия выяснены некоторые механизмы действия морских водорослей (противоопухолевого, антикоагулянтного, антитромботического, гепатопекторного, влияния на углеводный обмен и инсулинорезистентность, антиоксидантного, антибактериального, антивирусного, противовоспалительного), что объясняет интерес к ним и в других странах. Фукоиданы входят в состав биологических активных пищевых добавок [14] и в разработанный топический (интраназальный) препарат на основе раствора морской воды [15].

Фукоиданы называют поливалентными биомодуляторами, но их воздействие на эпителий респираторного тракта не было изучено достаточно подробно. Есть данные, что фукоиданы, выделенные из водоросли *Chnoospora minima*, ингибируют вызванную полисахаридами продукцию закиси азота и простагландина E2 за счет воздействия на синтез оксида азота (NO) и экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [16]. Известно также, что сульфатированные полисахариды, экстрагированные из других бурых водорослей (*Sargassus hemiphyllum* и *Sargassus horneri*), уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6), NO и ЦОГ-2. Одно из последних исследований, цель которого состояла в оценке влияния раствора морской воды с фукоиданами (полученными из водорослей *Ascophyllum nodosum*) на экспрессию мРНК и синтез цитокинов, хемокинов и простагландина E2 клетками бронхиального эпителия человека (функциональные характеристики которых аналогичны таковым назального эпителия), впервые раскрывает механизм противовоспалительного действия фукоиданов [15]. Инкубирование с раствором морской воды с фукоиданами в целом не изменяло исходного уровня цито- и хемокинов нестимулированными эпителиальными клетками, за исключением небольшого относительного увеличения исходного уровня продукции IL-6, CXCL-8 и CCL20. Под воздействием синтетической вирусоподобной РНК (свРНК) — «моделирование» острой респираторной инфекции — отмечалось заметное повышение продукции всех оцениваемых цитокинов/хемокинов в различной степени (от 2,5-кратного для IL-6 и 250-кратного для CCL5). Предварительное инкубирование с раствором морской воды с фукоиданами значительно ингибировало продукцию IL-1 α , IL-1 β , INF- α , IL-6, но не IL-12 и IL-23 (как и в случае воздействия свРНК).

Воздействие раствора морской воды с фукоиданами не изменяло низкий первоначальный уровень образования простагландина E2 нестимулированными клетками бронхиального секрета, однако значительно снижало его продукцию, индуцированную

свРНК. Кроме того, в данном исследовании была доказана безопасность воздействия фукоиданов на клетки мерцательного эпителия — инкубация раствора морской воды с фукоиданами в течение 1 ч с последующей инкубацией в течение 24 ч в питательной среде не вызвала снижения жизнеспособности клеточной линии макрофагов и увеличения выделения лактатдегидрогеназы клетками эпителия, что свидетельствует об отсутствии цитотоксичности фукоиданов. Было доказано противовоспалительное действие раствора морской воды, содержащего низкомолекулярные фукоиданы (экстрагированные из *Ascophyllum nodosum*), на макрофаги человека, что выражалось в ингибировании индуцированных липополисахаридами (ЛПС) воспалительных цитокинов макрофагами и повышении продуцирования IL-10 в нестимулированных или активированных ЛПС макрофагах.

На российском фармацевтическом рынке раствор морской воды с фукоиданами представлен под торговым названием «Аквалор протект», в состав которого входит гипертонический раствор морской воды (15 г/л) и экстракт бурых водорослей (*Ascophyllum nodosum*). Дополнительным преимуществом данной формы в симптоматической терапии ОРВИ/гриппа и их осложнений (синусит) является гипертоничность раствора морской воды (потенциальное противоотечное действие). Эк-

тракт бурых водорослей, входящий в его состав, активизирует работу местного иммунитета, в частности макрофагов, ответственных за активный захват и уничтожение бактерий, остатков погибших клеток, чужеродных или токсичных для организма частиц; оказывает противоотечное действие, поддерживает физиологическое состояние слизистой оболочки полости носа: обеспечивает увлажнение и регенерацию.

Препарат «Аквалор протект» показан к применению у детей старше 6 мес и взрослых для профилактики и комплексного лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ, грипп), острых и хронических заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки (ринит, синусит, аденоидит), а также после оперативных вмешательств в полости носа и околоносовых пазухах. Форма выпуска — спрей, позволяет проводить орошение полости носа бережно и безопасно. Противопоказано применение препарата у лиц с выявленной аллергией на входящие в состав компоненты и у детей младше 6 мес.

Таким образом, применение препарата «Аквалор протект», содержащего гипертонический раствор морской воды с фукоиданами, целесообразно для лечения симптомов и профилактики заболевания ОРВИ/гриппом у взрослых и детей за счет дополнительного иммуномодулирующего действия.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кюлев А.И. Элиминационно-ирригационная терапия. М.: Медицина, 1987; 124. [Kyulev A.I. Elimination-irrigation treatment. Moscow: Meditsina, 1987; 124 (in Russ.).]
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012; 50(1): 1–12. DOI: 10.4193/Rhino50E2
3. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines — 2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
4. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orland R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol 2018; 8(2): 108–352. DOI: 10.1002/alr.22073
5. Оториноларингология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. ГЭОТАР-Медиа, 2016; 1022. [Otorhinolaryngology. National leadership. V.T. Palchun (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 1022 (in Russ.).]
6. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. (под ред. М.Р. Богомилского). Краткая версия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 544. [Diseases of the ear, throat, nose in childhood. National leadership. M.R. Bogomil'skiyi (ed.). Moscow, GEOTAR-Media, 2015; 544 (in Russ.).]
7. Holgate S.T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. Immunol Rev 2011; 242: 205–219. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01030.x
8. Varelle M., Kieninger E., Edwards M.R., Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 210–229. DOI: 10.1128/CMR.00012-11
9. Радциг Е.Ю., Малыгина Л.В. Особенности клинического течения и тактики ведения детей с вирусным синуситом. Вестник оториноларингологии 2018; 83(2): 42–45. [Radtsig E.Yu., Malygina L.V. The specific features of the clinical course and the treatment strategy in the children presenting with viral sinusitis. Vestnik otorhinolaringologii 2018; 83(2): 42–45 (in Russ.).]
10. Радциг Е.Ю., Селькова Е.П., Бугайчук О.В. Практические аспекты уточнения этиологии острого среднего гнойного отита у детей-дошкольников: результаты собственных исследований. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2017; 96(1): 62–66. [Radtsig E.Yu., Selkova E.P., Bugaichuk O.V. Practical aspects of acute purulent middle otitis media etiology clarifying in preschool children: own research results. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2017; 96(1): 62–66 (in Russ.).]
11. Радциг Е.Ю., Селькова Е.П., Злобина Н.В. Роль респираторных вирусов в микробиоме носоглотки у детей. Российская оториноларингология 2017; 3: 72–77. [Radtsig E.Yu., Selkova E.P., Zlobina N.V. The role of respiratory viruses in nasopharynx microbiome in children. Rossiyskaya otorinolaringologiya 2017; 3: 72–77 (in Russ.).]
12. Queiroz K.C., Medeiros V.P., Queiroz L.S., Abreu L.R., Rocha H.A., Ferreira C.V. et al. Inhibition of reverse transcriptase activity of HIV by polysaccharides of brown algae.

- Biomed Pharmacother 2008; 62: 303–307. DOI: 10.1016/j.biopha.2008.03.006
13. Dutot M. 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
14. Имбс Т.Н., Звягинцева Т.Н., Ермакова С.П. «Фуколам» — первая в России биологически активная добавка на основе фукоидана. *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук* 2015; 6(184): 145–149. [Imbs T.N., Zvyagintseva T.N., Ermakova S.P. Fullam” — the first food Supplement based on fucoidan in Russia. *Vestnik Dalnevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk* 2015; 6(184): 145–149 (in Russ.)]
15. Fernando I.P.S., Sanjeewa K.K.A., Samarakoon K.W., Lee W.W., Kim H.S., Kang N. et al. A fucoidan fraction purified from *Chnoospora minima*; a potential inhibitor of LPS-induced inflammatory responses. *Int J Biol Macromol* 2017; 104(Pt A): 1185–1193. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.031

Поступила: 10.10.19

Received on: 2019.10.10

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Плюсы и минусы комбинированной муколитической терапии у детей

Ю.Л. Мизерницкий, М.Д. Шахназарова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Advantages and disadvantages of combined mucolytic therapy in children

Yu.L. Mizernitsky, M.D. Shakhnazarova

Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Clinical Institute of children's health named After N. F. Filatov, FIRST Moscow state medical UNIVERSITY. I. M. Sechenova Ministry of health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

В статье подробно обсуждаются плюсы и минусы комбинированной муколитической терапии у детей, требования к составу и назначению подобных препаратов. В качестве удачного сочетания рассматривается препарат Аскорил экспекторант, патогенетические механизмы синергичного действия его компонентов. Опыт клинического применения продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность Аскорила экспекторанта, что делает его препаратом первого выбора при лечении бронхитов, нетяжелой бронхиальной обструкции в условиях амбулаторной педиатрической практики.

Ключевые слова: дети, заболевания органов дыхания, комбинированная муколитическая терапия, Аскорил экспекторант.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Шахназарова М.Д. Плюсы и минусы комбинированной муколитической терапии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 114–118. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-114-118

The article discusses in detail advantages and disadvantages of combined mucolytic therapy in children, the requirements for the composition and purpose of such drugs. Such drug as Ascoril expectorant is considered to be a successful combination, pathogenetic mechanisms of the synergistic action of its components. The clinical experience of Ascoril expectorant application demonstrated its high clinical efficacy and safety, which makes it the first choice for bronchitis, mild bronchial obstruction in outpatient pediatric practice

Key words: children, respiratory diseases, combined mucolytic therapy, Ascoril expectorant.

For citation: Mizernitsky Yu.L., Shakhnazarova M.D. Advantages and disadvantages of combined mucolytic therapy in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 114–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-114-118

Кашель у детей служит едва ли не самой частой причиной обращения к врачу, а направленная на облегчение кашля мукоактивная терапия является неременной составляющей при лечении как острой, так и хронической патологии органов дыхания [1]. Весьма перспективное и многообещающее направление современной мукоактивной терапии — применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные механизмы воспаления и кашля [2]. Такое сочетание в одном препарате может более эффективно улучшать мукоцилиарный клиренс, избавлять от ком-

плекса патологических симптомов, позволяет уменьшить количество применяемых лекарственных средств, снизить риск побочных эффектов и одновременно повысить комплаентность пациентов к терапии [2–8]. Нередко наряду с муколитиком или отхаркивающим препаратом комбинированные средства включают противокашлевые (стоптуссин, гексапневмин, лорейн), бронхолитические (солутан, аскорил, риниколд бронхо, джоссет, эвкбал), жаропонижающие, антигистаминные и/или антибактериальные (флуимуцил-антибиотик) компоненты. В этом большое преимущество комбинированной муколитической терапии.

В настоящее время аптечная сеть предлагает широкий выбор комбинированных препаратов, однако следует иметь в виду и отдельные их недостатки, в частности необходимость строго индивидуального подхода к назначению. Входящие в состав препарата компоненты могут иметь различные возрастные ограничения по их дозировкам и потому могут оказаться противопоказаны детям раннего возраста. Следует также учитывать, что комбинация лекарственных средств не всегда рациональна, а порой и опасна. Так, назначение муколитика прямого действия, эффективно раз-

© Мизерницкий Ю.Л., Шахназарова М.Д., 2019

Адрес для корреспонденции: 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 России, ORCID: 0000-0002-0740-1718

e-mail: yulmiz@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Шахназарова Марина Далгатовна, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) ORCID 0000-0003-3562-5455

119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д.2

жижающего мокроту, и одновременно препарата, подавляющего кашель, может вызвать не только эффект «заболачивания легких», но и привести к асфиксии, особенно у ребенка 1–2-го года жизни с последствиями перинатального повреждения нервной системы [9, 10].

Современный эффективный комбинированный препарат должен отвечать следующим требованиям (British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British National Formulary, London):

- содержать не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного ингредиента из каждой фармакологической группы;
- каждый активный ингредиент должен содержаться в эффективной и безопасной дозировке, позволяющей получать аддитивный, суммирующий или потенцирующий эффект;
- терапевтически соответствовать типу и тяжести имеющихся симптомов;
- не должен увеличивать риск развития возможных побочных эффектов.

Одним из примеров такого удачного сочетания компонентов служит широко используемый комбинированный препарат Аскорил экспекторант («Гленмарк», Индия). В его состав входит комбинация муколитика (бромгексин), отхаркивающего средства (гвайфенезин), бронхолитика (сальбутамол), а в сироп — также ментол (рацементол) [11].

Бромгексин — синтетическое производное алкалоида вазицина, получаемого из растения *Adhatoda vasica* (рис.1). При приеме внутрь препарат превращается в активный метаболит — амброксол, как раз

и обуславливающий многие положительные эффекты данного лекарственного средства. В частности, он повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей. В результате происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Помимо этого, он стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов (клеток Клара) и пневмоцитов II типа, продуцирующих бронхиальный и альвеолярный сурфактант, восстанавливает мукоцилиарный клиренс. В результате разжижается вязкий, липкий бронхиальный секрет и обеспечивается его продвижение по дыхательным путям. Эффект сохраняется до 6–12 ч.

Еще один важный фармакодинамический эффект — влияние на концентрацию антибактериальных средств в мокроте. Амброксол потенцирует действие антибиотиков. При одновременном назначении достигается синергичный эффект и ускоренная эрадикация бактериального возбудителя.

Сальбутамол — селективный агонист β_2 -адренорецепторов, воздействуя на аденилатциклазу, повышает уровень цАМФ и энергетический запас клетки. Тем самым он активирует движение ресничек дыхательного эпителия и повышает секрецию слизистых желез, снижает продукцию и высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, простагландина (PgD_2), факторов хемотаксиса из нейтрофилов, подавляет раннюю и позднюю реактивность бронхов; предупреждает развитие бронхоспазма, обусловленного воздействием специфических и неспецифических стимулов. Бронхолитическое действие сальбутамола носит дозозависимый



Рис. 1. Патофизиологические механизмы реализации клинических эффектов синергичного действия компонентов комбинированного препарата Аскорил [13].

Fig. 1. Pathogenetic mechanisms for the realization of the clinical effects of the synergistic action of the components of the combined drug Ascoril [13].

характер; он эффективно купирует бронхоспазм, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивая объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и жизненную емкость легких (ЖЕЛ).

Кроме того, препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, активирует продукцию сурфактанта [12]. Все эти свойства позволяют использовать сальбутамол в качестве модулятора мукоцилиарного клиренса и бронхолитического агента.

Препарат имеет высокий профиль безопасности. Хотя следует помнить, что для перорального принимаемого сальбутамола характерна высокая абсорбция и он обладает несколько иными фармакокинетическими свойствами, чем при использовании в форме аэрозоля. Как правило, клинически значимых побочных эффектов не отмечалось, однако у 6–8% пациентов возникали кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме Аскорила экспекторант в дозе 30 мл/сут [13]. При снижении дозы эти явления проходили. Поскольку побочные явления встречались у пациентов с гиперсимпатикотонией, рационально изначально снижать дозу препарата у таких больных примерно в 2 раза. Следует также с осторожностью назначать Аскорил пациентам, принимающим метилксантины, ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты (велика вероятность возникновения тахикардии, резкого снижения артериального давления), а также неселективные β-адреноблокаторы.

Гвайфенезин — традиционное отхаркивающее средство на основе глицеринового эфира гваякола. Он стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, и способствует деполимеризации кислых мукополисахаридов, улучшая реологические свойства слизи, снижая вязкость и несколько увеличивая объем мокроты. В результате уменьшаются поверхностное натяжение и адгезия мокроты к слизистой оболочке бронхов.

Гвайфенезин активирует цилиарный аппарат бронхов, облегчает удаление мокроты, успокаивает кашель, способствует его переходу из непродуктивного в продуктивный. Тем самым препарат проявляет одновременно свойства муколитика и мукокинетики. Помимо влияния на количество и качество мокроты гвайфенезин оказывает мягкое центральное действие, снижает тревогу, особенно невротического происхождения, уменьшает психогенную вегетативную симптоматику (сердцебиение, одышка, бессонница, головные боли).

В состав сиропа Аскорил экспекторант входит левоментол как вспомогательное средство. Он оказывает мягкое спазмолитическое действие, обладает также слабыми антисептическими свойствами. Эффект левоментола обусловлен в основном рефлекторными реакциями, связанными с раздражением чувствительных рецепторов слизистых оболочек дыхательных путей, и стимуляцией образования и высвобождения эндогенных биологически

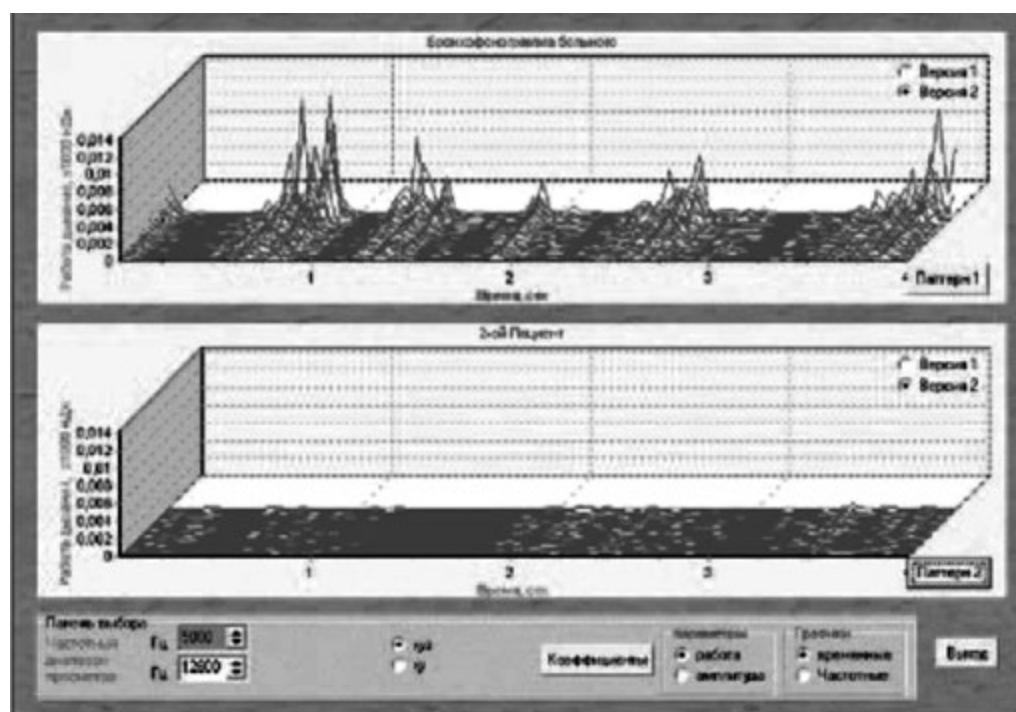


Рис. 2. Бронхофонограмма ребенка до и после приема препарата Аскорил экспекторант: купирование обструкции подтверждается исчезновением высокоамплитудных колебаний в высокочастотной части спектра дыхательных шумов [19].

Fig. 2. Bronchophonogram of the child before and after taking the drug Ascoril examiner. Relief of obstruction is confirmed by the disappearance of high-amplitude oscillations in the high-frequency part of the spectrum of respiratory noise [19].

активных веществ (энкефалинов, эндорфинов, пептидов, кининов), участвующих в регуляции болевых ощущений, проницаемости сосудов и других процессов, что обеспечивает обезболивающее и отвлекающее действие препарата при воспалительных процессах в глотке при ОРВИ [13].

Таким образом, входящие в Аскорил экспекторант составляющие взаимно дополняют действие друг друга, демонстрируя синергичный эффект (рис. 1). При этом сам препарат за счет комбинации входящих в его состав компонентов и наличия сиропной формы для детей существенно повышает комплаенс, что делает его весьма удобным и высокоэффективным в амбулаторной педиатрической практике при бронхитах, нетяжелой обструкции бронхов.

Аскорил экспекторант выпускается в виде сиропа и таблеток. Детям младше 6 лет назначают по 5 мл сиропа 3 раза в день, в возрасте 6–12 лет — по 5–10 мл или 1/2–1 таблетке 3 раза в день, старше 12 лет и взрослым — по 10 мл 3 раза в день или по 1 таблетке 3 раза в день.

Показанием к назначению Аскорила экспекторанта служит широкий спектр заболеваний органов дыхания, протекающих с явлениями бронхита, обструкции бронхов, включая нетяжелые обострения бронхиальной астмы. Его клиническая эффективность подтверждена рядом клинических наблюдений и исследований не только у взрослых, но и у детей [13–21].

Так, положительный опыт применения сиропа Аскорил экспекторант в нашей клинике пульмонологии позволил рекомендовать его в качестве одного из препаратов выбора в терапии различных затяжных форм бронхитов и нетяжелых обострений бронхиальной астмы у детей [11]. Н.А. Геппе и соавт. [20] показали, что применение Аскорила экспекторанта у детей в возрасте от 2 до 10 лет с легким или среднетяжелым течением ОРВИ оказывало выраженное положительное влияние на течение заболевания по оценке врачей, а также по результатам анкетирования родителей. В исследование были включены дети с острыми респираторными заболеваниями, которые протекали с кашлем вследствие вовлечения в воспалительный процесс различных отделов

респираторного тракта (ларингит, фарингит, трахеит, бронхит). У детей старше 6 лет оценивались функция внешнего дыхания по данным спирографии (ФЖЕЛ, ОФВ₁, пиковая скорость выдоха — ПСВ, минимальная объемная скорость на уровне 25, 50 и 75% ЖЕЛ). Всем детям, в том числе раннего возраста, для исследования функции внешнего дыхания проводилась бронхофонография. У детей, получавших комбинированный препарат (аскорил), по сравнению с контрольной группой детей, получавших только муколитик (бромгексин), наблюдалась более быстрая положительная динамика. У детей, получавших Аскорил экспекторант, исчезновение симптомов кашля отмечалось на 3–4 дня раньше, чем у больных в группе сравнения ($p < 0,05$). Важным является исчезновение симптомов ночного кашля раньше на 1–2 дня. Уменьшение выраженности симптомов кашля сопровождалось улучшением сна, увеличением активности детей, улучшением их эмоционального состояния. Суммарная балльная оценка клинических симптомов на фоне лечения показала более быстрый эффект Аскорила экспекторанта в отличие от препарата, используемого в группе сравнения. Положительная динамика клинических симптомов сопровождалась достоверным улучшением показателей бронхофонографии и спирографии, свидетельствующих о нормализации проходимости бронхов (рис. 2) [19].

Таким образом, в работах российских педиатров была показана высокая (до 96%) клиническая эффективность препарата Аскорил, безопасность при лечении ОРВИ у длительно и часто болеющих детей. Применение Аскорила экспекторанта у детей сокращает длительность респираторных вирусных заболеваний, уменьшает проявления обструкции бронхов, способствует более быстрому клиническому выздоровлению, в 2,5 раза уменьшает потребность в назначении антибактериальной терапии при ОРВИ [20, 21]. Важным аспектом применения препарата является его хорошая переносимость.

Все это позволяет считать Аскорил экспекторант препаратом первого выбора при бронхитах, нетяжелой бронхиальной обструкции в условиях амбулаторной педиатрической практики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и длительного кашля у детей. Consilium medicum (Болезни органов дыхания) 2017; 19(11.1): 7–16. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Udaltsova E.V. Differential diagnosis of prolonged and prolonged cough in children. Consilium medicum (Bolezni organov dyxaniya) 2017; 19(11.1): 7–16 (in Russ.)]
2. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013; 120. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M. Mucolytic and expectorant pharmacotherapy for lung diseases in children. Moscow: Medpraktika-M, 2013; 120 (in Russ.)]
3. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum 2008; 10: 80–86. [Zajcev A.A., Sinopal'nikov A.I. Rational pharmacotherapy of acute respiratory viral infections. Consilium Medicum 2008; 10: 80–86 (in Russ.)]
4. Зайцева С.В., Локина Э.Э., Зайцева О.В., Муратазева О.А., Кузнецов Г.Б., Равишанова Л.С. и др. Рациональный выбор препаратов для лечения кашля у детей с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей.

- Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2012; 91(5): 79–85. [Zajceva S.V., Lokshina E.E., Zajceva O.V., Muratazeva O.A., Kuznecov G.B., Ravshanova L.S. et al. The rational choice of drugs for the treatment of cough in children with acute diseases of the lower respiratory tract. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2012; 91(5): 79–85 (in Russ.)]
5. *Majima Y., Kurono Y., Hirakawa K., Ichimura K., Haruna S., Suzuki H. et al.* Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39(1): 38–47. DOI: 10.1016/j.anl.2011.04.015
 6. *Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.* Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский Совет* 2018; 2: 93–97. [Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. Combined expectorant drugs of plant origin in pediatric practice. *Medicinskii Sovet* 2018; 2: 93–97 (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-93-97.
 7. *Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А.* Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет* 2019; 11: 82–88. [Mizernitsky Yu.L., Sulajmanov Sh.A. Modern combined herbal preparations in the practice of a pulmonologist. *Medicinskii sovet* 2019; 11: 82–88 (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
 8. *Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М.* Роль комбинированной муколитической терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей. *Медицинский совет* 2019; 11: 56–59. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M. The role of combination mucolytic therapy in infectious and inflammatory diseases of the respiratory system in children. *Medicinskii sovet* 2019; 11: 56–59 (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-56-59.
 9. *Мизерницкий Ю.Л.* Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. В кн.: *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под общей редакцией А.Д. Цареградцева, В.А. Таболина. Т.1. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002; 123–140.* [Mizernitsky Yu.L. Expectorant and mucolytic agents in the treatment of bronchopulmonary diseases in children. In: A.D. Caregorodcev, V.A. Tabolin (eds). Vol. 1. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2002; 123–140 (in Russ.)]
 10. *Оковитый С.В., Анисимова Н.А.* Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *РМЖ. Болезни дыхательных путей* 2011; 23: 1450–1457. [Okovityj S.V., Anisimova N.A. Pharmacological approaches to antitussive therapy. *RMZh. Bolezni dyhatel'nyh putei* 2011; 23: 1450–1457 (in Russ.)]
 11. *Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Грязина О.В.* Применение препарата аскорил у детей с заболеваниями органов дыхания. Мат. научно-практической конф. педиатров России «Фармакотерапия аллергических болезней у детей». Вопросы современной педиатрии 2002; 1(прил. 1): 45. [Sokolova L.V., Mizernitsky Yu.L., Sorokina E.V., Grjazina O.V. The use of the drug Ascoril in children with respiratory diseases. Mat. scientific and practical conf. pediatricians of Russia «Pharmacotherapy of allergic diseases in children». *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2002; 1(Suppl 1): 45 (in Russ.)]
 12. *Васильева О.С., Гущина Е.Е.* Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном. *РМЖ* 2012; 26: 1344–1346. [Vasil'eva O.S., Gushchina E.E. Ascoril in the treatment of diseases of the respiratory system: new about the known. *RMZh* 2012; 26: 1344–1346 (in Russ.)]
 13. *Клячкина И.Л., Синопальников А.И.* Фиксированные комбинации мукоактивных препаратов в программе лечения кашля. *Практическая пульмонология* 2015; 1: 74–82. [Kljachkina I.L., Sinopal'nikov A.I. Fixed combinations of mucocactive drugs in a cough treatment program. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2015; 1: 74–82 (in Russ.)]
 14. *Клячкина И.Л.* Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. *РМЖ* 2012; 1: 278–285. [Klyachkina I.L. Treatment of cough with ARTI and influence. *RMZh* 2012; 1: 278–285 (in Russ.)]
 15. *Шмелева Н.В.* Применение мукорегулятора Аскорил при заболеваниях органов дыхания. *Терапевтический архив* 2012; 10: 86–90. [Shmeleva N.V. The use of Ascoril mucoregulator for respiratory diseases. *Terapevticheskii arhiv* 2012; 10: 86–90 (in Russ.)]
 16. *Княжеская Н.П., Боков Е.В., Татарский А.Р.* Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *РМЖ* 2013; 7: 368. [Knjazheskaja N.P., Bokov E.V., Tatarskij A.R. The combined drug Ascoril in the treatment of cough and bronchial obstruction. *RMZh* 2013; 7: 368 (in Russ.)]
 17. *Мещеряков В.В., Синевич О.Ю., Павлинова Е.Б., Рябикова Д.А., Кашишанова В.К., Сафонова Т.И. и др.* Эффективность и безопасность оральной формы Сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2003; 82(6): 68–70. [Meshcherjakov V.V., Sinevich O.Yu., Pavlinova E.B., Ryabikova D.A., Kashtanova V.K., Safonova T.I. et al. The effectiveness and safety of the oral form of Salbutamol (as exemplified by Ascoril) in the treatment of exacerbations of bronchial asthma in children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2003; 82(6): 68–70 (in Russ.)]
 18. *Дроздов В.Н., Сереброва С.Ю., Воробьева В.А., Стародубцев А.К., Добровольский О.В.* Современные возможности терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет* 2018; 17: 132–136. [Drozdov V.N., Serebrova S.Yu., Vorob'jova V.A., Starodubcev A.K., Dobrovol'skij O.V. Modern possibilities for the treatment of respiratory diseases in pediatric practice. *Medicinskii sovet* 2018; 17: 132–136 (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-132-136.
 19. *Генне Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С.* Бронхофенографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста. *Пульмонология* 2008; 3: 38–41. [Geppe N.A., Seliverstova N.A., Malyshev V.S. Bronchophonographic examination of the lungs in patients with early bronchial asthma. *Pul'monologiya* 2008; 3: 38–41 (in Russ.)]
 20. *Генне Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г.* Современные методы лечения кашля при острых респираторных заболеваниях у детей. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология.* 2011; 2: 2–6. [Geppe N.A., Seliverstova N.A., Utjusheva M.G. Modern methods of treating cough in acute respiratory infections in children. *Jefferktivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya* 2011; 2: 2–6 (in Russ.)]
 21. *Ключников С.О.* Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. *РМЖ* 2012; 2: 68–71. [Kljuchnikov S.O. Treatment of cough with acute respiratory viral infections in frequently ill children. *RMZh* 2012; 2: 68–71 (in Russ.)]

Поступила: 21.10.19

Received on: 2019.10.21

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.

Кисломолочные продукты: от истории к современности

С.В. Бельмер

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

Fermented milk products: from history to the present

S.V. Belmer

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

С древнейших времен люди знают о пользе для здоровья кисломолочных продуктов. Эти продукты получают путем молочнокислого брожения с использованием различных микроорганизмов, но в первую очередь представителей *Lactobacillus*. Число разновидностей кисломолочных продуктов велико. Наиболее известны йогурт, кефир, простокваша, ряженка, сметана. Йогурт производится с использованием закваски, включающей *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus bulgaricus*. Показаны многочисленные положительные эффекты йогуртов, в частности антибактериальный эффект в отношении многих патогенных микроорганизмов. Йогурт, как и другие кисломолочные продукты, имеет сниженное по сравнению с цельным молоком содержание лактозы, что позволяет употреблять этот продукт лицам с лактазной недостаточностью. Кроме того, белок кисломолочных продуктов в большей степени доступен ферментам желудочно-кишечного тракта и легче усваивается. Показан также гипохолестеринемический эффект йогуртов. Кисломолочные продукты, включая йогурт, рекомендуются для детского питания. В частности, показана эффективность питьевого йогурта, обогащенного пре- и пробиотиками, как здоровым детям, так и детям с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, нарушениями кишечного микробиоценоза, часто и длительно болеющим, а также в остром периоде ОРВИ и на этапе реконвалесценции. Таким образом, идеи о значении кисломолочных продуктов для здоровья и долголетия, высказанные более 100 лет назад, получили твердое научное обоснование и исследования в этом направлении продолжают.

Ключевые слова: дети, молоко, кисломолочные продукты, йогурт, молочнокислые бактерии, лактобациллы, пробиотики, кишечная микрофлора, функциональные желудочно-кишечные расстройства.

Для цитирования: Бельмер С.В. Кисломолочные продукты: от истории к современности. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 119–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-119-125

Since antiquity people have known about the health benefits of fermented milk products. These products are obtained by lactic acid fermentation using various microorganisms, but primarily *Lactobacillus* spp. The number of varieties of fermented milk products is large. The most famous are yogurt, kefir, lapper milk, baked yogurt, sour cream. Yogurt is made using sourdough including *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus bulgaricus*. Numerous positive effects of yoghurts are shown, including the antibacterial effect against many pathogenic microorganisms. Yogurt, like other fermented milk products, have a reduced lactose content compared to whole milk, which allows people with lactase deficiency to consume this product. In addition, the protein of fermented milk products is more accessible to enzymes of the gastrointestinal tract and is easier to digest. The hypocholesterolemic effect of yogurt is also shown. Fermented milk products, including yogurt, are recommended for baby food. In particular, the efficacy of drinking yogurt enriched with prebiotics and probiotics is shown for both healthy children and children with functional disorders of the gastrointestinal tract, disorders of the intestinal microflora, whose who is sick often and long, as well as in the acute period of acute respiratory viral infections and at the convalescence stage. Thus, the ideas about the importance of fermented milk products for health and longevity, expressed more than 100 years ago, today have a solid scientific basis and research in this direction continues.

Key words: children, milk, fermented milk products, yogurt, lactic acid bacteria, lactobacilli, probiotics, intestinal microflora, functional gastrointestinal disorders.

For citation: Belmer S.V. Sour-milk products: from history to the present. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 119–125 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-119-125

Кисломолочные продукты в историческом аспекте

История потребления кисломолочных продуктов насчитывает не одно тысячелетие. Первоначально рассматривая их как способ сохранения молока — ценного источника нутриентов, воды и энергии, человек задолго до нашей эры стал постепенно познавать целебные свойства кисломолочных продуктов. Эпоха их научного изучения началась

лишь в конце XIX века, а сегодня, располагая результатами серьезных исследований, мы рассматриваем кисломолочные продукты как особо важные для здоровья человека.

Врачи изучают свойства кисломолочных продуктов уже не одно столетие. Так, Андриус еще в 1701 г. заметил, что живые организмы присутствуют в кислом молоке [цит. по 1]. Молочная кислота была впервые изучена в 1780 г. Карлом Вильгельмом Шеле (Carl Wilhelm Scheele) [цит. по 2], а Луи Пастер (Louis Pasteur) в 1857 г. сообщил, что молочная кислота может образовываться при сбраживании сахара дрожжами (на самом деле, он имел ввиду молочнокислые

© Бельмер С.В., 2019

Адрес для корреспонденции: Бельмер Сергей Викторович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1228-443X
117513 Москва, Ленинский проспект, д. 117

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(6)
ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(6)

бактерии). Пьер Жак Антуан Бешам (Pierre Jacques Antoine Béchamp) в 1855 г. опубликовал работу, посвященную изучению инверсии сахарозы, продемонстрировав механизм брожения с участием микроорганизмов [цит. по 3]. Джозеф Листер (Joseph Lister), известный своими работами в области антисептики, также изучал процессы молочнокислого брожения и предположил, что молочный сахар лактоза при этом превращается в молочную кислоту [4]. В 1873 г. он впервые выделил микроорганизм, который был им назван *Bacterium lactis*, позже переименованный в *Streptococcus lactis*, а теперь именуемый *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* [5–7]. В дальнейшем в 1900 г. Е. Моро описал *Lactobacillus acidophilus*, в 1905 г. S. Grigoroff — *Lactobacillus bulgaricus*, в 1919 г. S. Orla-Jensen — *Streptococcus thermophilus* [6–9].

Беспрецедентный вклад в обоснование значения для здоровья человека молочнокислых продуктов внес И.И. Мечников, который большую часть своей научной деятельности посвятил изучению проблемы долголетия. Его труды нашли мировое признание, наиболее значительный из них — работа «Этюды оптимизма» (1907 г.). Изучая кисломолочный продукт ягурт, распространенный на Балканском полуострове, Мечников пришел к выводу, что процессы кисломолочного брожения в кишечнике человека, поддерживаемые при употреблении кисломолочных продуктов, противостоят процессам гниения и обеспечивают здоровье макроорганизма. И.И. Мечников писал, что «в борьбе против кишечного гниения следует вводить в организм разведения молочнокислых бактерий. Так как эти бактерии способны акклиматизироваться в кишечном канале человека, находя в нем для питания вещества, содержащие сахар, то они могут производить обеззараживающие вещества и служить на пользу организма, в котором они живут» [9].

В настоящее время кисломолочные продукты получают при участии самых различных микроорганизмов, в том числе различных видов *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*. Дрожжи используются в производстве кефира и кумыса. Среди кисломолочных продуктов наиболее известны йогурт, сметана, пахта, ацидофилин, простокваша, ряженка и кефир. Список других, менее известных кисломолочных продуктов, распространенных в отдельных странах или регионах, весьма значителен.

В основе получения любого кисломолочного продукта лежит процесс брожения с образованием молочной кислоты (лактата) молочнокислыми бактериями. Особое значение среди молочнокислых бактерий придается *L. acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, которые широко используются в производстве кисломолочных продуктов.

Среди микроорганизмов, обладающих способностью к молочнокислому брожению, известны следующие [10, 11].

Виды лактобактерий (*Lactobacillus* species):

Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus amylovorus
Lactobacillus casei
Lactobacillus crispatus
Lactobacillus delbrueckii subsp. *Bulgaricus* (пробиотическое действие изучено недостаточно)
Lactobacillus gallinarum
Lactobacillus gasseri
Lactobacillus johnsonii
Lactobacillus paracasei
Lactobacillus plantarum
Lactobacillus reuteri
Lactobacillus rhamnosus.

Виды бифидобактерий (*Bifidobacterium* species):

Bifidobacterium adolescentis
Bifidobacterium animalis
Bifidobacterium bifidum
Bifidobacterium breve
Bifidobacterium infantis
Bifidobacterium lactis (возможно, синоним *B. animalis*)
Bifidobacterium longum.

Другие молочнокислые бактерии:

Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Lactococcus lactis
Leuconostoc mesenteroides
Pediococcus acidilactici (пробиотическое действие изучено недостаточно)
Sporolactobacillus inulinus
Streptococcus thermophilus (пробиотическое действие изучено недостаточно).

Йогурт как наиболее изученный кисломолочный продукт

Йогурт — один из самых распространенных кисломолочных продуктов, производство и потребление которого растет год от года. Ему же посвящено и наибольшее количество исследований, касающихся продуктов данной группы. Технология производства йогурта значительно усовершенствовалась за последние 100 лет, однако суть продукта осталась неизменной: в качестве закваски для его получения по-прежнему используют культуры микроорганизмов *L. bulgaricus* и *S. thermophilus*. Эти микроорганизмы хорошо изучены, разработаны методы их культивирования, а геномный состав различных штаммов опубликован.

Симбиотические отношения между *S. thermophilus* и *L. bulgaricus* как в йогурте, так и в других кисломолочных продуктах были описаны в начале XX века [12]. В дальнейшем J.W. Pette и H. Lolkema [13] показали возможность и антагонистических отношений. Первоначально *L. bulgaricus*

стимулирует рост *S. thermophilus*, пока последний находится в логарифмической фазе роста, однако впоследствии *L. bulgaricus*, продуцируя значительное количество молочной кислоты, начинает подавлять рост *S. thermophilus*. При этом, как выяснилось, некоторые штаммы *L. bulgaricus* однозначно антагонистичны *S. thermophilus* и поэтому не подходят для производства йогурта. Таким образом, лишь небольшое число штаммов *L. bulgaricus* пригодны для приготовления йогурта. Кроме того, было показано, что для получения йогурта в наибольшей степени подходит соотношение *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* в закваске в диапазоне между 2:1 и 1:5 [14]. Симбиотические отношения между *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* в этом случае подтверждаются более высокой продукцией ацетальдегида.

В йогуртовых культурах выявлено присутствие бактериофагов, влияющих на процесс производства продукта. В середине XX века J.W. Pette и J.S. Кооу [15] выделили из йогурта бактериофаги, активные в отношении *S. thermophilus*. Авторы также показали, что разные штаммы *S. thermophilus* различаются по своей восприимчивости к этим бактериофагам. В то же время бактериофаги, активные против *L. bulgaricus*, встречаются намного реже [16].

Заквасочные культуры продуцируют экзополисахариды, которые определяют органолептические свойства йогурта и имеют значение для здоровья потребителя. *L. bulgaricus* продуцирует экзополисахариды, которые содержат галактозу, глюкозу и рамнозу в примерном молярном соотношении 4:1:1 с молекулярной массой приблизительно 500 тыс. *S. thermophilus* производит экзополисахариды, состоящие в основном из галактозы и глюкозы с меньшими количествами ксилозы, арабинозы, рамнозы и маннозы [17, 18]. Полезные свойства экзополисахаридов связаны в первую очередь с пребиотическими эффектами, но также с иммуностимулирующей, противоопухолевой и гипохолестеринемической активностью [19].

Синтез летучих соединений йогуртовыми микроорганизмами также хорошо изучен. J.W. Pette и H. Lolkema [20] обнаружили, что синтез ацетальдегида определяет вкус и аромат йогурта. T. Dan и соавт. [21] выявили 53 и 43 летучих соединения, продуцируемых соответственно *S. thermophilus* и *L. bulgaricus* в процессе брожения молока, и подтвердили наличие некоторых важных вкусовых соединений, включая уксусную кислоту, ацетальдегид, ацетонин, 2,3-бутандион, этанол и 1-гептанол. Другие культуры также могут быть добавлены в йогурт для улучшения вкусовых свойств: например, аромат йогурта можно улучшить добавлением культуры *Streptococcus diacetylactis* [22] или ароматизирующим штаммом *Leuconostoc* [23].

Добавление в состав кисломолочных продуктов пробиотиков повышает их полезные свойства. D.M. Lilly и R.H. Stillwell [24] впервые использовали термин «про-

биотики» для описания феномена синтеза ростовых факторов одним видом простейших в отношении другого вида. Позже пробиотики были определены как «живые микроорганизмы, которые при приеме в достаточных количествах оказывают положительный эффект на здоровье организма-хозяина» [25]. Польза пробиотиков для здоровья может быть доказана в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

В 1930 г. Dr. Minoru Shirota (Киото, Япония), выделил штамм бактерий (*L. casei strain Shirota*), которые первыми стали использоваться в производстве пробиотиков в 1935 г. компанией Yakult (Япония) [27–28].

В состав кисломолочных продуктов, в том числе йогуртов, в качестве пробиотиков могут добавляться *L. acidophilus* La5, *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12, *L. casei* DN-114001, *B. animalis* DN-173 010, *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) и др.

Кисломолочные продукты: значение для здоровья человека

Терапевтическая ценность кисломолочных продуктов известна давно. Жители Ближнего Востока и Азии употребляли йогурт на протяжении тысячелетий и знали, что это полезно для здоровья. Тяжелая диарея короля Франциска I была успешно купирована путем назначения йогурта в VI веке [28]. V.A. Jagielski [29] упоминает о терапевтической ценности кумыса (однако без научного обоснования) в своей работе, касающейся изготовления этого продукта.

Значение кисломолочных продуктов для здоровья отстаивал И.И. Мечников [9]. T.M. Rotch и A.I. Kendall [30] определили возможность терапевтического применения *B. acidophilus* (*L. acidophilus*), основываясь на многих ее свойствах, включая способность подавлять активность и элиминировать патогенные бактерии в толстой кишке. Уже первые исследования показали, что йогурт и другие кисломолочные продукты могут снизить тяжесть диареи [31], как и подкисленное молочной кислотой цельное молоко, что позволило уже в начале XX века рекомендовать эти продукты в качестве детского питания для лечения желудочно-кишечных расстройств [32].

Многочисленные исследования подтвердили антагонистические свойства кисломолочных продуктов ко многим патогенным микроорганизмам, включая *Salmonella* spp. (в том числе *Salmonella typhi*), *Shigella* spp. и *Brucella* spp. Первоначально эти свойства связывали с кислой средой продукта, обусловленной синтезом в процессе брожения молочной кислоты, и это обстоятельство по сей день считается очень важным. Вместе с тем были выделены и антибиотикоподобные вещества бактерицины, продуцируемые заквасочными микроорганизмами (и пробиотическими микроорганизмами, если они добавляются в состав продукта), такие как ацидофилин, который

продуцируется различными штаммами *L. acidophilus*, или ройтерин, продуцируемый *Lactobacillus reuteri*.

Хорошо изучено и иммуномодулирующее действие молочнокислых культур в составе продуктов питания. Основным иммуномодулирующим компонентом клеточной стенки перечисленных микроорганизмов (в первую очередь бифидо- и лактобактерий) являются пептидогликаны (30–70% от ее состава), а также полисахариды и тейхоевая кислота [33–35]. Пептидогликаны — гликопептиды, которые высвобождаются из клеточной стенки бактерий под воздействием лизоцима, продуцируемого клетками Панета слизистой оболочки кишечника. При этом наряду с пептидогликанами высвобождаются их низкомолекулярные компоненты мурамилдипептиды [36, 37]. Последние способны стимулировать макрофаги и выход из них интерлейкина-1, который в свою очередь активирует Т-лимфоциты [38, 39], а также НК-клетки (натуральные киллеры), продуцирующие гамма-интерферон. Кроме того, мурамилдипептиды стимулируют продукцию интерлейкинов-1 и -6 и фактора некроза опухоли альфа моноцитами и интерлейкина-4 и гамма-интерферона Т-лимфоцитами [40]. Установлено, в частности, что ферментативное расщепление клеточных стенок молочнокислых бактерий ведет к повышению иммунной реактивности по отношению к клебсиеллам, опухолевым клеткам, увеличивает продукцию цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови человека, повышает пролиферацию лимфоцитов пейеровых бляшек [41, 42].

Бактериальный протеолиз белков молока приводит к увеличению количества пептидов и свободных аминокислот. Относительно короткие пептиды стимулируют фагоцитоз макрофагами. В экспериментальных работах показано, что продукты ферментации белков молока молочнокислыми бактериями способны повышать иммунологическую резистентность к инфекционным агентам и активизировать Т-лимфоциты и НК-клетки [43, 44].

Очевидно, что в кисломолочных продуктах снижено содержание лактозы, так как именно она служит субстратом для процессов молочнокислого брожения, в связи с чем они могут быть рекомендованы лицам с лактазной недостаточностью. Содержание лактозы в этих продуктах определяется интенсивностью процессов брожения и их продолжительностью. Т.М. Bayless и S.-S. Huang [45] сообщили, что у жителей племен Машона в Солсбери, Родезия (сейчас Хараре, Зимбабве), несмотря на наличие лактазной недостаточности, наблюдалась хорошая переносимость большого количества молока, скисшего в процессе традиционного способа приготовления. E.R. Goodenough и D.H. Kleyn [46] обнаружили, что лактаза содержится в йогурте и может оставаться активной в тонкой кишке крыс при употреблении йогурта. Было показано более высокое потребление лактозы лицами, которые пили молоко с добавлением *L. acidophilus*

или йогурты; это указывает на то, что микробная лактаза сохраняет свою активность в составе продукта, даже достигнув кишечника [47, 48].

Белок кисломолочных продуктов частично расщепляется и становится в большей степени, чем белок цельного молока, доступным для протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта и легче переваривается ими. В йогуртах по сравнению с коровьим молоком, из которого их получают, выше содержание свободных аминокислот, в том числе пролина и глицина. При этом содержание белка в йогуртах может быть выше, чем в молоке, что связано с особенностями производственного процесса [10, 11].

Йогурты содержат относительно большое количество линолевой кислоты и ее производных, образующихся в процессе микробной ферментации [6], а также олеиновой и стеариновой кислот [49].

Еще в 1931 г. К.А. Forster и соавт. [50] обнаружили, что содержание витаминов А и D в йогурте выше, а витаминов группы В и С ниже, чем в соответствующем объеме молока, используемого для приготовления йогурта.

Молочнокислые бактерии синтезируют фолиевую кислоту, и содержание фолатов в йогуртах может достигать 19 мкг/100 г [11], в основном в виде 5-метилтетрагидрофолата [51]. Продукентами фолатов, в частности, являются *S. thermophilus* и бифидобактерии. Наконец, молоко и молочные продукты служат важным источником кальция, магния и фосфора. Благодаря относительно низким значениям рН в йогурте кальций и магний находятся в ионизированном состоянии, что облегчает их кишечное всасывание.

Кроме того, йогурт содержит преимущественно лактат кальция, в отличие от казеината кальция, содержащегося в молоке, а кислая среда способствует более эффективному всасыванию. Длительное употребление йогуртов способствует достоверному повышению уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Кальций же оказывает иммуномодулирующее действие, в частности влияет на продукцию интерлейкина-2 и цитотоксичность в отношении опухолевых клеток [52].

Показана возможность снижения уровня холестерина в сыворотке крови при регулярном употреблении кисломолочных продуктов. G.V. Mann и A. Spreng [53] обнаружили снижение уровня холестерина в крови у молодых мужчин племени Масаи (племя из Кении, члены которого употребляют пищу исключительно животного происхождения) после значительного потребления молока, сквашенного дикой культурой *Lactobacillus*, и предположили, что это снижение было вызвано неким фактором в кислом молоке, влияющим на обмен холестерина. Позднее G.V. Mann сообщил, что низкая холестеринемия в результате потребления большого количества йогурта, вероятно, связана с торможением гидрок-

симетилглутаратом фермента гидроксиметилглутарил-СоА-редуктазы (ЕС 1.1.1.3.4), регулирующего обменные процессы [54]. Употребление йогурта, содержащего пробиотики *L. acidophilus* La5 и *Bifidobacterium lactis* BB12, также приводило к снижению на 4,54% уровня общего холестерина в сыворотке крови, снижению на 7,45% содержания холестерина липопротеинов низкой плотности у лиц с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с таковыми у больных, употреблявших обычный йогурт [55]. Было показано также, что употребление йогурта снижает риск появления избыточной массы тела, ожирения и метаболического синдрома [56].

Употребление йогурта может снизить риск развития опухолей. В ряде исследований в эксперименте был обнаружен противоопухолевый эффект йогурта. В то же время G.V. Reddy и соавт. [57] сообщили, что йогурт показал наибольшее противоопухолевое действие в ранние стадии роста опухоли, в то время как на прогрессирование опухолевых клеток употребление молока не влияло. A.D. Ayebo и соавт. [58] пришли к выводу, что за противоопухолевую активность йогурта могут быть ответственны компоненты, имеющие молекулярную массу менее 14 тыс. и химически не связанные с крупными молекулами.

Современные кисломолочные продукты для детского питания должны производиться с учетом всех требований, предъявляемым к данной категории продуктов. Так, АО «ПРОГРЕСС» под брендом «ФрутоНяня» выпускает высококачественные продукты, к которым относятся биолакта, обогащенные инулином и содержащие *L. acidophilus* La-5TM, питьевые йогурты, обогащенные *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 (BB-12TM) и инулином, биотворожки, обогащенные бифидобактериями BB-12TM и витамином D₃. В линейку детских кисломолочных продуктов «ФрутоНяня» недавно вошел новый вкус биолакта. Биолакт — кисломолочный продукт, который изготавливается из свежего коровьего молока, соответствующего требованиям, предъявляемым к сырью для детского питания, путем сквашивания термофильными стрептококками (*Streptococcus thermophilus*) и пробиотика FD DVS nutritish® La-5TM (*L. acidophilus*) без сахара, обогащенный пребиотиком инулином.

В исследовании А.И. Хавкина и соавт. [59] показаны хорошая переносимость, высокая эффективность

и безопасность диетотерапии питьевым йогуртом, обогащенным пре- и пробиотиками у детей в возрасте от 8 до 18 мес, получивших антибактериальную терапию. Дети получали Йогурт питьевой «ФрутоНяня», обогащенный пре- и пробиотиками (инулин, пробиотическая культура бифидобактерий — *B. animalis* subsp. *lactis* — BB-12), 2,5% [59]. Анализ полученных данных показал, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов — питьевых йогуртов, обогащенных пре- и пробиотиками — способствовало комфортному пищеварению, нормализации таксономического состава микрофлоры после антибактериальной терапии, повышению уровней секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и лизоцима в кале. Было показано достоверное увеличение концентрации в кале секреторного иммуноглобулина А, причем средний уровень sIgA в группе сравнения был достоверно ниже, чем у детей, получавших йогурт ($p < 0,05$). Кроме того, у детей, получавших диетотерапию с включением в рацион йогурта, в кале в 6 раз увеличилась концентрация лизоцима, в то время как в группе сравнения этот показатель практически не изменился. Рост уровня лизоцима авторы объясняют усилением его синтеза клетками слизистой оболочки кишечника под воздействием пробиотического штамма бактерий, содержащихся в кисломолочном продукте ($p < 0,05$). Авторы рекомендуют включать данный продукт в ежедневное питание здоровых детей старше 8 мес, а также в рацион детей старше 8 мес с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (запорами), использовать в диетотерапии при нарушениях состава микрофлоры кишечника и для профилактики дисбиоза, в ежедневном питании детей, входящих в диспансерную группу часто и длительно болеющих, в остром периоде ОРЗ и ОРВИ, а также на этапе реконвалесценции.

Таким образом, кисломолочные продукты дают многочисленные эффекты, положительно влияющие на здоровье детей и взрослых. Эти продукты должны включаться в рацион детей всех возрастов, а широкая вкусовая гамма позволит подобрать свой продукт каждому. Идеи И.И. Мечникова о значении кисломолочных продуктов для здоровья и долголетия, высказанные более 100 лет назад, в наше время имеют твердое научное обоснование, и исследования в этом направлении продолжают.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Swithinbank H., Newman G. Bacteriology of Milk. Editors E. P. Dutton & Co. New York, NY: 1903; 599.
2. Van Slyke L.L., Hart E.B. Chemical changes in the souring of milk and their relations to cottage cheese. Bulletin (New York Agricultural Experiment Station) 1904; 245–260(245): 46.
3. Manchester K.L. Louis Pasteur, fermentation, and a rival. S Afr J Sci 2007; 103: 377–380.
4. Lister J. On the lactic fermentation, and its bearings on pathology. Trans Pathol Soc Lond 1878; 29: 425–467.
5. Lister J. Further contribution to the natural history of bacteria and the germ theory of fermentative changes. J Cell Sci 1873; s2–13: 380–408.
6. Orla-Jensen S. The Lactic Acid Bacteria. Mémoires de L'Académie Royale des Sciences et des Lettres de Danemark, Copenhagen, Denmark: 1919.

7. Schellhaass S.M., Morris H.A. Rheological and scanning electron microscopic examination of skim milk gels obtained by fermenting withropy and non-ropy strains of lactic acid bacteria. *Food Microstruct* 1985; 4: 279–287.
8. Kulp W.L., Rettger L.F. Comparative study of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus bulgaricus*. *J Bacteriol* 1924; 9: 357–395.
9. Мечников И.И. Этюды оптимизма. Москва: Наука, 1988; 155. [Mechnikov I.I. Etudes of optimism. Moscow: Nauka, 1988; 155 (in Russ.)]
10. Holzapfel W.H., Haberer P., Geisen R., Björkroth J., Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(suppl): 365S–373S.
11. Holzapfel W.H., Haberer P., Snel J., Schillinger U., Huis in't Veld J.H. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998; 41: 85–101. DOI: 10.1016/s0168-1605(98)00044-0
12. Orla-Jensen S. Dairy Bacteriology. Editor P.S. Arup. Philadelphia. Blakiston's Son & Co, 1921; 180.
13. Pette J.W., Lolkema H. Yoghurt. 1. Symbiosis and antibiosis in mixed cultures of *Lactobacillus bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus*. *Nederlandsch Melk- en Zuiveltijdschrift* 1950; 4: 197–208.
14. Jankov J., Stoyanov I.V. Study on the thermophilic lactobacilli in milk for yoghurt production. Conference Proceedings XVII International Dairy Congress, Section F5. Munich, Germany 1966; 677–680.
15. Pette J. W., Kooy J.S. Bacteriophages in yoghurt. *Nederlandsch Melk- en Zuiveltijdschrift* 1952; 6: 233–241.
16. Mocquot G., Hurel C. The selection and use of some microorganisms for the manufacture of fermented and acidified milk products. *J Soc Dairy Technol* 1970; 23: 130–146.
17. Cerning J., Bouillanne C., Desmazeaud M.J., Landon M. Isolation and characterization of exocellular polysaccharide produced by *Lactobacillus bulgaricus*. *Biotechnol Lett* 1986; 8: 625–628.
18. Cerning J., Bouillanne C., Desmazeaud M.J., Landon M. Exocellular polysaccharide production by *Streptococcus thermophilus*. *Biotechnol Lett* 1988; 10: 255–260.
19. O'Connor E.B., Barrett E., Fitzgerald G., Hill C., Stanton C., Ross R.P. Production of vitamins, exopolysaccharides and bacteriocins by probiotic bacteria. *Probiotic Dairy Products*. Editor A.Y. Tamime. Oxford, UK. Blackwell Publishing Ltd., 2005; 167–194.
20. Pette J.W., Lolkema H. Yoghurt. 3. Acid production and aroma formation in yoghurt. *Nederlandsch Melk- en Zuiveltijdschrift* 1950; 4: 261–273.
21. Dan T., Wang D., Jin R. L., Zhang H.P., Zhou T.T., Sun T.S. Characterization of volatile compounds in fermented milk using solid-phase microextraction methods coupled with gas chromatography-mass spectrometry. *J Dairy Sci* 2017; 100: 2488–2500. DOI: 10.3168/jds.2016-11528
22. Rašić J., Milanović Z. Influence of Str. Diacetylacticulture on the flavour of yoghurt. Conference Proceedings XVII International Dairy Congress, Section F5, Munich, Germany 1966; 637–642.
23. Lawrence R.L., Perry G.A. Process for improving the flavor of cultured milk products and the resulting product. Corn Products Company, assignee. US Pat. No. 3,022,176. 1962.
24. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147: 747–748.
25. FAO/WHO. 2002. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
26. Vasiljevic T., Shah N.P. Probiotics – from Metchnikoff to bioactives. *Int Dairy J* 2008; 18: 714–728.
27. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Data base Syst Rev* 2010; (11): CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
28. Hume M.E. Historic perspective: Prebiotics, probiotics, and other alternatives to antibiotics. *Poult Sci* 2011; 90: 2663–2669. DOI: 10.3382/ps.2010-01030
29. Jagielski V.A. Improvement in dietetic compounds from milk. US Pat. No. 117,889. 1871.
30. Rotch T.M., Kendall A.I. A preparatory study of the bacillus acidophilus in regard to its possible therapeutic use. *Am J Dis Child* 1911; 11(1): 30–38. DOI: 10.1001/archpedi.1911.04100070037004
31. Marriott W.M. The artificial feeding of athreptic infants. *JAMA* 1919; 73(16): 1173–1177. DOI: 10.1001/jama.1919.02610420001001
32. Marriott W.M., Davidson L.T. Acidified whole milk as a routine infant food. *J Am Med Assoc* 1923; 81: 2007–2009
33. Halpern G.M., Vruwink K.G., van de Water J., Keen C.L., Gershwin M.E. Influence of long-term yogurt consumption in young adults. *Int J Immunother* 1991; 7: 205–210.
34. Gearing A.J.H., Wadhwa M., Perris A.D. Interleukin 2 stimulates T cell proliferation using a calcium flux. *Immunol Lett* 1985; 10: 297–302.
35. Gately M.K., Martz E. Early steps in specific tumor lysis by sensitized mouse T lymphocytes. *J Immunol* 1979; 122: 482–489.
36. Goulet J., Saucier L., Moineau S. Stimulation of the non-specific immune response of mice by fermented milks. In: National Yogurt Association, ed. *Yogurt: nutritional and health properties*. McLean, VA: Kirby Lithographics, 1989; 187–200.
37. Perdigon G., Nader de Macias M.E., Alvarez S., Oliver G., Pesce de Ruiz Holgado A.A. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Immunology* 1988; 63: 17–23.
38. Sato K., Saito H., Tomioka H. Enhancement of host resistance against *Listeria* infection by *Lactobacillus casei*: activation of liver macrophages and peritoneal macrophages by *Lactobacillus casei*. *Microbiol Immunol* 1988; 32:689–98. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1988.tb01430.x
39. Perdigon G., Nader de Macias M.E., Alvarez S., Oliver G., Pesce de Ruiz Holgado A.A. Enhancement of immune response in mice fed with *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci* 1987; 70: 919–926. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(87)80095-4
40. Kitazawa H., Mataumura K., Itoh T., Yamauchi T. Interferon induction in murine peritoneal macrophage by stimulation with *Lactobacillus acidophilus*. *Microbiol Immunol* 1992; 36: 311–315. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1992.tb01668.x
41. Kumura H., Tanoue Y., Tsukahara M., Tanaka T., Shimazaki K. Screening of dairy yeast strains for probiotics applications. *J Dairy Sci* 2004; 87: 4050–4056. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73546-8
42. Figler M., Mózsik G., Schaffer B., Gasztonyi B., Ács P., Szili B. et al. Effect of special Hungarian probiotic kefir on faecal microflora. *World J Gastroenterol* 2006; 12(7): 1129–1132. DOI: 10.3748/wjg.v12.i7.1129
43. Thoreux K., Schmucker D.L. Kefir Milk Enhances Intestinal Immunity in Young but Not Old Rats. *J Nutr* 2001; 131: 807–812.
44. Lopitz-Otsoa F., Remenleria A., Elgueabal N., Garaizar J. Kefir: a symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 67–74.
45. Bayless T.M., Huang S.-S. Inadequate intestinal digestion of lactose. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 250–256.
46. Goodenough E.R., Kleyn D.H. Influence of viable yogurt microflora on digestion of lactose by the rat. *J Dairy Sci* 1976; 59: 601–606.

47. Kim H.S., Gilliland S.E. Lactobacillus acidophilus as a dietary adjunct for milk to aid lactose digestion in humans. *J Dairy Sci* 1983; 66: 959–966.
48. Kolars J.C., Levitt M.D., Aouji M., Savaiano D.A. Yogurt – An autodigesting source of lactose. *N Engl J Med* 1984; 310: 1–3.
49. Oppenheim J.J., Togawa A., Chedid L., Mizel S. Components of microbacteria and muramyl dipeptide with adjuvant activity induced lymphocyte activating factor. *Cell Immunol* 1980; 50: 71–81.
50. Forster K.A. The vitamin content of the sour milk products, yoghurt, kefir and saya. *Biochem Z* 1931; 236: 276–297.
51. Tufano M.A., Cipollaro de l'Ero G., Ianniello R., Galdiero M., Galdiero F. Protein A and other surface components of Staphylococcus aureus stimulate production of IL-1 alpha, IL-4, IL-6, TNF and IFN-gamma. *Eur Cytokine Netw* 1991; 2(5): 361–366.
52. Goulet J., Saucier L., Moineau S. Stimulation of the non-specific immune response of mice by fermented milks. In: National Yogurt Association, ed. *Yogurt: nutritional and health properties*. McLean, VA: Kirby Lithographics, 1989: 187–200.
53. Mann G. V., Spoerry A. Studies of a surfactant and cholestere-mia in the Maasai. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 464–469.
54. Mann G.V. A factor in yogurt which lowers cholesteremia in man. *Atherosclerosis* 1977; 26: 335–340.
55. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A., Niafar M., Asghari-Jafarabadi M., Mofid V. et al. Effect of probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011; 94: 3288–3294. DOI: 10.3168/jds.2010-4128
56. Sayon-Orea C., Martínez-González M.A., Ruiz-Canela M., Bes-Rastrollo M. Associations between yogurt consumption and weight gain and risk of obesity and metabolic syndrome: A systematic review. *Adv Nutr* 2017; 8: 146S–154S. DOI: 10.3945/an.115.011536
57. Reddy G.V., Friend B.A., Shahani K.M., Farmer R.E. Antitumor activity of yogurt components. *J Food Prot* 1983; 46: 8–11.
58. Ayebo A.D., Shahani K.M., Dam R. Antitumor component(s) of yogurt: Fractionation. *J Dairy Sci* 1981; 64: 2318–2323.
59. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Вольнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. *Вопросы детской диетологии* 2019; 17(1): 29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative open-label randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Voprosy detskoi dietologii (Pediatric Nutrition)* 2019; 17(1): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (in Russ.)]

Поступила: 21.10.19

Received on: 2019.10.21

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.

Первый городской медицинский комплекс охраны матери и младенца в Москве

Л.Е. Горелова¹, В.Н. Шелкова²¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия;²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

The first city medical complex of protection of mother and the infant in Moscow

L.E. Gorelova¹, V.N. Shelkova²¹National research Institute of public health named after N. A. Semashko, Moscow, Russia;²Speransky city children's hospital No. 9 of Moscow Department of Health, Moscow, Russia

В начале XX века в Москве осуществлялось последовательное развитие городской системы оказания медицинской помощи матерям и детям. Под руководством выдающегося русского акушера Г.Л. Грауэрмана был создан медицинский комплекс, включавший родильный дом имени С.В. Лепехина и больницу для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера. Здесь впервые в нашей стране была осуществлена планомерная охрана материнства. Опыт учреждения в 1916 г. был рекомендован для повсеместного распространения в России, а после революции был использован при построении советской системы здравоохранения. Пример его деятельности показал, что в России была возможна реализация эффективных мероприятий по охране младенчества. Приемником комплекса является Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (МОНИИАГ).

Ключевые слова: дети, медицинский комплекс, родильный дом имени С.В. Лепехина, больница для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера, Г.Л. Грауэрман, охрана матери и младенца.

Для цитирования: Горелова Л.Е., Шелкова В.Н. Первый городской медицинский комплекс охраны матери и младенца в Москве. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 126–130. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-126-130

In the early twentieth century in Moscow consistent development of city system of health care delivery to mothers and children was carried out. Under the leadership of the outstanding Russian obstetrician G. L. Grauerman, a medical complex was created, which included the Lepekhin maternity hospital and the Timister hospital for postpartum patients. Here for the first time in our country systematic protection of motherhood was carried out. The experience of the institution in 1916 was recommended for widespread distribution in Russia, and after the revolution was used to build the Soviet health care system. The example of the complex showed that in Russia it was possible to implement effective measures for the protection of infancy. The receiver of the complex is the Moscow regional research Institute of obstetrics and gynecology (MONIAG).

Key words: children, medical complex, Lepekhin maternity hospital, Timister Hospital for postpartum patients, G.L. Grauerman, protection of mother and infant.

For citation: Gorelova L.E., Shelkova V.N. The first city medical complex of protection of mother and the infant in Moscow. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(6): 126–130 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-126-130

В начале XX века в Москве осуществлялось последовательное развитие городской системы оказания медицинской помощи матерям и детям. Устроенные ранее родильные приюты на 3–10 коек уже не удовлетворяли потребностям в акушерской помощи. В 1901 г. выдающийся русский акушер Григорий Львович Грауэрман на заседании Московского акушерско-гинекологического общества призвал органы городского самоуправления не ограничиваться оказанием пособия в родах. Для женщин «бедного класса», которые были основным контингентом родильных приютов, он рекомендовал организацию

приютов для беременных, увеличение сроков содержания родильниц до 9 дней и организацию помощи в послеродовом периоде. Г.Л. Грауэрман отмечал, что в родильных приютах «трудно ожидать заботливости о новорожденном, например недоноске» [1]. Поэтому Городская управа способствовала созданию крупных родовспомогательных учреждений — родильных домов.

Новый городской бесплатный родильный дом был открыт и освящен 9 июня 1907 г. на Покровке. Он разместился в здании бывшего доходного дома на территории лечебницы, устроенной в память статского советника Сергея Васильевича Лепехина и получил его имя [2]. Роддом располагал 63 кроватями, был самым крупным в Москве и имел необходимое оснащение для круглосуточного оказания оперативных пособий в родах.

Кроме того, требовала решения проблема оказания помощи больным с послеродовыми заболеваниями. Ежегодно в Москве от «родильной горячки» погибали более 60 женщин. В связи с этим Г.Л. Гра-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Горелова Лариса Евгеньевна — д.м.н., проф., вед. науч. сотр. Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0002-9230-4292
105064 Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1
e-mail: gorelova_le@mail.ru

Шелкова Вера Николаевна — к.м.н., врач-педиатр Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0003-4257-5147
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29
e-mail: vera.shelkova70@mail.ru

уэрман настаивал на открытии специализированного отделения для пуэрперальных больных при крупном родовспомогательном учреждении. Григорий Львович считал необходимым, чтобы кормящие женщины поступали на лечение вместе с младенцами. Лишение ребенка груди матери в то время приводило к его тяжелому заболеванию или смерти. Эти рекомендации учитывались при создании городского медицинского комплекса.

Больница для послеродовых больных на 35 коек, созданная на средства промышленника Леонида Ивановича Тимистера и получившая его имя, открылась 15 ноября 1910 г. рядом с Лепехинским родильным домом. Эти два учреждения составляли единый комплекс, который управлялся советом врачей под руководством Г.Л. Грауэрмана (рис. 1).

В больницу поступали больные с тяжелыми заболеваниями (параметриты, перитониты, инфицированные аборт, акушерский сепсис и др.), при которых требовалось хирургическое и длительное консервативное лечение. Наиболее серьезным был прогноз у пациенток, перенесших криминальный аборт. Терапия каждой больной была индивидуальной. Женщин консультировали хирург, специалист по внутренним болезням, оториноларинголог и невролог. В лаборатории выполнялись клинические исследования. За пациентками ухаживали сестры милосердия Городской общины «Утоли моя печали».

Гинекологическая амбулатория комплекса оказывала помощь беременным и выписавшимся из больницы пациенткам. Особое внимание уделялось сохранению репродуктивной функции. Помимо консультативной помощи выполнялись физиотерапевтические, водные процедуры и массаж. Амбулатория



Рис. 1. Родильный дом им. С.В. Лепехина и больница для послеродовых больных им. Л.И. Тимистера.

Ссылка активна на 5.07.2019.

Fig. 1. S.V. Lepekhin maternity hospital and hospital for postpartum patients named after L.I. Timister.

Available at 5.07.2019.

<http://tehne.com/event/arhivsyachina/zdaniya-moskovskogo-gorodskogo-obshchestvennogo-upravleniya-nachala-xx-veka-medicina-i-obshchestvennoe-prizrenie#medicine>

стала не только прообразом современной женской консультации, но и центром восстановительного лечения [2] (рис. 2).

«Болезнь и смерть — всегда горе, но сугубое горе — болезнь и смерть от родов», — говорил Г.Л. Грауэрман [2]. Летальность среди женщин (14,4% за 1914 г.) была высокой из-за тяжести их состояния. Медицинский комплекс имел патологоанатомическое отделение с бактериологическим кабинетом, виварием, музеем и часовней. Акушерами комплекса В.Я. Илькевичем, С.В. Сазоновым, прозектором А.И. Синевым и др. были научно разработаны вопросы диагностики и лечения пуэрперальных гнойно-воспалительных заболеваний. При подозрении на вертикальный путь передачи инфекции в случае заболевания или смерти ребенка обязательно проводилось микробиологическое исследование биоматериалов его матери, а также гистологическое исследование плаценты [2, 3].

С апреля 1908 г. при родильном доме открылась консультация для грудных детей (рис. 3). Матерям, разрешившимся в родильном доме имени С.В. Лепехина или лечившимся в больнице имени Л.И. Тимистера, рекомендовалось 1–2 раза в месяц приносить младенцев на осмотр врачу-педиатру. Первый врач детской консультации, Федор Александрович Зайцев руководствовался опытом немецких амбулаторий для грудных детей. Но он считал, что устройство консультации при родовспомогательном учреждении по образцу «Consultation de nurisson», устроенной



Рис. 2. Кабинет электролечения [2].

Fig. 2. Electrotherapy room.



Рис. 3. Детская консультация медицинского комплекса [2].

Fig. 3. Children's consultation of the medical complex.

Пьером Будином во Франции, имеет преимущества, так как матери знакомились с правилами ухода и вскармливания сразу после рождения ребенка [4]. Как и первый педиатр городского родильного дома Георгий Несторович Сперанский, Ф.А. Зайцев начал трудиться в консультации безвозмездно. Однако из-за высокой младенческой смертности в Москве (266% в 1908 г.) [2] с открытием больницы для послеродовых больных Городская Управа согласилась ввести в состав комплекса детского врача и ассигновать средства на опытную раздачу при консультации молочных смесей. Таким образом, доктор Ф.А. Зайцев стал первым штатным педиатром городского родильного дома и консультации для грудных детей.

Сначала он опасался, что малообразованные матери не поймут «важности правильного ухода и вскармливания и не будут посещать консультаций» [4]. Но опасения оказались напрасными. Матери приносили детей на прием даже из отдаленных районов города. Отмечался неуклонный рост обращаемости в консультацию. Если в 1908 г. ее посетили 26,7% выписавшихся младенцев (944 посещения), то в 1912 г. — 63,3% детей, число приемов составило 11 376. Федор Александрович считал, что «это указывает не только на понимание населением задач консультации, но и большую нужду в последней» [3]. Из-за увеличения посещаемости учреждения доктору Ф.А. Зайцеву пришлось прибегнуть к помощи педиатра Р.Э. Швейцера. Он впоследствии заведовал стационаром для грудных детей и консультацией Московского общества борьбы с детской смертностью.

Большинство младенцев (88,9–91,3%) были из семей рабочих и мелких служащих. На каждый 3-часовой прием являлись до 30 пациентов и иногда из-за длительного ожидания имели место «протесты» матерей. Педиатр осматривал ребенка и давал советы в присутствии всех ожидающих. Считалось, что это способствует обучению матерей и повышает назидательность консультаций.

Особенно настойчиво консультация боролась за сохранение естественного вскармливания. Если мать отмечала слабость вследствие кормления ребенка, то она повторно взвешивалась на весах для проверки правильности ее жалоб [4]. В результате более 90% младенцев вскармливались грудью. Лишь при невозможности грудного вскармливания или выраженном недостатке молока у матери назначались питательные смеси, приготовленные на молочной кухне.

Молочная кухня медицинского комплекса, ставшая первой в городе, служила «аптекой при консультации для грудных детей» [3]. Она предназначалась не только для кормления, но и для лечения диетой при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Молоко для кухни поступало из опытного хозяйства Московского земледельческого училища.

Это было «детское» коровье молоко, получаемое при вскармливании животных особыми кормами и строжайшем соблюдении санитарных правил их содержания и доения. Педиатр ежедневно проводил исследования молока для определения его доброкачественности.

Молочная кухня готовила для детского отделения больницы и консультации до 650 бутылочек питательных смесей и молока в сутки. Они отпускались по назначению врача за небольшую плату. Такой порядок был принципиально важным, так как не допускал преждевременного отказа матерей от естественного вскармливания. Если педиатр при наблюдении за ребенком сомневался в правильности использования детского питания, заведующая молочной кухней посещала семью на дому и давала наставления по организации вскармливания.

Большое внимание в учреждениях имени С.В. Лепехина и Л.И. Тимистера уделялось просвещению матерей. По словам Г.Л. Грауэрмана, «среди причин, вызывающих огромную смертность детей, важную роль играют социальное неравенство и невежество, присущее не одному только бедному классу», и «если врачам не дано уничтожить бедность, то с невежеством они не только могут, но и должны бороться» [2].

В мае 2012 г. в гинекологической амбулатории впервые в России была устроена постоянная показательная выставка по уходу за ребенком и вскармливанию. В начале 1913 г. в медицинском комплексе была открыта школа матерей, в которой акушерами и педиатрами читался курс из 12 лекций. В них рассказывали о гигиене беременности, физиологии родов, освещали вопросы ухода и вскармливания грудного ребенка и питания детей старше года. Но платные двухчасовые лекции устраивали лишь немногих образованных матерей. Однако Г.Л. Грауэрман считал необходимым продолжение обучения матерей [3].

Успех деятельности консультации медицинского комплекса отражает низкая смертность ее питомцев. За 1911–1913 гг. она составляла от 1,7 до 3,8%.

В больнице им. Л.И. Тимистера работало детское отделение на 25 коек, где находились грудные дети, у матерей которых имелись послеродовые заболевания. Главной целью совместной госпитализации являлось сохранение естественного вскармливания. Несмотря на тяжесть состояния матерей, более 75% из них кормили детей грудью под контролем акушеров и педиатров. Случаев заражения младенцев от матерей в больнице не было.

Очень часто дети поступали «запущенными», с дефицитом массы тела из-за гипогалактии у матерей и дефектов ухода. Младенцы нередко страдали гнойно-воспалительными заболеваниями, осложнениями респираторных инфекций (отиты, бронхиты,

пневмонии, менингит) и инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [2, 3].

Много усилий прилагали педиатры к выхаживанию детей с тяжелой белково-энергетической недостаточностью («атрофией»), находящихся на смешанном и искусственном вскармливании. Опыт лечения этих пациентов был обобщен Верой Александровной Гок-Сморчек, ставшей в 1914 г. штатным педиатром медицинского комплекса. Автор сделала заключение о более раннем восстановлении у больных детей усвоения углеводов по сравнению с жирами и положительном эффекте назначения лечебной смеси с добавлением солодового сахара и сниженным содержанием лактозы и жира. Эти выводы совпадали с мнением Г.Н. Сперанского, разработавшего впоследствии классификацию расстройств питания у детей. Большой проблемой было выхаживание недоношенных новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании. В.А. Гок-Сморчек считала необходимым вскармливать их молоком кормилицы [5].

За младенцами в больнице им. Л.И. Тимистера ухаживали сестры милосердия Городской общины «Утоли моя печали». Врачи указывали на необходимость специальной подготовки сестер по уходу и вскармливанию, которую должна осуществлять их община [3].

Врачи медицинского комплекса принимали активное участие в деятельности Московских акушерско-гинекологического общества, Общества детских врачей и Общества борьбы с детской смертностью, где делились клиническим опытом и результатами научных исследований. Планы организации в комплексе гинекологического и грудного отделений, приютов для беременных и выздоравливающих родильниц были сорваны начавшейся войной. В 1916 г. рядом с медицинским комплексом благотворительным обществом «Охрана материнства» был открыт «Дом матери и ребенка» для стационарной помощи беременным, матерям с грудными детьми и младенцам-сиротам. Им заведовал Г.Л. Грауэрман, медицинскую помощь оказывал персонал комплекса. В связи с небольшим сроком существования отчеты

«Дома матери и ребенка» не были опубликованы. Но с его созданием в Москве появились все звенья организации охраны материнства и младенчества [3].

По словам заведующего медицинским комплексом Г.Л. Грауэрмана, в родильном доме им. С.В. Лепехина и в больнице им. Л.И. Тимистера в России «впервые осуществлена планомерность в охране материнства» [2]. Здесь оказывалась помощь беременным, роженицам, заболевшим родильницам и их детям, проводились консультации по уходу и вскармливанию, осуществлялось приготовление молочных смесей, а также обучение матерей. Практика учреждений им. С.В. Лепехина и Л.И. Тимистера в 1916 г. была рекомендована для повсеместного распространения Всероссийским попечительством по охране материнства и младенчества, состоявшим под покровительством императрицы Александры Федоровны. Пример деятельности комплекса доказал, что в России возможна реализация эффективных мероприятий по охране младенчества, что ранее ставилось под сомнение частью медицинского сообщества [6].

После Октябрьского переворота Г.Л. Грауэрман, опираясь на опыт комплекса, опубликовал работу «Что такое охрана материнства и как ее следует осуществлять?» [7]. Многие его рекомендации были реализованы при построении советской системы здравоохранения. Таким образом, медицинский комплекс учреждений им. С.В. Лепехина и Л.И. Тимистера стал связующим звеном между дореволюционной и советской организацией охраны матери и младенца, что подтверждает их преемственность.

После революции родильный дом им. С.В. Лепехина и больница им. Тимистера продолжили свою деятельность. Г.Л. Грауэрман, В.Я. Илькевич, С.В. Сазонов, Ф.А. Зайцев и В.А. Гок-Сморчек работали в Москве. В 1929 г. медицинский комплекс был преобразован в Институт охраны материнства и младенчества, который в 1936 г. был переименован в Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (МОНИАГ), являющийся в настоящее время одним из ведущих российских научных центров охраны материнства.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Грауэрман Г.Л. К вопросу об оказании акушерской помощи в Москве. М.: Товарищество типографии А.И. Мамонтова, 1901; 18. [Grauerman G.L. On the issue of obstetric care in Moscow. Moscow: Tovarithchestvo tipografii A.I. Mamontova; 1901; 18 (in Russ.)]
2. Московская городская больница для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера. Отчет Московской Городской больницы для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера за время с 15 ноября 1910 г. до 1 января 1912 г. М.: Городская типография, 1913; 132. [L.I. Timister Moscow city hospital for postpartum patients. Report of the L.I. Timister Moscow city hospital for postpartum patients for the time from November 15, 1910 to January 1, 1912. Moscow: Gorodskaya tipografia, 1913; 132 (in Russ.)]
3. Московская городская больница для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера. Отчет московской городской больницы для послеродовых больных имени Л.И. Тимистера за 1914 год. М.: Городская типография, 1916; 72. [L.I. Timister Moscow city hospital for postpartum patients. Report of the L.I. Timister Moscow city hospital for postpartum patients for the year 1914. Moscow: Gorodskaya tipografia, 1916; 72 (in Russ.)]
4. Городской родильный дом имени С.В. Лепехина. Отчет по Городскому родильному дому имени С.В. Лепехина

- за 1908 год. М.: Городская типография, 1909; 40. [City maternity hospital named after S. V. Lepekhin. Report of the City maternity hospital named after S.V. Lepekhin for 1908. Moscow: Gorodskaya tipografiya, 1909; 40 (in Russ.)]
5. Гок-Сморчек В.А. Три случая атрофии грудного возраста, леченные солодовым супом. *Медицинское обозрение* 1912; 77(4): 356–370. [Gok-Smorchek V.A. Three cases of infant atrophy treated with malt soup. *Meditsinskoe obozrenie* 1912; 77(4): 356–370 (in Russ.)]
 6. Медовиков П.С. В чем должна состоять борьба с детской смертностью. Петроград: Государственная типография, 1916; 43. [Medovikov P.S. What should be the fight against child mortality. Petrograd: Gosudarstvennaya tipografiya, 1916; 43 (in Russ.)]
 7. Грауэрман Г.Л. Что такое охрана материнства и как ее следует осуществлять? М.: Отдел охраны материнства и младенчества народного Комиссариата Социально-го Обеспечения, 1919; 40. [Grauerman G.L. What is protection of motherhood and how it should be done? Moscow: Otdel okhrany materinstva i mladenchestva narodno-go Komissariata Sotsial'nogo Obespecheniya, 1919; 40 (in Russ.)]

Поступила: 30.08.19

Received on: 2019.08.30

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2019 г.

- Аборин С.В., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаматов А.Р.* Влияние факторов беременности и родов на развитие острого повреждения почек у недоношенных новорожденных 2, 57
- Абухамда А.Ф.* Неонатальный несахарный диабет у палестинского новорожденного 5, 101
- Агапитов Л.И., Черепнина И.В.* Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии 4, 114
- Агарков Н.М., Кича Д.И., Блинков Ю.Ю., Анцупов В.Н., Проценко Р.В., Луценко И.В., Пошибайлова А.В.* Информативность ante- и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных 3, 60
- Акрамов Н.Р., Осипова И.В., Закирова А.М., Хаертдинов Э.И., Рашитова Э.Л.* Мутация гена WT1 в 7-м экзоне у мальчика с нарушением формирования пола и двухсторонней нефробластомой 6, 94
- Алимова И.Л.* Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению 6, 6
- Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.* Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек 2, 22
- Балева Л.С., Сипягина А.Е.* Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей — актуальная проблема современности 1, 7
- Батожаргалова Б.Ц., Дьякова С.Э., Петрова Н.В., Мизерницкий Ю.Л., Зинченко Р.А.* Ассоциация полиморфизмов генов NO-синтазы и аргиназы, клинико-лабораторных и функциональных показателей с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей, больных бронхиальной астмой 5, 55
- Белоусова Е.Д.* Причины гипердиагностики эпилепсии у детей 3, 97
- Бельмер С.В.* Кисломолочные продукты: от истории к современности 6, 119
- Блохин Б.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л., Ситников И.Г., Лазарева С.Г., Бальцерович Н.Б., Перминова О.А., Жиглинская О.В., Кошавцева М.Ю.* Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей 4, 105
- Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л.* Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии 5, 123
- Бокерия Е.Л.* Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца 3, 5
- Бокерия Е.Л.* Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть II: нарушение ритма сердца и проводимости 4, 6
- Ваземиллер О.А., Ваганов А.А., Голубенко Н.К., Аксанова Р.Х., Салмина А.Б., Емельяничук Е.Ю.* Диагностика повреждения миокарда у недоношенных детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неонатальном периоде 5, 38
- Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф.* Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей 3, 103
- Воинова В.Ю., Николаева Е.А., Щербакова Н.В., Яблонская М.И.* Высокопроизводительное секвенирование ДНК для идентификации генетически детерминированных заболеваний в педиатрической практике 1, 103
- Вольнец Г.В.* Современный взгляд на лечение хронического гепатита С у детей и подростков 6, 11
- Вольнец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А.* Наследственная тирозинемия I-го типа у детей 5, 69
- Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Ясаков Д.С., Леоненко С.Н., Макарова С.Г.* Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами 1, 81
- Габулов Г.Г., Джабраилова Г.И.* О влиянии селена на иммунный статус в комплексной терапии у детей с аутоиммунным тиреоидитом 2, 87
- Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С., Шайдуллина М.Р., Криницкая Н.В., Шакирова А.Р., Печерица О.Г.* Сахарный диабет и семейная гиперхолестеринемия у ребенка — реальность? 4, 88
- Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Серая В.А., Лоскутова О.Ю.* Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом 2, 30
- Гармаева В.В., Дементьева Г.М., Кушнарева М.В., Байдакова Г.В., Сухоруков В.С., Кешишян Е.С., Захарова Е.Ю.* Нарушения карнитинового обмена у недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией 4, 45

- Гасанов С.Ш., Садыгова Ш.А., Бабаева Б.А. Клиническое значение содержания микроэлементов у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию 6, 53
- Георгиева О.В., Конь И.Я., Пырьева Е.А., Макаркин Д.В., Нефедов С.С. Новый вид консервированных продуктов на мясной основе для питания детей раннего возраста 3, 118
- 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 5, 14
- Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю., Школьников М.А., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Ковалев И.А. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения 4, 11
- Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации 6, 30
- Доброванов А.Е., Кралинский К., Молчан Я., Ковальчук В.П. Актуальность ультразвукового неонатального скрининга органов мочевыделительной системы 3, 68
- Егиян Н.С., Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Арестова Н.Н. Роль педиатра в лечении детей с врожденными катарактами 5, 134
- Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я., Мусаева О.И., Живцова П.А. Конституциональное разнообразие размеров внутренних органов у подростков 2, 94
- Застрожина А.К., Захарова И.Н., Сычев Д.А., Гришина Е.А., Рыжикова К.А. Ассоциация полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 с эффективностью противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой 3, 73
- Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus* GG: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике 6, 20
- Захарова Н.И., Янин В.А., Крикунова В.Л., Хлебушкина В.М., Гаврилова О.С. Аутосомно-доминантный буллезный эпидермолиз дистрофического типа у новорожденного 3, 78
- Захарова Н.И., Янин В.А., Малютина Л.В., Крикунова В.Л., Халимова О.А., Хлебушкина В.М. Опыт организации индивидуального банка грудного молока в перинатальном центре 4, 99
- Захарова С.Ю., Левина Л.Г. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития 6, 57
- Змановская В.А., Кашуба Е.В., Валеев Р.И., Ежов О.Ю. Оценка эффективности программы скрининга и мониторинга ранней профилактики ортопедических осложнений у детей с детским церебральным параличом 6, 79
- Иванова И.И., Гусаев С.Ф., Сухоруков В.С., Гончарова О.В., Камелденва Д.Б. Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом 5, 84
- Калагина Л.С. Витамин D у детей при аллергических заболеваниях 1, 25
- Камаев А.В., Трусова О.В., Бутырина У.А., Макарова И.В. Повышение эффективности лечения детей с атопическим дерматитом в результате использования комплекса эмолиентов 3, 109
- Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Куринная О.С., Зеленова М.А., Юров И.Ю. Алгоритм диагностического поиска при нарушении формирования познавательных функций у детей, родившихся недоношенными 6, 39
- Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю., Жуковская А.В., Никитин М.А. Острый фокальный бактериальный нефрит 6, 98
- Кириченко И.М. Применение топической ингаляционной антибиотикотерапии у детей с затянувшимся аденоидитом 3, 87
- Кобринский Б.А. Переходные состояния в неврологии (нейроконтинуум) детского возраста 5, 8
- Кобринский Б.А., Жаков Я.И., Сухоруков В.С. Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии 2, 5
- Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка 4, 19
- Колосова Н.Г., Геппе Н.А., Дронов И.А. Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме 1, 125
- Комкова Г.Н., Басова А.В. Проблемы определения пола у новорожденных: социальный, медицинский и юридический аспекты 3, 124
- Кораблева Н.Н., Макаров Л.М., Балыкова Л.А., Котлукова Н.П. Псевдожизнеугрожающие состояния у детей первого года жизни 2, 13

- Кортаева Н.В., Ипполитова Л.И., Настаушева Т.Л., Иванова О.А., Козутницкая М.И., Першина Е.С.* Медико-психологические особенности матерей, родивших недоношенных детей 4, 38
- Кравченко Е.Н., Ларькин В.И., Ларькин И.И.* Перинатальные повреждения центральной нервной системы и факторы, способствующие их формированию 1, 56
- Красножен В.Н., Закирова А.М., Маланичева Т.Г., Рашитова Э.Л.* Новые подходы к оптимизации профилактики рекуррентных респираторных заболеваний в дошкольном возрасте 4, 65
- Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Соловьева Н.А.* Краниосиностоз в практике участкового педиатра 2, 100
- Леонтьева И.В.* Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков 1, 15
- Летифов Г.М., Бойко Н.В., Стагниева И.В., Лукашевич Ю.Н.* Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и динамика заболеваемости острым средним отитом у детей 5, 91
- Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Суслова Т.Е.* Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца 2, 68
- Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Аксенова Н.В., Беспорточный Д.А., Балыкова Л.А., Паршина Т.С.* Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте высших достижений (исследование ЭПИЗОД-С) 6, 62
- Макарова Т.П., Ильина М.С.* Маркеры нестабильности генома у больных ювенильным ревматоидным артритом 6, 73
- Малышкина А.И., Матвеева Е.А., Филькина О.М., Ермакова И.С.* Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения 1, 39
- Мамедов И.С., Сухоруков В.С., Золкина И.В., Савина М.И., Николаева Е.А.* Оценка масс-спектрометрических показателей для дифференциальной диагностики наследственных нарушений обмена органических кислот у детей 1, 61
- Масленникова И.Н., Бокерия Е.Л., Казанцева И.А., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н.* Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей 3, 51
- Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Филькина О.М., Кочерова О.Ю., Долотова Н.В.* Медико-социальная характеристика семей и психологические особенности матерей детей, родившихся с массой тела менее 1500 г 6, 45
- Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е.* Ранний врожденный сифилис: решенные и нерешенные вопросы диагностики 2, 75
- Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Костюченко М.В., Клясова Г.А., Мальчикова А.А., Афанасьева М.П.* Аллергический бронхолегочный микоз у ребенка, вызванный *Rhizopus lilacinus* 2, 102
- Мизерницкий Ю.Л., Шахназарова М.Д.* Плюсы и минусы комбинированной муколитической терапии у детей 6, 114
- Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А.* Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике 4, 128
- Миненкова Т.А., Мизерницкий Ю.Л., Разинькова Н.С., Сережкина А.В., Костюченко М.В.* Синдром Хаммана-Риша у ребенка раннего возраста 4, 83
- Михайлин Е.С., Иванова Л.А.* Особенности состояния новорожденных, родившихся у несовершеннолетних матерей 4, 35
- Морозов В.И., Подшивалин А.А., Чигвинцев Г.Е., Зыкова М.А., Батыршина Л.И., Бобылева Е.В.* Редкий клинический случай атрезии пищевода у новорожденного 6, 106
- Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В., Туркина Т.И., Сухоруков В.С.* Анализ экспрессии генов по технологии pCounter Nanostring в медицинских исследованиях: опыт использования у детей с нефротическим синдромом 1, 110
- 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 5, 21
- Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Анохин В.А., Царегородцев А.Д., Шарафутдинов И.Х.* Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения 2, 81
- Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Вицелли Е.А.* Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков 1, 76
- Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Закирова З.А., Корнеева Т.Ю., Шевлякова А.А., Лапунова Т.Я., Архипова О.П., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Савченко О.А., Демченко В.И.* Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом 1, 68

- Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нефедова Ж.В., Тимофеева Е.П., Черепанова М.И. Организация вскармливания детей с хроническими нарушениями питания 5, 140
- Плешкова Е.М., Длин В.В. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы 6, 68
- Подсвинова Е.В., Балакирева Е.А., Романова Т.А., Чурносоев М.И., Рудых Н.А., Головченко О.В., Юдина Н.Б. Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней 3, 82
- Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Скирда Т.А., Бунин С.В., Власов Е.В. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста 4, 70
- Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В., Тоболева М.А. Новые тенденции в назначении прикорма: теория и практика 2, 117
- Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В. Новые продукты в питании детей раннего возраста и их роль в формировании пищевого поведения 1, 130
- Радциг Е.Ю. Новые возможности препаратов элиминационно-ирригационной терапии в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом 6, 110
- Разумовский А.Ю., Дегтярева А.В., Куликова Н.В., Рачков В.Е., Ратников С.А., Филиппова Е.А., Пучкова А.А., Албегова М.Б. Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией 1, 46
- Рахманова И.В., Сичинава Л.Г., Лебедева С.Ю. Слуховая функция у детей из двойни от спонтанной и индуцированной беременности 5, 49
- Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А., Михайлов А.В., Кашишанова Т.А., Романовский А.Н., Иванова Р.А., Романова Е.С., Ушакова Г.М. Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции 6, 89
- Рыков М.Ю. Основные показатели, характеризующие качество медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в 2013–2017 гг. в Москве и Московской области 1, 94
- Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А. Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу: результаты внедрения 6, 84
- Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р. Остеосаркома — на пути к персонализированной терапии. Часть I: стандартная химиотерапия в настоящее время 2, 47
- Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р. Остеосаркома — на пути к персонализированной терапии. Часть II: персонализированная терапия будущего 3, 28
- Сальков В.Н., Художков Р.М. Детский церебральный паралич как следствие пренатального дизонтогенеза головного мозга 3, 11
- Самсонова Т.В., Назаров С.Б. Диагностическое значение компьютерной стабилотрии при двигательных нарушениях у детей первого года жизни 5, 97
- 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 5, 104
- Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Взаимосвязь результатов ультразвукового краниального исследования — нейросонографии — с исходами психомоторного развития детей, рожденных глубоко недоношенными 5, 33
- Селиверстова А.А., Савенкова Н.Д., Марченко С.П. Факторы риска кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек у новорожденных и грудных детей с врожденными пороками сердца 2, 63
- Скакодуб А.А., Генне Н.А., Адмакин О.И., Мамедов А.А., Шпитонкова О.В. Анализ этиопатогенетических и клинических особенностей течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с ревматическими заболеваниями 4, 76
- Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Бельмер С.В. Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания 3, 37
- Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Суровцева А.В. Анти-NMDAR аутоиммунный энцефалит у детей и вирус простого герпеса 1-го типа 3, 17
- Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Маркова К.В., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф. Клинические случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W 5, 114
- Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Харламова Н.В. Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности 5, 27
- Сухарева Г.Э. Сердечно-сосудистые осложнения синдрома Марфана у детей Крымского региона 1, 116

Сухих Г.Т., Дегтярева А.В., Силачев Д.Н., Горюнов К.В., Дубровина И.В., Ушакова Л.В., Дегтярев Д.Н. Терапевтический эффект мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из пуповины человека, у пациента с синдромом Криглера–Найяра I типа 4, 26

Узунова А.Н., Онищенко Н.А. Анализ причин перинатального риска и структура патологии у недоношенных детей г. Челябинска, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела 4, 92

Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста: эволюция от традиционных к функциональным 4, 133

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 5, 109

Фуголь Д.С., Шошин К.А., Пампура А.Н. Проктоколит, индуцированный пищевыми белками 1, 120

Хавкин А.И., Волинец Г.В. Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель) в комплексном лечении детей первого года жизни с заболеваниями органов пищеварения 3, 91

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бурганова Г.Р., Певнев Г.О., Мавликеев М.О., Киясов А.П., Низамутдинов Е.З., Любин С.А., Сатрутдинов М.А., Пшеничный П.В. Лимфоциты слизистой оболочки кишечника при неонатальном сепсисе 4, 52

Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Синдром Лайелла у детей — клинические проявления, лечение 1, 99

Хасанова С.С., Камилова А.Т. Динамика значений фекального зонулина у недоношенных детей первых двух недель жизни 2, 52

Хасанова С.С., Камилова А.Т., Ахмедова Д.И. Активность фекальной эластазы у недоношенных детей 5, 44

Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б., Невмержицкая О.В., Чупаева О.Ю., Селиверстова А.А., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Пилюгов Н.Г., Терешенко О.Ю., Попова Л.Л., Андреев М.С. Особенности гемодинамического статуса у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде 1, 30

Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсibilизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование 1, 88

Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Поляков В.К., Барыльник Ю.Б., Лиско О.Б., Мишагин Н.И. Дериваты акридонуксусной кислоты в практике педиатра 2, 110

Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Кушнарeva М.В., Семякина А.Н., Харабадзе М.Н., Сухоруков В.С. Гипоксический синдром при наследственных болезнях соединительной ткани 4, 60

Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний 2, 38

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Анохин В.А. Письмо в редакцию 2, 129

Горелова Л.Е., Шелкова В.Н. Первый городской медицинский комплекс охраны матери и младенца в Москве 6, 126

Моргошия Т.Ш., Вавилова О.Г., Мархулия Х.М., Сыроежин Н.А., Балашова Е.Д. Научная школа и творчество академика В.И. Молчанова. К 150-летию со дня рождения ученого 2, 123

ЮБИЛЕЙ

Л.Т. Тебloeва (к 90-летию со дня рождения) 1, 5

Л.С. Балева (к 80-летию со дня рождения) 1, 6

В.В. Длин (к 65-летию) 5, 7

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора М.Г. Романцова 1, 136

Памяти Ю.М. Белозерова 2, 132

Памяти В.П. Булатова 2, 133

Памяти М.С. Игнатовой 4, 141

Памяти А.Г. Грачевой 4, 142

НеоЦитотект®

РУ ЛС-002341

БЕЗОПАСНЫЙ И НАДЕЖНЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН
ЧЕЛОВЕКА АНТИЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЙ



Медипал
Онко

На территории России и СНГ продвижением препаратов «Биотест» занимается компания «МЕДИПАЛ-ОНКО»

115230, Москва, Варшавское шоссе, д. 47, корп. 4
Тел.: +7 (495) 662-84-94; факс +7 (495) 662-84-95
e-mail: public@medipal-onko.ru; www.medipal-onko.ru

Краткая информация по препарату НеоЦитотект:

Лекарственная форма: Раствор для инфузий.

Состав: в 1 мл раствора содержится белка плазмы человека — 50 мг; содержание антител против цитомегаловируса — не менее 100Е.

Показания: профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у пациентов с подавленной медикаментами иммунной системой; предотвращение манифестации заболевания после инфицирования ЦМВ. Терапия ЦМВ инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, например, у недоношенных детей и новорожденных, а также у пациентов с подавленным медикаментами иммунитетом или иммунодефицитом, вызванным другими причинами (СПИД). Возрастные ограничения отсутствуют.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека.

Режим дозирования: Профилактика — 1 мл/кг массы тела с интервалом 2-3 недели не менее 6 раз. Терапия — 1 мл/кг массы тела каждые 48 часов до исчезновения клинических симптомов.

Побочное действие: побочные явления могут встречаться при высокой скорости введения; у пациентов с полным или частичным иммунодефицитом; у пациентов, получающих иммуноглобулин человека впервые или при переходе на другой препарат иммуноглобулина.

Меры предосторожности: необходимо строго соблюдать рекомендуемую скорость введения.

Перед использованием ознакомиться с подробной инструкцией по применению.

АСКОРИЛ

3 ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ В БОРЬБЕ С КАШЛЕМ^{*,1,2}

- Способствует **снижению вязкости мокроты и облегчению ее выведения**^{1,2}
- Способствует **снижению необходимости в антибактериальной терапии** в 2,5 раза у часто болеющих детей^{3,5}
- Направлен на **предотвращение затяжного течения респираторного заболевания**⁴



ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ^{1,2}

* В составе комбинированной терапии острых и хронических бронхо-легочных заболеваний, сопровождающихся образованием трудноотделяемого вязкого секрета: бронхиальная астма, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, эмфизема легких, коклюш, пневмокониоз, туберкулез легких. 1,2

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Аскорил (сироп, таблетки)

Регистрационный номер. Сироп — П N015290/01; таблетки — ЛСР-003332/09. **Торговое название.** Аскорил экспекторант, Аскорил. **Международное непатентованное название.** Бромгексин+гвайфенезин+сальбутамол. **Лекарственная форма:** таблетки, сироп. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность, период лактации; тахикардия, миокардит; пороки сердца; декомпенсированный сахарный диабет; тиреотоксикоз; глаукома; печеночная или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кишечное кровотечение; артериальная гипертензия; для таблеток — детский возраст до 6-х лет; для сиропа — детский возраст до 2 лет. **С осторожностью** назначают пациентам с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. **Побочное действие.** Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Имеются сообщения о тяжелых кожных реакциях, таких как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), связанных с применением амброксола. Поскольку амброксол является метаболитом бромгексина, риск возникновения анафилактических и тяжелых кожных реакций может рассматриваться и для бромгексина. Гвайфенезин окрашивает мочу в розовый цвет. Не рекомендуется принимать одновременно с препаратом щелочное питье. **Условия хранения.** В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности** 2 года. Не использовать по истечении срока годности. **Отпуск из аптек.** По рецепту врача.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил Экспекторант. <http://grls.rosminzdrav.ru/>. [Online] 05.07.2019.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил. <http://grls.rosminzdrav.ru/>. [Online] 05.07.2019.

3. Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. Ключников О.О. 2012, РМЖ Педиатрия, с. 68-71.

4. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. Клячкина ИЛ, 1-2012, РМЖ, с. 278-285.

5. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. Гелле Н.А., Селиверстова НА, Упошева М.Г. 1-2011, ЭФ. Педиатрия, с. 58-62.

glenmark

ООО «Гленмарк Импэкс», Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д.2, стр. 3, БЦ «Вивальди Плаза», эт. 2. Тел./Факс 7 (499) 951-0000.
www.glenmarkpharma.com / www.glenmark-pharma.ru

Информация предоставлена для специалистов здравоохранения.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА АСКОРИЛ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Департамент здравоохранения г. Москвы
Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
(ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
Педиатрический факультет – Кафедра детских инфекционных болезней
*в содружестве с Российским национальным исследовательским медицинским университетом имени Н.И. Пирогова
(кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей) и Первым Московским государственным медицинским
университетом имени И.М. Сеченова (кафедра детских болезней и кафедра детских инфекционных болезней)*

Уважаемые коллеги!

В целях содействия деятельности в сфере профилактики и охраны здоровья граждан Российской Федерации и повышения уровня профессиональных знаний работников здравоохранения информируем вас о проведении Кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ при информационной поддержке АНО «Персонализированная медицина»

XII Общероссийской научно-практической конференции
«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ
СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

На конференции будет представлена современная информация о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсуждены вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, ревматологии, отоларингологии, онкологии, инфекционной патологии. Акцент в Программе конференции сделан на клинический разбор «трудных» больных, обсуждению практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, дерматологи, пульмонологи, хирурги, нефрологи, неврологи, аллергологи-иммунологи, гастроэнтерологи стационаров, поликлиник и ЛПУ.

На Выставке будут представлены лекарственные препараты, приборы и материалы для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза.

По материалам Конференции планируется издание сборника аннотированных докладов.

Приём статей (не более 5 страниц) для публикации до 15 апреля 2020 года.

Организаторами подана заявка с целью обеспечения слушателей баллами НМО

Адрес для переписки с Оргкомитетом: infosomat@yandex.ru

Приглашаем Вас принять участие в работе данной конференции!

**ВРЕМЯ
ПРОВЕДЕНИЯ**
19 МАЯ
2020 ГОДА



**МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ**
ДОМ УЧЁНЫХ
МОСКВА, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА,
Д. 16